

ANNÉE 2013

N° 068

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Pauline JULES

Présentée et soutenue publiquement le 4 Novembre 2013

**La méthodologie Lean Six Sigma au service de la
qualité dans une unité de production
de formes sèches et effervescentes**

Président : Mr Gaël GRIMANDI, Professeur en Pharmacie Galénique

Membres du jury : Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique
Mme Carole DAL-MAS, Pharmacien Responsable de Production

REMERCIEMENTS

A Monsieur Gaël GRIMANDI,

Pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse, pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et pour les connaissances que vous nous avez transmises durant nos années d'études, soyez assuré de mon profond respect.

A Madame Hélène GAUTIER,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour votre grande disponibilité, votre esprit critique et votre investissement dans ce travail, soyez assurée de ma profonde estime.

A Madame Carole DAL-MAS,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Pour m'avoir aidée à l'élaboration de cette thèse et pour tous vos conseils avisés qui ont contribué à la réussite de cette journée. Sincères remerciements.

A l'ensemble du personnel de l'Unité de Fabrication de GA1,

Pour leur disponibilité, leurs conseils et leur bonne humeur, je vous remercie tous d'avoir fait de mon année d'apprentissage une belle réussite.

A mes parents,

Pour m'avoir donné la liberté nécessaire à mon épanouissement et pour avoir supporté mon caractère changeant lors des examens. Que cette thèse témoigne de ma profonde gratitude.

A ma sœur Solenn et à mon frère Etienne,

Pour notre complicité et pour le partage de tous ces moments vécus ensemble. Merci d'être là.

A ma famille,

Pour leur bienveillance et leur soutien sans faille. Je vous en remercie tous.

A Barbara, Brigitte, Marina, Sally, Vicky et Vladimir,

Pour toutes ces soirées, ces tonus, ces diners presque parfait, ces voyages en Espagne, au ski, à la mer, à Paris, à Londres, ces festivals, ces anecdotes, ces fous rire... Merci pour ces cinq années de bonheur. Malgré la distance, je suis certaine que nos aventures perdureront encore de longues années.

A tous mes amis athlètes,

Pour le plaisir d'avoir partagé avec vous tant de séances de torture. Pour m'avoir toujours soutenue et permis de croire en l'impossible. Un grand merci.

A mes amis pharmas, nantais et bretons,

Merci pour tous ces moments de bonheur et d'insouciance.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2012 (d'après (4)).	16
Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux (en %) (d'après (4)).	19
Figure 3 : La production pharmaceutique en Europe : principaux pays producteurs en 2010 (en milliards d'euros) (d'après (4)).	20
Figure 4 : Les principaux produits exportés (données brutes en millions d'euros) (d'après (7)).	21
Figure 5 : Le marché des génériques en valeur et en volume en 2012 (4).	25
Figure 6 : L'évolution du cycle de vie d'un médicament (4).	26
Figure 7 : La maison Toyota Production System (19).	35
Figure 8 : Une application des « cinq pourquoi » suite à l'apparition de composants non-conformes (d'après (21)).	37
Figure 9 : Représentation graphique d'une courbe de Gauss (33).	42
Figure 10 : Illustration de l'impact des différentes variables sur le produit final (35).	43
Figure 11 : La roue de Deming ou PDCA.	44
Figure 12 : Schématisation de la démarche DMAIC et des principaux objectifs.	45
Figure 13 : Evolution des méthodologies Lean et Six Sigma (40).	47
Figure 14 : Les quatre piliers du Lean Six Sigma (d'après (42)).	49
Figure 15 : Exemple d'un comprimé ébréché.	57
Figure 16 : Exemple de charte de projet vierge (44).	61
Figure 17 : Schéma de pensée de la phase Define pour le Projet réduction variabilité dosage PA1.	62
Figure 18 : Exemple d'un RACI (44).	63
Figure 19 : Exemple de Brown Paper (44).	66
Figure 20 : Trame d'un plan de collecte de données appliqué au projet réduction variabilité dosage PA1.	69
Figure 21 : Représentation graphique de la capabilité process (45).	70
Figure 22 : Carte de contrôle du dosage en PA1 avec des spécifications à $\pm 10\%$ (M1, 2012).	71
Figure 23 : Carte de contrôle du dosage en PA1 avec des spécifications à $\pm 5\%$ (M1, 2012).	71
Figure 24 : Schéma d'un banc de chute.	74
Figure 25 : Exemple de diagramme d'Ishikawa (44).	75
Figure 26 : Exemple de diagramme de Pareto.	77
Figure 27 : Grille de criticité du projet comprimés ébréchés.	80
Figure 28 : Modes de défaillances génériques (44).	81
Figure 29 : Etude des comprimés ébréchés de la spécialité A à 50 kN et à 60 kN (Semaine 15 à Semaine 39).	83
Figure 30 : Etude de la répartition granulométrique sur des lots avec une bonne pondération (bleu) et une mauvaise pondération (rouge).	84
Figure 31 : Etude des comprimés ébréchés à 5,4 mm d'épaisseur (60 kN) et à 5,5 mm d'épaisseur (50 kN) en semaine 47.	85
Figure 32 : Les différents tests statistiques (44).	86
Figure 33 : Exemples de droites de dispersion (48).	87
Figure 34 : Résultat du test de régression D50 versus Indice de Compressibilité.	87
Figure 35 : Granulométrie du Bicarbonate de Sodium pour les fournisseurs F1 et F2.	88

Figure 36 : Droites de Henry pour les deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium : F1 et F2.	90
Figure 37 : Test-t comparant les valeurs pondérées de deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium.	91
Figure 38 : Dosage du PA1 dans le Mélange final et dans le Mélange de Base.....	92
Figure 39 : Exemple de diagramme d'affinité (50).....	98
Figure 40 : Illustration de la méthode des 6 chapeaux de De Bono (51).	99
Figure 41 : Exemple d'un diagramme de Gantt (44).....	101
Figure 42 : Différents types de cartes de contrôle (44).....	103
Figure 43 : Carte de contrôle du diamètre médian D50 de la poudre A dans le projet comprimés ébréchés.....	104

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les 10 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux en 2012 (d'après (4)).	17
Tableau 2 : Les 10 médicaments les plus vendus dans le monde en 2012 (d'après (4)).	18
Tableau 3 : Comparaison des qualités de processus placés à 4σ à 6σ (25).	44
Tableau 4 : Les apports complémentaires du Lean Management et du Six Sigma (36).	48
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des variables responsables de 80% des effets concernant la problématique Réduction variabilité dosage PA1.	78
Tableau 6 : Exemple de tableau de présentation d'une AMDEC.	79
Tableau 7 : Valeurs de pondération pour des lots de la formule A provenant des deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium.	89
Tableau 8 : Paramètres influant sur le dosage en PA1 d'après le diagramme de Pareto.	93
Tableau 9 : Résumé des paramètres critiques influant sur le taux d'ébréchés dans la formule A.	95
Tableau 10 : Exemple de graphique de sélection.	100
Tableau 11 : Tableau récapitulant les solutions proposées face à la problématique des comprimés ébréchés et leur faisabilité.	101

TABLE EQUATIONS

Équation 1 : Formule de la capacité Cp.	43
Équation 2 : Formule de la capacité process Cpk. LSI : Limite de spécification inférieure ; LSS : limite de spécification supérieure. μ : moyenne.	43

LISTE DES ABREVIATIONS

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

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

ANOVA : Analysis of Variance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APR : Annual Product Review

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ASOL : solution de PA1

Bric : Brésil, Russie, Inde, Chine

CC : Change Control

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CI : Continuous Improvment

Cp : Capabilité

Cpk : Capabilité Process

CSF Santé : Comité Stratégique de Filière des produits de santé

Csis : Conseil stratégique des industries de santé

DMAAC : Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler

DMAIC : Define Measure Analyse Improve Control

DPMO : Défauts Par Million d'Opportunités

D50 : diamètre médian de particules de plus de 50% de la poudre

EMA : European Medicines Agency

Gage R&R : Jauge Reproductibilité & Répétabilité

GSK : GlaxoSmithKline

HAS : Haute Autorité de Santé

IT : Intervalle de Tolérance

JEI : Jeunes Entreprises Innovantes

JIT : just-in-time

MB : mélange de base

MF : mélange final

MGS : Mélangeur - Granulateur - Sécheur

MSP : Maitrise Statistique des Procédés

OST : Organisation Scientifique du Travail

PDCA: Plan, Do, Check, Act

PF : Produit Fini

PIB : Produit Intérieur Brut

PSO : Produit Semi-Ouvré

RACI : Responsable Accountable Consulted Informed

R&D : Recherche & Développement

SIPOC: Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers

SMART : Spécifique Mesurable Atteignable Réaliste Temporisée

SMR : Service Médical Rendu

TPS : Toyota Product System

X_i : Variable d'entrée

Y_{op} : Variable de sortie

7M : Milieu, Méthodes, Matières, Main d'œuvre, Matériel, Mesure et Management

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE EQUATIONS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
SOMMAIRE.....	9
INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE : L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, UN SECTEUR EN PLEINE MUTATION.	13
1 Le contexte industriel	14
1.1 L'offre de variété	14
1.2 La flexibilité et l'adaptabilité	14
1.3 Le service	15
2 La situation de l'industrie pharmaceutique en 2013.....	16
2.1 Les Etats-Unis dominent le marché mondial du médicament	16
2.2 La France est le 4 ^{ème} producteur européen de médicaments.....	20
3 Les défis à venir de l'industrie pharmaceutique.....	23
3.1 Le cadre réglementaire	23
3.2 L'expiration des brevets et l'essor des génériques.....	24
3.3 La recherche conventionnelle	25
3.4 Le commerce parallèle.....	27
4 Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques doivent s'adapter aux exigences du marché	29
DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DE DEUX CONCEPTS D'AMELIORATION CONTINUE : LE LEAN MANAGEMENT ET LE SIX SIGMA.....	30
1 Le Lean Management.....	31
1.1 Les origines du Lean remontent au XX ^{ème} siècle.....	31
1.2 La définition du Lean Management.....	35
1.3 Les principes fondamentaux	36
1.4 Les gains du Lean Management.....	38
1.5 Les limites et obstacles de la méthodologie Lean	39

2	La méthodologie Six Sigma	40
2.1	Motorola, berceau du Six Sigma.....	40
2.2	Définition et principes du Six Sigma	41
2.2.1	Quelques notions de statistiques	42
2.2.2	Déroulement de la méthodologie Six Sigma.....	44
2.2.2.1	Le PDCA	44
2.2.2.2	Le DMAIC : Define Measure Annalyse Improve Control	45
2.3	Les gains du Six Sigma	46
2.4	Les limites de la méthodologie Six Sigma	46
3	Le Lean Six Sigma : la combinaison gagnante	47
3.1	La complémentarité du Lean et du Six Sigma	47
3.2	Les quatre piliers du Lean Six Sigma	48
3.2.1	Satisfaire le client	49
3.2.2	Améliorer le processus.....	50
3.2.3	Travailler en équipe.....	51
3.2.4	Se baser sur les données et les faits	51
3.3	Les acteurs des projets Lean Six Sigma.....	51
3.3.1	Définition de la stratégie d'entreprise	52
3.3.2	L'infrastructure Lean Six Sigma	52
 TROISIEME PARTIE : LES OUTILS DU LEAN SIX SIGMA. APPLICATION A LA FABRICATION DE FORMES SECHES ET EFFERVESCENTES.		54
1	Présentation du contexte de deux projets Lean Six Sigma dans une Industrie Pharmaceutique	55
1.1	Projet Lean Six Sigma dans un atelier de granulation.....	56
1.1.1	Définition de la problématique.....	56
1.1.2	Présentation du process de fabrication de l'atelier de granulation des formules M1, M2 et M3	56
1.2	Projet Lean Six Sigma dans un atelier de compression et de conditionnement	57
1.2.1	Le contexte	57
1.2.2	Le process de fabrication	58
1.2.3	Le process de conditionnement	58
2	Les outils associés à la démarche DMAIC	60
2.1	La phase Define	60
2.1.1	La définition du projet.....	60
2.1.1.1	La charte projet	60
2.1.1.2	Le schéma de pensée.....	61
2.1.1.3	La méthodologie SMART :Spécifique Mesurable Atteignable Réaliste.....	63
2.1.1.4	Le RACI : Responsable Accountable Consulted Informed	63
2.1.2	L'expression des besoins du client	64
2.1.3	L'identification du processus	64
2.1.3.1	Le SIPOC : Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers.....	64
2.1.3.2	La cartographie de processus.....	65
2.1.4	La gate review de la phase Define	67
2.2	La phase Measure	68
2.2.1	Affiner la cartographie de processus.....	68
2.2.2	Déterminer les moyens de mesure	69
2.2.3	Mettre en place un plan de collecte de données.....	69
2.2.4	Mesurer la capacité du processus.....	70

2.2.5	Mettre en évidence des Quick Wins.....	72
2.2.6	La gate review de la phase Measure	72
2.2.6.1	Le projet réduction variabilité dosage PA1	72
2.2.6.2	Le projet comprimés ébréchés.....	73
2.3	La phase Analyse.....	74
2.3.1	Le diagramme d'Ishikawa.....	75
2.3.2	La matrice Causes & Effets.....	76
2.3.3	Le diagramme de Pareto.....	77
2.3.4	L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité	79
2.3.5	Analyses de données	82
2.3.5.1	Etudes graphiques	82
2.3.5.2	Tests d'hypothèses	86
2.3.6	Les plans d'expériences.....	91
2.3.7	La gate review de la phase Analyse	93
2.3.7.1	Le projet réduction variabilité dosage PA1	93
2.3.7.2	Le projet comprimés ébréchés.....	95
2.4	La Phase Improve	96
2.4.1	Le brainstorming.....	96
2.4.2	Le diagramme d'affinités	97
2.4.3	Les six chapeaux du Docteur De Bono.....	98
2.4.4	Le Benchmarking	100
2.4.5	Le graphique de sélection	100
2.4.6	Le diagramme de Gantt.....	101
2.4.7	La gate review de la phase Improve	102
2.5	La phase Control.....	102
2.5.1	Le plan de contrôle	102
2.5.2	Le management visuel	102
2.5.3	Les cartes de contrôle	103
2.5.4	La conduite du changement.....	104
2.5.5	La gate review de la phase Control.....	105
2.6	Etat des lieux des deux projets Lean Six Sigma.....	105
CONCLUSION		107
BIBLIOGRAPHIE		108
ANNEXES		112

INTRODUCTION

Dans une situation économique marquée par des tensions extrêmes, tant au niveau mondial que français, les moteurs de croissance et de compétitivité du secteur de l'industrie pharmaceutique font l'objet d'une attention soutenue. En effet, pour répondre aux impératifs actuels d'un point de vue économique mais aussi technologique et social, les entreprises s'efforcent d'adopter un modèle de production flexible tout en respectant les contraintes de qualité, de coûts et de délais.

Dans ce contexte extrêmement concurrentiel, les laboratoires pharmaceutiques sont à la recherche de la performance. S'inspirant de l'industrie automobile, les industries pharmaceutiques ont mis en place des démarches d'amélioration continue.

L'amélioration continue, développé initialement au Japon, englobe de nombreux concepts tels que le Lean Management et le Six Sigma. Au fil des années, grâce à la pratique active et au retour d'expérience de nombreux adeptes dans le monde, certains concepts se sont associés conduisant à la création de méthodologies d'amélioration continue performantes. Le Lean Six Sigma en fait partie.

L'objet de cette thèse est d'exposer dans un premier temps le contexte industriel et la situation actuelle du secteur de l'Industrie Pharmaceutique et indique la raison pour laquelle les laboratoires pharmaceutiques adoptent des méthodologies d'amélioration continue.

La deuxième partie est consacrée à la présentation de deux concepts d'amélioration continue. Tout d'abord, le Lean Management, développé au Japon, est une méthode qui permet de gagner en vitesse et en fluidité par la réalisation d'une chasse aux gaspillages. Ensuite sera détaillé la démarche Six Sigma, mise au point par des industriels américains et comprenant de nombreux outils actant pour l'amélioration de la qualité. Le dernier chapitre de cette partie dévoilera les bienfaits de l'association de ces deux concepts pour n'en former qu'un : Le Lean Six Sigma.

La troisième partie détaillera les méthodes et outils du Lean Sigma. Deux cas pratiques rencontrés dans une unité de fabrication et de conditionnement de formes sèches et effervescentes viendront illustrer cette démarche. Il s'agira, d'une part, d'une problématique de variabilité de dosage d'un principe actif rentant dans la composition d'une poudre conditionnée en sachets, et d'autre part, d'une problématique de comprimés ébréchés retrouvés dans les tubes après commercialisation.

**PREMIÈRE PARTIE : L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE, UN SECTEUR EN PLEINE
MUTATION.**

La première partie décrit un secteur industriel en pleine mutation pouvant être expliqué par l'évolution du contexte industriel. La situation de l'industrie pharmaceutique en 2013 suivi des défis qu'elle devra relever afin de s'adapter aux exigences du marché seront par la suite détaillés.

1 Le contexte industriel

Aujourd'hui, dans un marché très concurrentiel où l'offre est généralement supérieure à la demande, les exigences de plus en plus prononcées des clients ne permettent plus à l'entreprise de subsister dans la production de masse.

Les entreprises doivent être en mesure de répondre aux besoins des marchés par leurs capacités d'adaptation, d'amélioration et d'innovation. Cette problématique industrielle est régie par trois principes fondamentaux :

- L'offre de variété,
- La flexibilité et l'adaptabilité,
- Le service, qui se décline en trois composants : le coût, la qualité et le délai. Ces trois paramètres constituent le triangle d'or de la performance industrielle (1).

1.1 L'offre de variété

Le panel des produits vendus et la personnalisation de plus en plus conséquente des produits pour des clients ou des applications données connaissent actuellement un accroissement important. Cette économie de variété remet en question les principes fondamentaux de la gestion de production dite traditionnelle : économie d'échelle, anticipation par une production pour le stock, notion de quantité économique, etc. En effet, la variété influe très fortement sur la flexibilité car plus la gamme de produits fabriquée est diversifiée plus la gestion de la production est difficile (1,2).

1.2 La flexibilité et l'adaptabilité

La rapidité des évolutions technologiques, le développement de la concurrence et la mondialisation des marchés imposent aux entreprises d'élargir et de faire évoluer leurs offres de produits. L'ensemble de ces phénomènes augmente fortement les besoins de flexibilité des entreprises. En conséquence, la demande devient de moins en moins prévisible avec une durée de vie des produits réduite. Face à des évolutions permanentes des produits, à des variations fortes des volumes de consommation et à un accroissement de la variété, les entreprises doivent être en mesure de s'adapter rapidement et d'être extrêmement flexibles.

Le principe de flexibilité et d'adaptabilité se décline de trois différentes façons :

- La capacité à réaliser des produits différents sur les mêmes équipements ;
- La capacité à changer rapidement de production ;
- La capacité à absorber de fortes variations de volume de production.

Ce concept est assuré par la flexibilité des ressources (polyvalence des machines, des opérateurs...), par l'offre alternative en matière de composition des produits ou de processus de fabrication et par les choix organisationnels tels que la création de surcapacité ou de stocks.

Cependant, cette flexibilité reste limitée dans un contexte industriel, notamment de par les surcoûts qu'elle entraîne. Par conséquent, les entreprises vont plutôt s'orienter vers l'optimisation des trois principales composantes de la performance industrielle : qualité, coût et délai (1,2).

1.3 Le service

Le service doit être étudié selon trois points de vue :

- La qualité : les exigences imposées en termes de qualité ont conduit les entreprises à mettre en œuvre des démarches de qualité totale afin de tendre vers le zéro défaut pour les produits livrés. Les flux ont évolué ce qui entraîne une réduction des stocks et des délais de mise à disposition des produits (livraison directe des produits dans les unités de production, suppression des contrôles à réception...) ;
- Le délai : la généralisation du juste-à-temps (*just-in-time*) a conduit à une réduction drastique des délais clients. Si la garantie de délais courts ne pose pas de problèmes particuliers pour la livraison de produits standards peu diversifiés, elle amène en revanche à une remise en cause complète de l'organisation du système logistique et des méthodes de gestion dans une économie de variété ;
- Les coûts : dans la plupart des secteurs d'activité, les fournisseurs répondent aux exigences imposées par leurs clients en termes de qualité et de délai, de sorte que le facteur concurrentiel redevient le prix de vente. Les gisements traditionnels de réduction des coûts (accroissement de la productivité, main d'œuvre, réduction des déchets et rebuts) s'épuisent progressivement et ne suffisent plus pour répondre à ces exigences. Les tentatives de réduction des coûts et d'amélioration des services ne peuvent alors reposer sur une seule amélioration des performances internes de l'entreprise (1,2,3).

2 La situation de l'industrie pharmaceutique en 2013

L'industrie pharmaceutique est un secteur qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Il s'agit de l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement au monde.

La situation de l'industrie pharmaceutique au niveau mondial ainsi que la situation au niveau du territoire français seront exposés.

2.1 Les Etats-Unis dominent le marché mondial du médicament

En 2012, le marché mondial du médicament affiche une décroissance de 1% par rapport à 2011. En 2012, le chiffre d'affaires du marché mondial du médicament est estimé à près de 856 milliards de dollars (contre 200 milliards de dollars en 1990). Avec 38% du marché mondial, les Etats-Unis dominent le marché du médicament suivi de loin, à 17%, par les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) comme le montre la figure 1. Le Japon réalise 12% du marché mondial alors que les pays émergents (Chine et Brésil) totalisent 8% de part de marché (4).

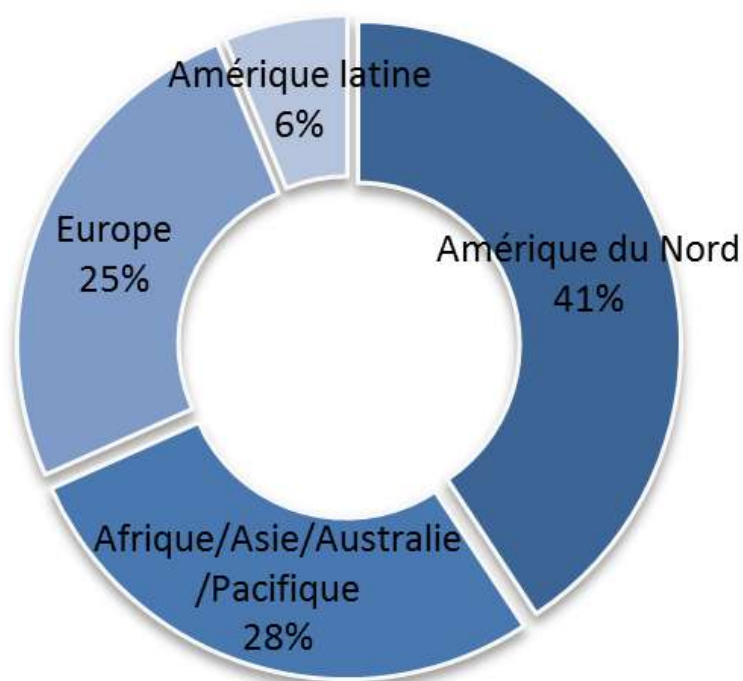


Figure 1 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2012 (d'après (4)).

Malgré cette décroissance, la demande de soins des pays développés restera forte du fait du vieillissement de la population, des pathologies associées et du coût des nouveaux traitements. En effet, on estime le nombre de personnes de plus de 65 ans à 720 millions contre 477 millions en 2004. De plus, le Produit Intérieur Brut (PIB) des pays émergents devrait tripler entraînant une forte hausse de leurs dépenses de santé (5).

En 2012, Novartis, Pfizer et Merck & Co forment le podium des laboratoires pharmaceutiques avec un chiffre d'affaires cumulé d'environ 130 Milliards d'euros. Le classement des dix premiers laboratoires pharmaceutiques est présenté dans le tableau 1.

		Chiffre d'affaires (en Md\$)	Part de marché (%)
1	NOVARTIS (Suisse)	50,7	5,9
2	PFIZER (Etats-Unis)	46,9	5,5
3	MERCK & CO (Etats-Unis)	40,2	4,7
4	SANOFI (France)	37,8	4,4
5	ROCHE (Suisse)	34,7	4,1
6	GLAXOSMITHKLINE (Royaume-Uni)	32,7	3,8
7	ASTRAZENECA (Royaume-Uni)	32,0	3,7
8	JOHNSON & JOHNSON (Etats-Unis)	27,8	3,2
9	ABOTT (Etats-Unis)	26,8	3,1
10	TEVA (Israël)	24,7	2,9
Dix premiers laboratoires		354,5	41,4

Tableau 1 : Les 10 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux en 2012 (d'après (4)).

La palme d'or des parts de marché mondial du médicament revient au laboratoire pharmaceutique Novartis. La politique économique de ce groupe suisse est de miser sur le développement de médicaments innovants afin de proposer des traitements révolutionnaires aux patients. Leur pipeline comporte plus de 200 projets à différents stades de développement avec pour objectif le lancement de nombreux nouveaux produits sur le marché mondial dans les années à venir. Sur la période de 2007 à 2012, dix-huit autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été accordées à Novartis dans l'Union Européenne. Novartis devance le groupe Merck qui comptabilise douze AMM sur la même période (6).

Le tableau 2 répertorie les spécialités les plus vendues dans le monde pour l'année 2012. La corrélation avec le tableau 1 listant les 10 premiers laboratoires pharmaceutiques est flagrante, on y retrouve les produits phares de GSK, Astrazeneca, Pfizer, Merck & Co et Sanofi.

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché en 2012 (%)
SERETIDE	GSK	Antiasthmatiques	1,0
HUMIRA	ABBOT	Antirhumatismes	1,0
CRESTOR	ASTRAZENECA	Anticholestérolémians	1,0
EMBREL	PFIZER	Antirhumatismes	0,9
NEXIUM/INEXIUM	ASTRAZENECA	Antiulcéreux	0,9
REMICADE	MERCK&CO	Antirhumatismes	0,9
ABILIFY	BMS/OTSUKA	Neuroleptiques	0,8
LANTUS	SANOFI	Antidiabétiques	0,8
MABTHERA	ROCHE	Antinéoplasiques	0,7
CYMBALTA	LILLY	Antidépresseurs	0,7
TOTAL			8,6

Tableau 2 : Les 10 médicaments les plus vendus dans le monde en 2012 (d'après (4)).

En dépit des mégafusions récentes, l'industrie mondiale du médicament reste peu concentrée en comparaison avec d'autres secteurs d'activités. Ainsi, les cinq premiers groupes pharmaceutiques représentent 25% du marché mondial contre 40% dans l'informatique, 50% dans l'automobile et 80% dans l'aérospatial.

Ces dernières années, l'implantation directe d'entreprises française aux Etats-Unis et au Japon a progressé même si cela reste faible en comparaison à des entreprises d'origine britannique, allemande et suisse. L'internalisation des groupes d'origine française est difficile en raison du contrôle des prix et de la faible rentabilité de la production de médicaments en France.

La crise financière de 2009 a contraint les laboratoires à trouver de rapides sources d'économie, au travers d'importantes opérations d'acquisition. Par exemple, le laboratoire Pfizer a acquis le groupe Wyeth et le groupe Merck & Co a racheté le laboratoire Shering-Plough. La filiale pharmaceutique du groupe Solvay a été rachetée par le laboratoire américain Abbott. De même, en 2011, Le groupe français Sanofi a acquis le groupe de biotechnologies américain Genzyme. Un nouvel acteur majeur du marché des génériques naît en 2012 suite à l'acquisition du Suisse Actavis par le laboratoire américain Watson.

La figure 2 illustre l'évolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux de 2010 à 2012.

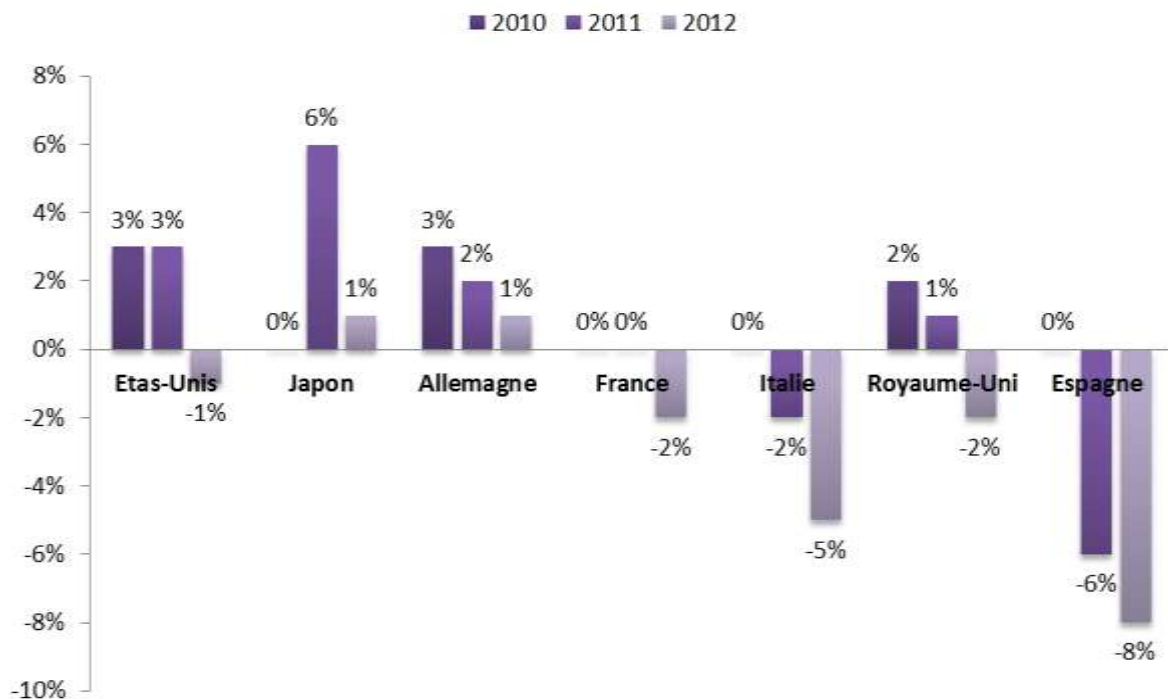


Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux (en %) (d'après (4)).

Afin de réaliser des économies d'échelle eu égard aux coûts de recherche, de renforcer leur présence sur les marchés et de faire face à la pression exercée sur les prix des médicaments par les pouvoirs publics, des rapprochements de grands groupes mondiaux ont été réalisés. Ces rapprochements sont caractérisés par une implantation géographique stratégique des laboratoires ainsi que par leur regroupement par domaine d'intérêt thérapeutique.

La fusion-acquisition permet aux laboratoires pharmaceutiques d'atteindre différents objectifs tels que :

- L'acquisition de nouvelles technologies ;
- L'acquisition de firmes biotechnologiques ;
- L'acquisition d'une force de vente ou de distribution ;
- L'introduction d'un nouveau domaine thérapeutique ;
- L'apport d'un nouveau segment (tel que l'automédication) ;
- L'implantation dans un pays étranger ou sur un continent.

Au vu du coût des opérations d'acquisition, les laboratoires pharmaceutiques vont développer des accords ou des alliances entre elles et faire appel à des compétences extérieures (sous-traitance) à différents niveaux : recherche, développement, fabrication... Le partenariat peut revêtir la forme d'accord de licence afin de confier la commercialisation de certains

médicaments à d'autres entreprises. De nouveaux modes de collaboration en réseau, entre la recherche publique et privée, ou via des partenariats internationaux sont développés dans le secteur de la recherche.

La croissance du marché du médicament est, pour l'essentiel, celle des génériques et des biotechnologies dans les pays industrialisés et celle de l'ensemble des principes actifs issus de la Pharmacopée dans les pays émergents, notamment dans les Bric (Brésil, Russie, Inde, Chine) et, demain, l'Afrique du Sud. Dans les cinq prochaines années, de nombreux médicaments internationalisés réalisant un chiffre d'affaires annuel de 80 milliards de dollars vont tomber dans le domaine public ce qui entraînera un fort développement du marché mondial des génériques (4).

2.2 La France est le 4^{ème} producteur européen de médicaments

Premier producteur européen de l'année 1995 jusqu'à l'année 2009, la France est aujourd'hui le 4^{ème} producteur européen de médicaments et représente 4,8% des parts du marché mondial du médicament (figure 3). Le chiffre d'affaires des médicaments s'élève à plus de 50 Milliards d'euros mais affiche une baisse de - 2,3 % par rapport à 2011. Cette décroissance s'explique en partie par des baisses de prix de grande ampleur, un tassement des prescriptions et par une envolée des génériques (4,8,9).

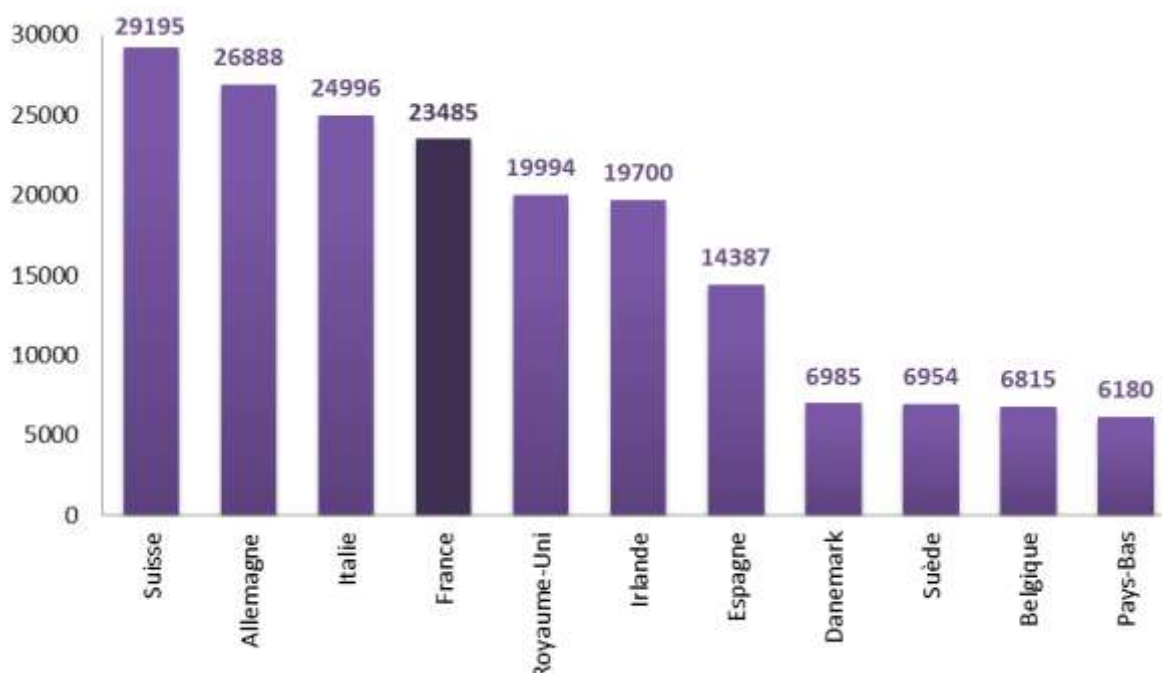


Figure 3 : La production pharmaceutique en Europe : principaux pays producteurs en 2010 (en milliards d'euros) (d'après (4)).

Cependant, l'exportation de médicaments représente 48% du chiffre d'affaires et affiche une progression de 15%. En France, les principaux produits exportés sont représentés dans la figure 3. Les médicaments sont au deuxième rang après les produits aéronautiques et spatiaux.



Figure 4 : Les principaux produits exportés (données brutes en millions d'euros) (d'après (7)).

Cette progression de 15% est due à la reprise des exportations après une année 2011 marquée par une dégradation de la conjoncture des pays acheteurs de médicaments. La publication de la liste de médicaments placés sous surveillance, sans aucun accompagnement par la puissance publique, dans un contexte polémique lié à l'affaire du Mediator®, a amplifié ce phénomène. En 2012, les exportations de médicaments vers l'Union Européenne représentent plus de la moitié du chiffre d'affaires lié à l'exportation. La Belgique est le premier pays destinataire des exportations françaises suivi par l'Allemagne et les Etats-Unis. A noter que la France a réalisé plus de 18 milliards d'euros d'importations en 2012 soit une hausse de 8,7% par rapport à 2011 (principalement Etats-Unis, Allemagne, Belgique et Suisse). Au final, les échanges commerciaux de médicaments ont représenté un excédent de 7,1 milliards d'euros pour la France en 2012 ce qui représente une augmentation de + 2 milliards d'euros par rapport à l'année 2011.

Le solde global des échanges commerciaux de la France se situe à un niveau très bas en 2012 avec un déficit de 67 milliards d'euros. Les produits pharmaceutiques totalisent 5% des importations totales de la France derrière les hydrocarbures naturels et les produits de construction automobile.

La compétition est sévère dans l'industrie mondiale du médicament. Or, en France, sa rentabilité est très hétérogène, plutôt inférieure à celle observée dans les autres pays occidentaux. Le paiement de taxes spécifiques auxquelles ne sont pas assujettis les autres secteurs industriels en est la principale cause (environ 4,2% du chiffre d'affaires).

De plus, en France, le taux d'impôt global est le plus élevé quelque soit les cas de figure et le profil d'entreprise retenu (étude fiscale menée par le cabinet Landwell)(4). Si on ajoute à ce taux d'impôt les charges sociales et la participation des salariés, le taux global de ces trois indices est automatiquement et clairement supérieur en France par rapport aux autres pays étudiés. L'Espagne puis la France sont les deux pays avec un poids des taxes sectorielles le plus élevé par rapport au taux d'impôt global. Le pays le plus attractif en plan final est l'Irlande.

Avant l'émergence de l'Irlande, la production en Europe s'était organisée autour des pays à prix libres (Allemagne, Suisse..) et de la France, seul pays à prix administrés affirmant vouloir offrir une lisibilité économique aux grands groupes internationaux. Aujourd'hui, les résultats de la France restent fragiles avec notamment la venue de concurrents européens, l'essor des génériques et le retard accumulé sur le marché des biotechnologies (hors vaccin et insuline).

Concernant l'emploi, l'industrie pharmaceutique française résiste à la crise mondiale mais enregistre une baisse de ses effectifs en 2011 et ce, pour la quatrième année consécutive (101 926 en 2012 contre 130 900 en 2010). Cela s'explique par les nombreuses restructurations annoncées depuis 2008 dans les entreprises du secteur et chez leurs sous-traitants qui seront visibles sur les effectifs de 2011 à 2013 (4).

Plus de 14 500 départs à la retraite sont à prévoir d'ici 2020 (14% des effectifs) associés aux 23 800 départs (22,9%) liés au turnover naturel. Ce sera la santé économique du secteur en France qui déterminera le renouvellement des effectifs à terme (4).

Paradoxalement, les entreprises du médicament rencontrent des difficultés de recrutement pour certains métiers en R&D ou en production. Des pénuries sont à craindre pour les diplômés de pharmacien ou de médecin.

Le président du Leem, Hervé Gisserot, estime qu' «avec une contribution majeure à la balance commerciale française, avec plus de 100 000 emplois directs, avec plus de 200 sites de production, avec des investissements de près de 5 milliards d'euros annuels en R&D, les entreprises du médicament présentent toutes les caractéristiques d'un secteur de sortie de crise. Mais cet atout pour l'économie française est aujourd'hui menacé, faute de cohérence entre des politiques de régulation souvent brutales et court-termistes, et un pilotage stratégique de moyen et long terme ambitieux dans ses objectifs» (4).

Aux yeux des industriels, la réactivation du Conseil stratégique des industries de santé (Csis) et du Comité stratégique de filière des produits de santé (CSF Santé) constitue un signe encourageant. Le Csis est un lieu de concertation et d'échanges, informel et ouvert, permettant aux pouvoirs publics de mieux comprendre les contraintes, enjeux et ambitions de l'industrie, et aux industriels de percevoir les exigences des différentes politiques publiques pour adapter leur stratégie d'entreprise (10). Le CSF Santé a pour objectif premier l'amélioration de la qualité du service au patient. Les travaux du CSF Santé ont pour objectif de conforter et accroître l'attractivité de la France comme lieu de recherche, développement et production pour les industries de santé, de promouvoir le leadership français en matière d'innovation médicale, d'accroître la solidarité de filière et en amplifiant les partenariats publics privés, d'augmenter la participation de la France dans les essais cliniques industriels, de conquérir de nouveaux marchés à l'exportation (11). L'objectif est de restaurer l'attractivité française pour les investissements des laboratoires pharmaceutiques mondiaux. Le secteur de l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui menacé de décrochage. C'est pourquoi la France doit faire des choix clairs et s'y tenir si elle veut conserver une industrie de santé forte et compétitive (4).

3 Les défis à venir de l'industrie pharmaceutique

Le secteur de l'industrie pharmaceutique va devoir prendre en considération de nouveaux facteurs tels que le vieillissement de la population avec des besoins accrus en soins médicaux, le mode de vie malsain et la pollution de l'environnement (apparition de maladies chroniques d'ampleur pandémique) ou encore l'amélioration du niveau de vie des pays émergents permettant un meilleur accès aux soins médicaux (6).

Cependant, les contraintes réglementaires face aux autorités de santé, la concurrence des princeps avec les génériques, le commerce parallèle et l'absence de résultats probants de la recherche conventionnelle rendent le secteur pharmaceutique international fortement tendu et concurrentiel.

3.1 Le cadre réglementaire

En France, l'activité des laboratoires pharmaceutiques s'exerce dans un cadre très strict fixé par le Code de la Santé Publique.

Selon l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, un médicament correspond à « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (12).

Au sens de ce code, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros de médicaments, ainsi que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être réalisées que dans des établissements pharmaceutiques dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour les établissements de distribution en gros.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) est nécessaire pour commercialiser un médicament. Elle est délivrée par les autorités sanitaires françaises (ANSM) ou européennes (EMA : European Medicines Agency) à la suite d'un processus strict d'études contrôlées destinées à prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les médicaments sont admis au remboursement par décision ministérielle après avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui apprécie le service médical rendu (SMR), et évalue l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), c'est-à-dire les compare aux traitements présents sur le marché du médicament. Leur prix est fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS). À l'hôpital, les prix des médicaments sont, en théorie, libres et ce, depuis 1987 (exception faite pour les produits innovants et coûteux et lors des rétrocessions). La rétrocession est la vente aux patients non hospitalisés de médicaments par les établissements de santé. Les médicaments non remboursables sont directement commercialisables après l'AMM, à prix industriel et officinal libres.

Les entreprises du médicament sont confrontées à des délais longs de mise à la disposition des patients, après obtention de l'AMM, portant préjudice aux patients. La directive européenne préconise un délai de 180 jours alors que les délais en France sont de près de 300 jours. Afin de rendre la France attractive, l'amélioration de ces délais post-AMM est impérative.

3.2 L'expiration des brevets et l'essor des génériques

Le Code de la Santé Publique, article L.5121-1, établit qu'une spécialité générique *a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* (13).

Lorsqu'un laboratoire met au point un médicament, il garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (20 ans) et jusqu'à l'expiration de la durée de protection des données de l'AMM (10 ans en France). Ensuite la spécialité de référence, nommée princeps, tombe dans le domaine public et devient « généricable ».

Depuis avril 2012, le dispositif tiers-payant contre génériques est généralisé à tous les départements avec un objectif national de 85% fixé pour le répertoire conventionnel. Cette mesure a fortement contribué à la baisse du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique : l'impact en chiffre d'affaires PFHT (prix fabricant hors taxes) sur les princeps du répertoire conventionnel s'élève à - 806 millions d'euros en année pleine, et à - 297 millions d'euros en économies Sécurité Sociale en année pleine. Elle a également eu pour conséquence une importante augmentation des ventes des génériques.

L'année 2011 a été marquée par des mesures pesant très lourdement sur les médicaments génériques et princeps ainsi que sur les marges officinales. Dans le cadre des plans de baisses de prix, le Gouvernement a réalisé 290 millions d'euros d'économies dans le répertoire des génériques (inhibiteurs de la pompe à protons, sartans, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine seuls et en association et statines). De nouvelles règles de gestion des prix dans le répertoire ont également été décidées, rapprochant de fait les prix français des prix européens, en évitant toutefois la fausse solution des appels d'offres, prime à la moindre qualité sanitaire. La France a maintenu, en 2011, son choix politique d'un marché de génériques de qualité et non du moindre coût.

L'année 2012 a été marquée par un marché de ville remboursable en forte décroissance (- 3,3%) avec la mesure tiers-payant contre génériques, les massives baisses de prix, dont le montant a atteint - 735 millions d'euros en PFHT, et de faibles sorties de produits (blocages en commission de transparence et en CEPS).

Les médicaments génériques ont permis de réaliser des économies très importantes durant la dernière décennie (3 milliards d'euros pour la seule année 2012, selon l'association « Générique Même Médicament ») : aujourd'hui, plus d'une boîte vendue sur quatre est un générique. Le marché des génériques en 2012 est présenté en figure 5. Ces économies sont encore loin d'être épuisées: le développement de la rémunération à la performance des médecins et la tombée dans le domaine public de nombreuses molécules soutiendront ce marché jusque vers 2016-2017(4).

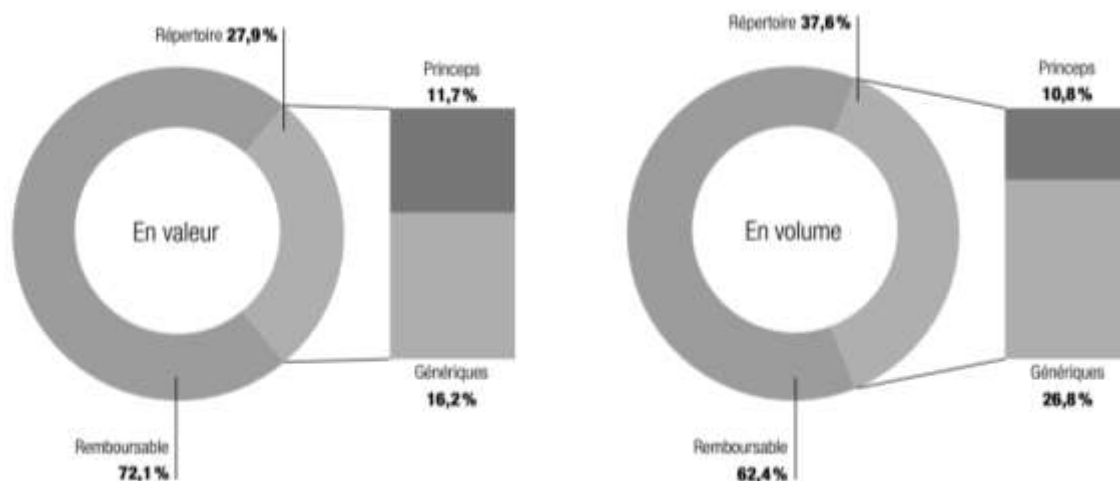


Figure 5 : Le marché des génériques en valeur et en volume en 2012 (4).

3.3 La recherche conventionnelle

Le ralentissement du rythme de découverte de nouvelles molécules à caractère innovant a provoqué le déclin progressif de l'industrie pharmaceutique ces dernières années. Les groupes pharmaceutiques doivent mettre en place de nouvelles stratégies de Recherche & Développement (R&D).

Depuis plusieurs années, les industriels se sont tournés vers les biotechnologies car il s'agit d'une technologie nouvelle susceptible de découvrir les blockbusters de demain. Un blockbuster est un médicament générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires.

Depuis les années 1980, la diminution du nombre de découvertes scientifiques est associée à une augmentation des dépenses effectuées en R&D. En effet, en 1996, on comptait environ 52 nouvelles molécules pour une dépense totale de R&D de 17 milliards de dollars contre 20 nouvelles molécules pour 50 milliards de dollars en 2008 (20). Ce phénomène, aussi appelé « effet ciseaux », met en évidence la crise que subissent les grands laboratoires pharmaceutiques (4).

Face à ces contraintes, les laboratoires pharmaceutiques doivent innover dans leur recherche et dans l'établissement de nouvelles collaborations. En effet, l'industrie pharmaceutique consacre aujourd'hui 10 fois plus d'argent à la R&D et entretient ses liens avec l'université et les entreprises biotechnologiques. L'évolution du cycle de vie du médicament illustre bien ce phénomène (figure 6).

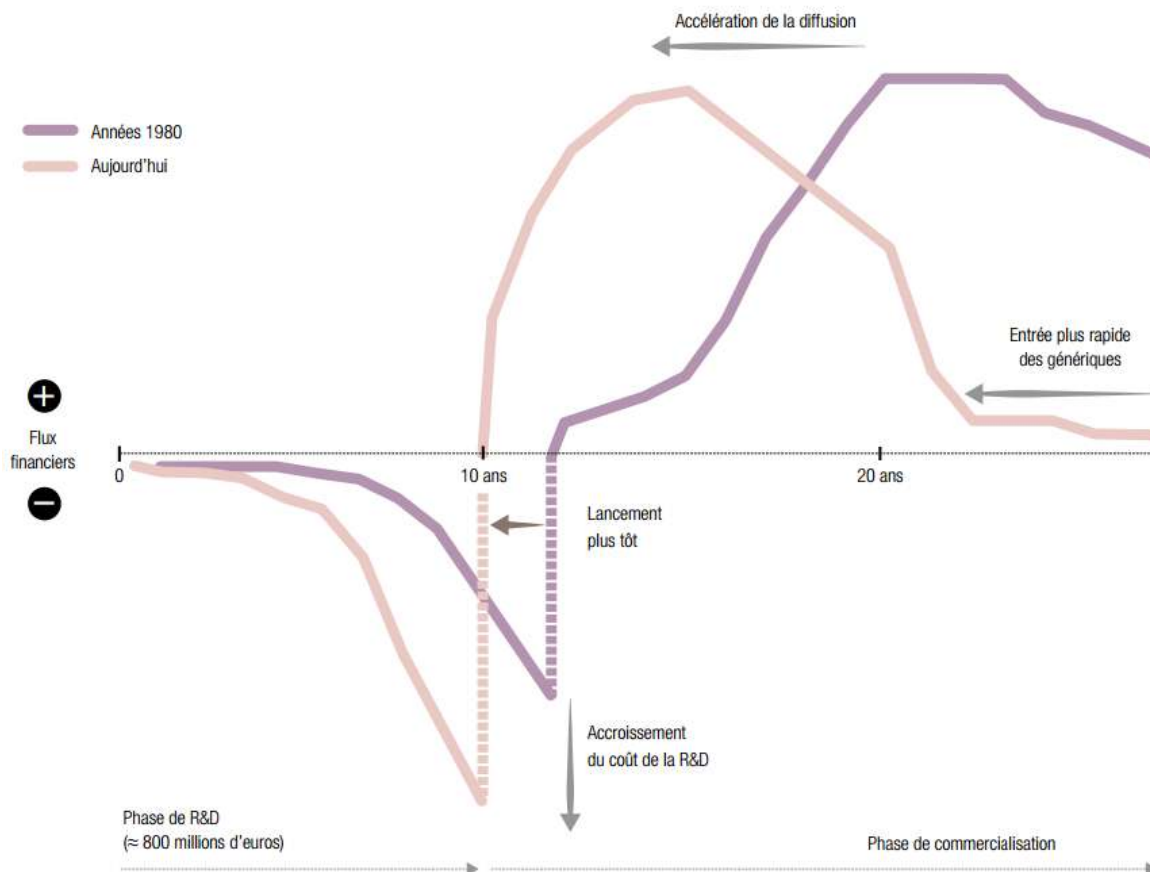


Figure 6 : L'évolution du cycle de vie d'un médicament (4).

Malgré l'externalisation des unités de recherche, les collaborations avec les Universités, l'acquisition d'entreprises pharmaceutiques (Merck/Shering Plough ou Pfizer/Wyeth) ou biopharmaceutiques (Sanofi/Genzymes), la priorisation dans des domaines clés de recherche (cancer et diabète par exemple) : aucun résultat concluant n'a été observé jusqu'à présent (14).

De nouvelles orientations stratégiques doivent être envisagées.

L'acquisition de sociétés de biotechnologies n'apportant pas de résultats probants, les grandes sociétés pharmaceutiques ont pris conscience de l'impact de l'environnement de travail. Garder en l'état les entreprises acquises permettrait de conserver la culture innovante des petites start-up. Par exemple, la société GlaxoSmithKline (GSK) alloue la moitié de son budget R&D à des projets extérieurs à l'entreprise. Les Jeunes Entreprises Innovantes (JEI) en sont souvent les bénéficiaires. La création de centres d'excellence permet de localiser des scientifiques dans les Universités et les petites entreprises travaillant sur des médicaments prometteurs (15). De cette volonté émerge l'idée de concevoir des petites unités de recherche, spécialisée et indépendantes de l'entreprise mère.

En Septembre 2012, une nouvelle organisation est créée, nommée « TransCelerate BioPharma » et est constituée de dix des plus grandes industries pharmaceutiques mondiales. L'objectif de cette collaboration est l'accélération du développement des médicaments notamment par la rationalisation des études cliniques. Les études cliniques représentent l'étape la plus coûteuse concernant la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Cette organisation a pour projet de :

- Uniformiser les enregistrements des données issues des essais cliniques ;
- Standardiser les efforts pour qualifier les sites d'essais cliniques et former les investigateurs ;
- Créer un portail internet commun que les investigateurs pourront utiliser pour communiquer avec toutes les sociétés pharmaceutiques ;
- Créer un outil permettant aux industries de se procurer un médicament déjà commercialisé pour l'utiliser dans des essais cliniques comparatifs (16).

Le modèle d'innovation ouverte, communément nommé "Open Innovation", est diamétralement opposé au modèle « protectif » (protection des découvertes, technologies et connaissances même si elles ne sont pas exploitées par le laboratoire) et se base sur l'ouverture de la R&D vers l'extérieur. L'« Open Innovation » fut conceptualisée en 2003 par l'américain Henry Chesbrough. Il se présente comme un "paradigme qui part de l'idée que les sociétés peuvent et doivent utiliser des idées externes aussi bien qu'internes tout en permettant aux autres entreprises d'utiliser leurs technologies, pour ouvrir de nouvelles voies vers les marchés". Selon Henry Chesbrough, le concept reste plutôt contre-intuitif pour les adeptes du "keep everything in house" puisqu'il revient bien souvent à "faire un pacte avec l'ennemi". De plus, si la plupart des entreprises situent aisément le bénéfice, en termes d'avantage concurrentiel, qu'elles peuvent obtenir grâce à des technologies extérieures, elles acceptent souvent mal l'idée qu'un acteur extérieur fasse un meilleur usage de leurs propres technologies (17). Pfizer avait déjà lancé son centre d'innovation ouverte en 2010, le "Global Center for therapeutic Innovation" à Cambridge rassemblant des équipes académiques et industrielles. Sanofi a également exprimé sa volonté avancée de se lancer dans l'innovation ouverte. Enfin, GSK a récemment mis en place un portail dédié à l'innovation ouverte dans sa division "produits de consommation". Il est plus question d'une stratégie de développement que d'une recherche de nouveaux produits par l'utilisation des nouveaux médias sociaux (14).

En conclusion, l'industrie pharmaceutique est en perpétuel mouvement et les enjeux sont grands : cette industrie, estimée à 856 milliards de dollars par an, a tout intérêt à se renouveler et innover pour garder le cap dans ces périodes d'austérité.

3.4 Le commerce parallèle

La construction de l'Union Européenne est fondée sur le principe de libre circulation des personnes et des marchandises entre les pays qui la composent. Il en est de même pour le médicament. L'importation parallèle intracommunautaire de médicaments trouve ses origines dans l'utilisation d'une faiblesse congénitale du marché intérieur européen par les intermédiaires commerciaux: la coexistence de la libre circulation et du droit des États à fixer un prix administratif pour les médicaments remboursables.

Le commerce parallèle naît de décisions gouvernementales des pays de l'Europe du Sud (la Grèce, la péninsule Ibérique, mais aussi la France) au préjudice de pays à prix de marché, qui sont déterminés par l'offre et la demande. Pour les États, le commerce parallèle ne profite qu'aux intermédiaires et, exceptionnellement, aux patients ou aux organismes de protection sociale. Il affaiblit la capacité de recherche des industriels et expose aussi les patients à des ruptures d'approvisionnement du marché français (18).

Le commerce parallèle européen était estimé à 5,2 milliards d'euros en 2009, sans que l'organisation de la distribution par les entreprises puisse y apporter de solutions satisfaisantes. Il devient une préoccupation essentielle pour les laboratoires pharmaceutiques.

Longtemps, la France a été peu touchée par le commerce parallèle ; depuis 2011, le phénomène des ruptures d'approvisionnement montre la faiblesse des prix français par rapport aux autres pays européens (4). En effet, la concurrence entre les marchés des différents pays européens entre en jeu, mettant en difficulté la France où les médicaments se vendent à bas prix. Le risque est la redirection des stocks de médicaments d'un pays à un autre sous l'effet d'une pression forte de la demande sur les différents marchés européens.

4 Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques doivent s'adapter aux exigences du marché

L'ensemble de ces défis modifie les objectifs d'une entreprise afin qu'elle puisse répondre correctement aux exigences du marché. Aujourd'hui, le client veut tout (prix, qualité, diversité) tout de suite (délai).

Les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas en contact direct avec le client final, à savoir le patient. Néanmoins, elles doivent être concurrentielles, garantes de la qualité de leurs produits finis, assurer des livraisons en temps voulu (pas de rupture de stock) et favoriser la mise sur le marché de molécules, formules et packagings innovants.

La performance industrielle est l'objectif à atteindre pour les entreprises mais pour y arriver elles doivent être capables de s'adapter au contexte économique. Leur objectif est de mettre sur pied une organisation capable à la fois d'innover, de réduire les coûts, d'améliorer la qualité, de livrer de plus en plus rapidement et de diversifier l'offre afin de rester concurrentiel. Le concept de l'amélioration continue permet de répondre à ces nouveaux besoins par l'utilisation d'outils mais aussi par la richesse qu'apporte le travail en groupe pluridisciplinaire. Les gains financiers apportés par les projets d'amélioration continue pourront être réinvestis dans d'autres branches telles que les biotechnologies, l'acquisition de nouvelles technologies...

**DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DE DEUX
CONCEPTS D'AMÉLIORATION CONTINUE : LE
LEAN MANAGEMENT ET LE SIX SIGMA.**

Au-delà de l'unique souci de l'image de l'entreprise, la concurrence oblige à innover, diversifier, réduire les coûts, améliorer la qualité et livrer les produits rapidement. L'amélioration continue est une démarche de progrès basée sur un ensemble d'outils et de méthodes ayant pour finalité l'amélioration permanente des objectifs opérationnels en lien direct avec les objectifs stratégiques.

Le Lean Management sera tout d'abord exposé suivi par la méthodologie Lean Six Sigma. Enfin, la dernière partie montrera les bienfaits qu'apporte l'association des deux méthodes : Le Lean Six Sigma.

1 Le Lean Management

Dans cette partie sera détaillée les origines, la définition, les principes fondamentaux, les gains et pour finir les limites du Lean Management.

1.1 Les origines du Lean remontent au XX^{ème} siècle

Le Lean et le Six Sigma sont deux approches apparues dans les années 1990 et qui ont intégré le meilleur de la boîte à outils Qualité préexistante.

Cependant, ce type de phénomène n'apparaît pas *ex nihilo* mais provient de nombreux acquis antérieurs pouvant remonter loin dans l'Histoire. Par exemple, au XII^{ème} siècle, une méthode d'assemblage en flux continu sur une chaîne de construction de galères avait été mise au point par les Vénitiens. Cette méthode standardisée permettait de construire des centaines de galères par an.

Au XVIII^{ème} siècle, un général français, nommé Jean-Baptiste Vaquette de Gribeauval, avait préconisé des constructions standardisées des canons et des modules interchangeables pour effectuer plus facilement les réparations et les remplacements sur les champs de bataille. Concrètement, cette approche permit de donner un avantage manifeste de l'armée française par rapport aux armées européennes sous la Révolution, notamment lors de la bataille de Valmy (1792).

Dans le même registre, au XIX^{ème} siècle, Thomas Blanchard avait agencé des machines de fabrication de munitions à l'arsenal de Springfield, aux Etats-Unis, selon une logique cellulaire pour diminuer les interventions humaines dans le processus (19).

Le véritable début du Lean Management remonte au début du XX^{ème} siècle lorsque qu'Henry Ford réussit à rassembler tous les acquis technologiques et méthodologiques antérieurs pour concevoir ses chaînes de fabrication automobile. Imprégné de l'organisation scientifique de Frederick Taylor, Henry Ford a cependant formulé une critique essentielle à son encontre : « il ne sert à rien d'optimiser les tâches qui ne créent pas de valeur pour le client ».

En effet, les principes d'organisation scientifique du travail (OST) selon Frederick Taylor s'ordonnent autour de trois idées majeures :

- L'importance essentielle de la préparation du travail ;
- La recherche systématique des économies de gestes et de mouvements ;
- L'utilisation maximale de la machine.

Dans son usine de Highland Park, il a mis en place des chaînes de fabrication en flux continu avec des cellules de fabrication et une ligne d'assemblage automatisée dans un seul bâtiment.

A la même période, Frank Bunker Gilbreth et sa femme Lillian Evelyn Moller étudiaient les mouvements des opérateurs, la fatigue au poste de travail, l'adaptation du poste aux personnes handicapées ainsi que la décomposition du travail en mouvements élémentaires. Ces mouvements deviendront des gaspillages à éliminer chez Toyota.

Dès 1940, Allemands et Japonais coopèrent afin d'organiser la production industrielle aéronautique allemande. Le Produktionstakt était l'outil utilisé pour le management de la production. A l'image de la cadence d'un métronome (à intervalle précis et régulier), ce cadencement devait synchroniser l'assemblage des fuselages d'avions. Par la suite, Mitsubishi fut une des premières entreprises à utiliser le temps *takt* (*takt time*) pour synchroniser ses chaînes de production (19).

Toutefois, le creuset du Lean a été et reste encore aujourd'hui le groupe Toyota même si le terme fut créé par deux Américains. En 1950, une équipe d'ingénieurs et managers de Toyota se rend aux Etats-Unis pour étudier les lignes de montage de Ford. De retour au Japon, Toyota, au bord de la faillite, passe à la production en petites séries. La mise en place des techniques de production en série de Ford associé à l'acquisition d'équipements complexes, réputés être la clé de la productivité sur des marchés de masse, n'était pas applicable car Toyota ne vendait pas un seul modèle en quantité suffisante. De ce fait, il a fallu trouver des solutions afin de réduire les coûts et d'accroître son efficacité sur des marchés limités :

- Eliminer les pertes de temps et les activités superflues à chaque étape du processus de production ;
- Changer rapidement les équipements et les lignes de production ;
- Produire plusieurs modèles sur la même chaîne de production.

Le père fondateur de l'activité automobile du groupe, Sakichi Toyada, était un fervent partisan du « mettre la main à la pâte » et cultivait les vertus du travail, de l'épargne et de l'amélioration personnelle. Il est à l'origine de l'invention de l'arrêt automatique du métier à tisser lorsqu'un fil se casse, ce qui représente l'ancêtre des solutions du *jidoka* qui consiste à arrêter le plus tôt possible la chaîne lorsqu'une erreur est détectée.

Taiichi Ohno, homme d'atelier devenu ingénieur en chef dans les années 1950, a structuré et détaillé le Toyota Product System (TPS) en s'appuyant notamment sur les livres de Henry Ford. Taiichi Ohno est frappé par la perte de temps chez les ouvriers « qui regardent travailler la machine », par les défauts détectés trop tard par les contrôleurs, par les stocks intermédiaires ne protégeant pas l'entreprise face aux variations de la demande et par

l'organisation des ateliers de l'époque, optimisés pour faciliter l'utilisation maximale des machines. Son esprit tenace et sa hantise du gaspillage lui ont permis de mener de nombreuses études techniques sur l'organisation de la production. Mais c'est seulement dans la période après-guerre qu'il imposera sa vision et qu'il proposa une inversion dans les méthodes de programmation de la production (tirer les processus d'aval en amont). Il a intégré le *takt time* au flux continu tiré et y ajouté une dimension de flexibilité pour concevoir des produits de meilleure qualité avec une plus grande variété, peu de stocks et dans des délais très réduits (21).

Depuis 1999, Fuji Cho est le président du groupe Toyota. Contrairement à ses prédécesseurs Fuji Cho n'est pas passé par la production industrielle mais est un juriste ayant passé une quinzaine d'années dans différents postes administratifs. Missionné par Taiichi Ohno pour appliquer les principes et méthodes du TPS aux processus administratifs, il devint en quelques années un expert. En 1988, il fut chargé de lancer la première usine Toyota à Georgetown aux Etats-Unis.

Une fois aux rênes du groupe Toyota, l'objectif principal de Cho fut de préserver l'équilibre financier dans une période difficile. Il recruta des designers européens et américains afin de rendre le design de ses voitures plus international. Enfin, il se concentra sur les nouvelles technologies de l'information permettant une conception et un développement de produits plus rapides. Sa politique qualité est l'application du TPS aussi bien dans les activités de production que dans les activités tertiaires.

La reconstruction puis l'essor industriel japonais après la seconde guerre mondiale ont amené des milliers de paysans vers les usines Toyota. Après s'être formés, ils se sont impliqués dans l'amélioration permanente (Kaizen) et ont relevé les défis ensemble, créant une culture d'entrepreneuriat généralisé. La réussite de Toyota à travers le Lean Management leur est en partie due.

L'influence américaine de William Edwards Deming, d'Armand Vallin Feigenbaum et de Joseph Juran sur la TPS a été de premier ordre. Les enseignements repris dans le TPS sont les suivants :

Le processus suivant est le client :

- Répondre et dépasser les attentes des clients est la responsabilité de tous sans exception ;
- Dans toute usine, une certaine proportion de sa capacité est gaspillée par le « pas bon la première fois » ;
- La résolution des problèmes demande une approche scientifique et systématique : PDCA (Plan, Do, Check, Act) aussi nommée Roue de Deming.

Le Lean fut une pratique quotidienne de rigueur avant d'être théorisée. Le groupe japonais a développé une culture, une organisation qui s'efforce de supprimer les gaspillages de toute sorte, de combattre la variabilité et la non-flexibilité des processus afin d'apporter au client la valeur attendue. Désormais, le Lean est structuré comme une méthode reproductible par n'importe quelle organisation et a fait l'objet de centaines d'ouvrages (19).

En occident, le nouveau système de pensée se fit connaître par une étude du Massachusetts Institut of Technology sur l'industrie automobile que l'on retrouve dans le livre « Le système qui

va changer le monde ». Cette étude déclencha un grand intérêt pour les méthodes du Lean Management (22).

Parallèlement Toyota a continué son chemin et a lancé le « Toyota Way » en 2001 qui « *définit la vision de Toyota en tant qu'entreprise, ainsi que les valeurs qu'elle transmet par la société à ses clients, ses actionnaires, ses membres d'équipe, ses partenaires commerciaux et la communauté* ».

Cependant, la méthode Lean fait toujours quelques réfractaires qui soutiennent que le toyotisme ne peut fonctionner qu'au Japon. Un contre-exemple parfait est celui de l'usine appartenant à une filiale de General Motors à Fremont en Californie repris par Toyota. Cette usine affichait la productivité la plus faible des usines de General Motors avec des problèmes conséquents de qualité, un absentéisme élevé et un mauvais climat social. Le TPS appliqué à cette usine a permis de diviser par cent le nombre de réclamations client et de faire de cette usine l'une des plus productives des Etats-Unis (19).

1.2 La définition du Lean Management

La méthodologie Lean est composée d'un ensemble d'outils et de techniques ayant pour objectif la suppression de toutes les activités à non-valeur ajoutée. L'implication continue du personnel va permettre d'aboutir à un système de production à haute performance ayant pour but d'éradiquer petit à petit toute forme de gaspillage (délais, coûts, stocks, etc.) à moindre coût (19). La maison du Toyota Product System est représentée en figure 7.

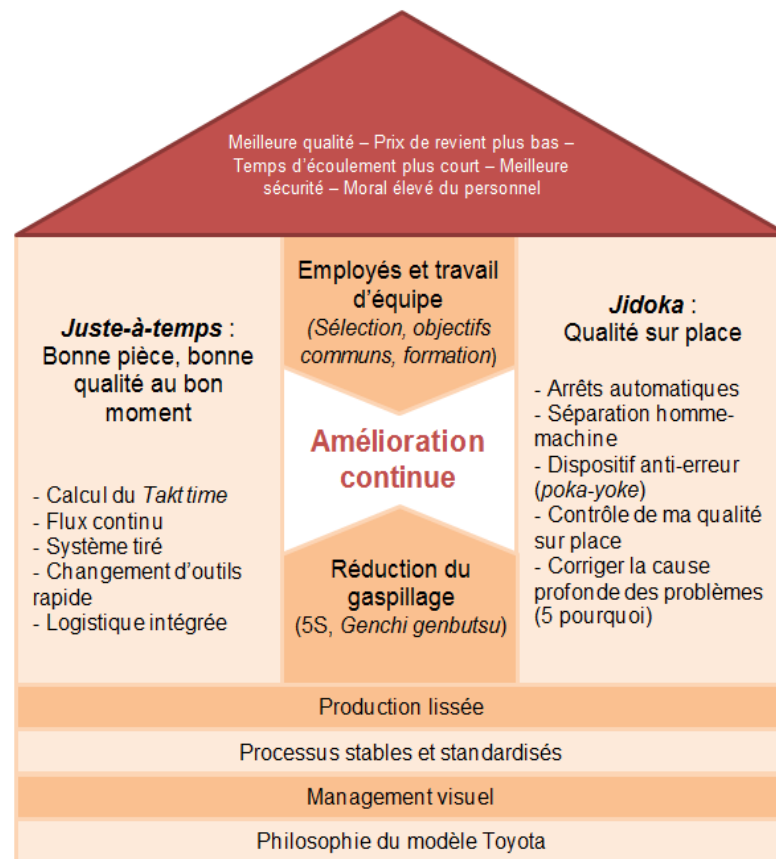


Figure 7 : La maison Toyota Production System (19).

La maison du Toyota Product System contient un certain nombre d'outils dont le *Genchi Genbutsu* et le *Poka-Yoke*. Le *Genchi Genbutsu* est un outil de résolution des problèmes par l'apprentissage (prendre le temps de décider par consensus en étudiant soigneusement toutes les options, puis mettre en œuvre rapidement) (19). Le *Poka-yoke* est représenté par de petits systèmes pratiques permettant d'identifier rapidement que l'on fait de la non-qualité ou que le standard de travail n'est pas suivi soit en bloquant les opérations suivantes, soit en allumant un voyant qui indique un problème (19).

En effet, le Lean (signifiant « mince » pouvant être interprétée par « entreprise agile » ou « entreprise flexible ») relie performance et souplesse. Pour se faire, l'entreprise doit être capable d'optimiser en permanence l'ensemble de ces processus. L'objectif est d'atteindre la performance par l'amélioration continue et l'amélioration continue par l'élimination des gaspillages (2,21).

1.3 Les principes fondamentaux

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. Le raisonnement est donc de partir de ses besoins en termes de qualité, de coût et de délais pour définir la « valeur » du produit. Ensuite, une traque aux gaspillages est menée, un flux de valeur est créé et le travail en flux tendu est appliqué.

Pour comprendre ce qui crée de la valeur pour le client et pour comprendre où cette valeur est créée, le Lean s'appuie sur des outils tels que la cartographie de la chaîne de valeur (*Value Map Streaming* en anglais). Toutefois, ces outils ne sont pas suffisants pour comprendre le client : il faut lui parler et étudier la manière dont il utilise les produits et les services produits par l'entreprise.

Après avoir cerné les besoins du client, il convient de supprimer tout ce qui n'apporte pas de valeur au client : les « gaspillages » (aussi nommé *muda* : terme japonais exprimant l'inutile, le sans valeur) (23). Il existe différents types de gaspillages :

- La surproduction : elle consiste à produire des quantités supérieures ou à produire trop tôt. La surproduction peut être due aux temps de préparation d'une activité qui diminuent la flexibilité, à une automatisation excessive, une mauvaise gestion des ateliers, un manque de fiabilité des prévisions...
- Les stocks intermédiaires : ils n'apportent aucune valeur au client mais ont la fonction de « tampon » entre les étapes du processus. Les stocks sont dus aux contraintes de production et à la gestion des variations et traduisent beaucoup d'inefficacité : rebuts de production, pannes des machines, retard dans la livraison des fournisseurs, long cycle de production, limitation des manutentions, incertitudes des prévisions... En prenant en considération les allongements possibles des tâches à l'intérieur du processus, les stocks devront être réduits à leur juste niveau.
- La « sur-qualité » : elle correspond à un degré d'exigence de l'entreprise n'apportant aucune valeur pour le client.
- Les défauts : Même corrigés, les défauts représentent une forme de gaspillage car ils consomment des heures, des matières et dégradent le service client. Lors de l'apparition d'un défaut, l'opérateur doit avoir la possibilité d'arrêter la production, jusqu'à ce que la cause du défaut ait été identifiée (outil aussi appelé le *Jidoka*). L'objectif est d'être « bon du premier coup ».
- L'attente : il s'agit de la forme de gaspillage la plus intuitive. Il s'agit du temps durant lequel l'opérateur ou la machine sont en attente.
- Le transport des pièces d'un lieu de production à un autre (application du *single piece flow*) (21). Le transport peut être dû à une mauvaise implantation des ateliers, une gestion centralisée ou une mauvaise organisation du travail...

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.

La philosophie du Lean Management.

Les principes qui régissent le système de management du Lean sont ceux sur lesquels repose la « Maison de Toyota » :

- L'analyse sur le terrain, aussi nommée « *genchi genbutsu* », est un principe qui consiste à impliquer le manager. Celui-ci doit passer du temps sur le terrain avec les opérateurs et en contact avec les problèmes réels. Il doit observer ce qui s'y passe dans le détail afin de pouvoir comprendre les problèmes liés au process. D'un autre côté, les opérateurs doivent être capables de repérer, décrire et analyser les problèmes qui se présentent sur le terrain afin d'en faire part à leurs responsables. A n'importe quel niveau, chaque salarié est invité à réfléchir et à proposer des améliorations débouchant sur des chantiers d'amélioration continue (24).
- Les « cinq pourquoi » permettent la recherche des causes profondes ayant abouti à un problème plutôt que de trouver les conséquences intermédiaires au niveau de la chaîne. Le but est d'appréhender le fonctionnement en profondeur et d'améliorer progressivement le niveau de compétences des collaborateurs concernant les processus (21,25).



Figure 8 : Une application des « cinq pourquoi » suite à l'apparition de composants non-conformes (d'après (21)).

- Le challenge consiste à remettre en cause le moindre a priori car le risque majeur est de penser que tout va bien.
- Le respect des personnes et l'esprit d'équipe sont deux principes fondamentaux dans l'approche du Lean Management. L'objectif principal est de mettre au point un cercle vertueux de confiance mutuelle. De plus, l'approche Lean insiste sur l'intelligence collective car elle est l'occasion d'apprendre à réfléchir ensemble.
- Le Kaizen, fusion de deux mots japonais « kai » et « zen » signifiant respectivement « changement » et « bon », signifie « amélioration continue » en français. Le Kaizen repose sur de petites améliorations faites jour après jour, sans investissement, impliquant tous les acteurs. Le Kaizen est avant tout un état d'esprit qui nécessite une forte motivation de la part des employés car ils doivent réfléchir en permanence et

proposer des solutions sur leur lieu de travail. Elle fait opposition aux stratégies de rupture nécessitées par l'innovation (24,25). Les trois exemples ci-dessous illustrent cette méthode :

- La réimplantation en U des machines d'un atelier permet de passer d'un système 5 machines / 3 opérateurs à un système 5 machines / 2 opérateurs ;
- Le reconditionnement en temps masqué de composants livrés en boîte de 2000 en nouvelles boîtes de 4000 réduit la fréquence des arrêts machine pour rechargement ;
- L'utilisation de la gravité pour évacuer des pièces, ou des déchets économise des gestes (exemple : un plan de travail percé) (26).

L'orientation du flux de production est la troisième dimension du Lean Management.

Comme décrit précédemment, l'objectif est mettre sur pied une organisation permettant l'optimisation de la production, à la fois dans le sens de la rapidité et de la flexibilité. Pour y arriver, il convient de simplifier le processus, de piloter en flux tirés, lisser la charge pour régulariser, réduire la taille des lots pour favoriser la réactivité et mettre en place du management visuel pour le pilotage.

Le *just-in-time* (JIT) associe un processus simplifié autour du *single piece flow* et du pilotage en flux tirés. On appelle un flux « tiré » lorsque chaque activité du processus est pilotée par la demande du client. Dans ce type de flux, chaque activité produit la quantité « juste-à-temps » ce que l'activité suivante a besoin. Pour mener à bien ce flux, il faut impérativement s'affranchir des délais et mettre au point un processus simplifié.

Le lissage de la charge permet à chaque atelier de produire au rythme de la demande du client. Pour un lissage efficace, une certaine flexibilité est nécessaire et elle est obtenue en réduisant les temps de lancement (*set-up*) qui conduisent eux-mêmes à une réduction de la taille des lots. Cependant, il faut garder à l'esprit que cette réduction est un travail de longue haleine. Toyota a réussi à diminuer la durée de changement des moules de trois heures à trois minutes mais cela uniquement au bout de plusieurs décennies !

Le management visuel est un outil qui va permettre à chacun de visualiser l'état de la chaîne de production afin de permettre un diagnostic puis une correction des problèmes rapides. Il s'agit d'un pivot du travail en équipe comme il s'agit d'une information partagée (21).

1.4 Les gains du Lean Management

Sur une durée de 3 à 5 ans, les utilisateurs du Lean annoncent des gains de :

- 25% d'accroissement de la productivité ;
- 25% de réduction des rebuts ;
- 25% d'amélioration des délais de livraison ;
- 33% de réduction d'espace nécessaire...

Concernant les performances de demain, le Lean permet de développer la capacité collective de création de sens (création de connaissances à partir d'informations de l'environnement), de résolution de problèmes et de choix de bonnes solutions. Elle aide également à la remise en question collective en apprenant de ses erreurs et du succès des autres (19).

La société automobile Porsche est un exemple intéressant pour deux raisons car il s'agit d'une société européenne cultivant l'excellence et portant un intérêt particulier à la production. En 1992, la venue de Chihiro Nakao marque le début d'un choc culturel. A son arrivée, il s'exclame « *Où est l'usine ? Je ne vois qu'un hangar de stockage* » (21). L'organisation rigide et hiérarchique du travail est décortiquée en insistant sur la communication et le travail en équipe. En effet, une citation d'un dirigeant de Toyota explique que les allemands deviendront des compétiteurs fabuleux lorsqu'ils se mettront à parler ! Après six années de travail, la durée de fabrication passa de six semaines à trois jours notamment grâce à la réorganisation de l'usine (*single piece flow*) et par l'application du *just-in-time*. *In fine*, les stocks intermédiaires sont divisés par 5, le taux de défauts des pièces fournisseurs amélioré d'un facteur 100 et la qualité d'assemblage améliorée d'un facteur 4 (21).

1.5 Les limites et obstacles de la méthodologie Lean

Le Lean Management est une philosophie d'amélioration continue faisant appel au savoir-faire et au sens commun. Le Lean se base sur l'effort et remet en question perpétuellement les processus. Les résultats obtenus peuvent être rapides mais légers.

De plus, pour réduire les gaspillages en se concentrant sur les besoins du client en termes de non-qualité, seul le *Jidoka* est proposé, ce qui limite le panel d'outils à utiliser (27).

La principale difficulté du Lean est de créer une culture d'entreprise dont la méthode pour atteindre les objectifs n'est pas clairement établie. En effet, le Lean Management est né au Japon et ses principes ont souvent été dévoyés lors de leur application en Europe ou aux Etats-Unis. Les solutions de terrain ont parfois été négligées au profit des décisions des chefs. Le principe d'amélioration continue inhérent à la démarche au Japon, a souvent laissé la place à des changements de rupture en Occident.

Lorsque le Lean Management est poussé à l'extrême, il peut avoir des répercussions négatives sur les salariés : stress, fatigue, maladies professionnelles. Le Lean Management traque les gaspillages entraînant une intensification du travail et la suppression des temps-morts. Le chronométrage et les nouveaux modes opératoires ne sont pas forcément adaptés à tous les employés (différences d'âge, de corpulence et de capacités physiques) (28).

Enfin, la principale dérive que peuvent rencontrer les entreprises adeptes du Lean Management est le sacrifice de la qualité au profit de la croissance et des profits. En 2010, le rappel de millions de véhicules Toyota dans le monde pour des problèmes de sécurité (pédale d'accélération défectueuse) en est l'illustration (28).

2 La méthodologie Six Sigma

Dans cette partie seront détaillés les origines, la définition, les principes fondamentaux, les gains et enfin les limites de la méthodologie Six Sigma.

2.1 Motorola, berceau du Six Sigma

L'industrie des composants électroniques fut le berceau des débuts de l'histoire du Six Sigma dans les années 1980. La méthode Six Sigma fait directement référence à l'utilisation des statistiques. Elle représente l'objectif d'un niveau de qualité traduit en taux de défauts de 3,4 DPMO (défauts par million d'opportunités) soit un taux de qualité de 99,9997%.

Comme pour le Lean, cette approche n'est pas une génération spontanée. Karl Friedrich Gauss, mathématicien allemand publia en 1809 une théorie dans laquelle il utilisa une courbe en forme de cloche qui symbolise une distribution normale de la variation d'un processus maîtrisé. Puis, Walter A. Shewhart, dans les années 1920 démontra comment des déviations de trois écarts-types par rapport à la moyenne nécessitaient une correction de processus. Suivra dans les années 1950, le cycle PDCA d'amélioration permanente dont Shewhart et Deming, ancien élève de Shewhart, en sont les créateurs.

Au cours des années 1970, Motorola a revendu une usine de fabrication de téléviseurs à une société japonaise qui, en quelques mois, a divisé le nombre d'anomalies par 20, en conservant la même usine, les mêmes salariés, les mêmes produits et les mêmes procédés technologiques, mais en modifiant les opérations. Face aux résultats obtenus par l'entreprise japonaise, Motorola fut forcé de constater que leur niveau de qualité était déplorable. L'entreprise décida d'entamer une profonde remise à niveau de la politique qualité de l'entreprise.

La politique qualité de Bob Galvin, président de Motorola, est axée sur quatre points essentiels :

- Multiplier la qualité par dix en cinq ans ;
- Accroître la compétitivité mondiale ;
- Adopter une culture de management participatif ;
- Créer un centre de formation d'entreprise pour y arriver.

En 1985, Bill Smith, ingénieur chez Motorola, créa le concept de Six Sigma à partir de la Maîtrise Statistique des Procédés (MSP). Il aboutit à la conclusion qu'il coûte moins cher de « fabriquer mieux » que de « corriger les défauts ». L'approche traditionnelle de la qualité à cette période était de renforcer les contrôles afin d'éliminer les produits non-conformes. Un collègue ingénieur, nommé Mikel Harry, se chargea de créer une architecture méthodologique au Six Sigma en intégrant le PDCA et l'héritage statistique (MSP). Ensemble, ils développèrent un cycle de résolution de problème structuré en 4 étapes : MAIC (Measure Analyse Improve Control).

Motorola déposa la marque Six Sigma™ en 1987 et reçut un an après le prestigieux Malcom Baldrige National Quality Award reconnaissant l'efficacité de son programme d'amélioration de ses processus et de la qualité de ses produits.

Les années suivantes, Motorola connut une expansion rapide en volume de marché et en couverture géographique. Elle forma ses vendeurs à la méthode et imposa des objectifs Six Sigma à ses fournisseurs. Pour permettre une réplique du processus partout dans le monde, Motorola systématisa la formation Six Sigma à ses cadres et personnel. Dans les années 2000, l'entreprise embaucha des managers avec un vécu Six Sigma dans des entreprises tel que General Electric afin d'apporter du sang neuf. C'est Mikel Harry qui, finalisant la méthode Six Sigma auprès de managers et d'ingénieurs, permit la diffusion du Six Sigma dans des entreprises comme Texas Instruments, Allied Signal...

En 1988, Mikel Harry eut une discussion avec Cliff Ames, un manager d'usine, sur la manière de propager les techniques du Six Sigma à travers toute une organisation et comment mettre en valeur les individus utilisant les outils Six Sigma. Pratiquant tous les deux le karaté et partageant la philosophie des arts martiaux, ils décidèrent d'appeler les individus formés au Six Sigma et le pratiquant avec succès les « Black Belts ». Comme les arts martiaux, le Six Sigma nécessite des compétences et une maîtrise fine des outils, une modestie et une soif d'apprendre.

General Electric adopta la démarche Six Sigma et la plaça au centre de sa stratégie en 1995. En effet, une analyse montra que si General Electric passait de ses niveaux 3 sigma à 6 sigma, les économies s'élèveraient à près de 10 milliards de dollars, soit 10 à 15 % du chiffre d'affaires.

La diffusion du Six Sigma fut significative dans les années 1996-1998 et de nombreux groupes l'adoptèrent : Whirlpool, Navistar, Siebel, Polaroid, Sony, Nokia, Seagate, Siemens, Compaq, Paccar, Toshiba, American Express...

Depuis le début des années 2000, des dizaines de congrès Six Sigma sont programmées annuellement sur les différents continents. Tout comme le Lean Management, la méthode Six Sigma fut en premier lieu adoptée sur des chaînes de production afin d'améliorer la fiabilité des pièces et la satisfaction des clients puis s'est peu à peu répandue à tous les niveaux (administrations, processus commerciaux...) (19).

2.2 Définition et principes du Six Sigma

Tout processus industriel contient un certain nombre des tâches répétitives telles que les productions de pièces en grande série. Des critères vont définir la conformité d'une pièce. Cependant, toutes les pièces ne peuvent pas être strictement identiques. L'objectif est de maîtriser les conditions de production pour qu'il y ait le moins de rebut possible afin d'augmenter la satisfaction du client, réduire les dépenses, optimiser l'utilisation des équipements et augmenter le chiffre d'affaires (29,30).

En effet, le principe fondateur du Six Sigma est que les anomalies coûtent cher car, même dans des entreprises rigoureuses et organisées, le temps consacré à gérer les

exceptions est souvent égal voire supérieur à celui utilisé au pilotage de l'activité nominale. Le second principe repose sur le fait que la première cause des anomalies est la variabilité non maîtrisée des processus (21).

La méthodologie Six Sigma va donc mener une chasse aux sources d'anomalies en se basant sur des analyses causales et des outils statistiques type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité. Il s'agit d'une méthode d'analyse de risque) ou plan d'expérience, outils qui seront détaillés dans la partie suivante. Le Six Sigma forme une approche méthodique de résolution des problèmes qui se concentre sur les processus de production. Tout comme pour le Lean Management, le principe est de « chérir ses erreurs » soit favoriser la transparence et voir chaque dysfonctionnement comme une opportunité de progrès (21).

Il s'agit donc d'une méthode d'amélioration continue s'appuyant sur les statistiques, le PDCA et sur l'approche DMAIC (Define Measure Analyse Improve Control) que nous expliciterons par la suite.

2.2.1 Quelques notions de statistiques

La notion de Six Sigma correspond à un niveau de qualité défini par Motorola qui correspond à 3,4 défauts par millions d'occurrences (DPMO). La lettre grecque σ représente la variabilité statistique et est aussi appelée **écart-type**. L'écart-type permet de mesurer la distribution des produits autour de la moyenne. Des limites de tolérance sont fixées et dès qu'un produit est hors de ces limites, il est considéré comme un rebut (31,32).

Sur une courbe de Gauss, les rejets sont de part et d'autre de la population, en dehors de l'intervalle de tolérance fixé préalablement (figure 9).

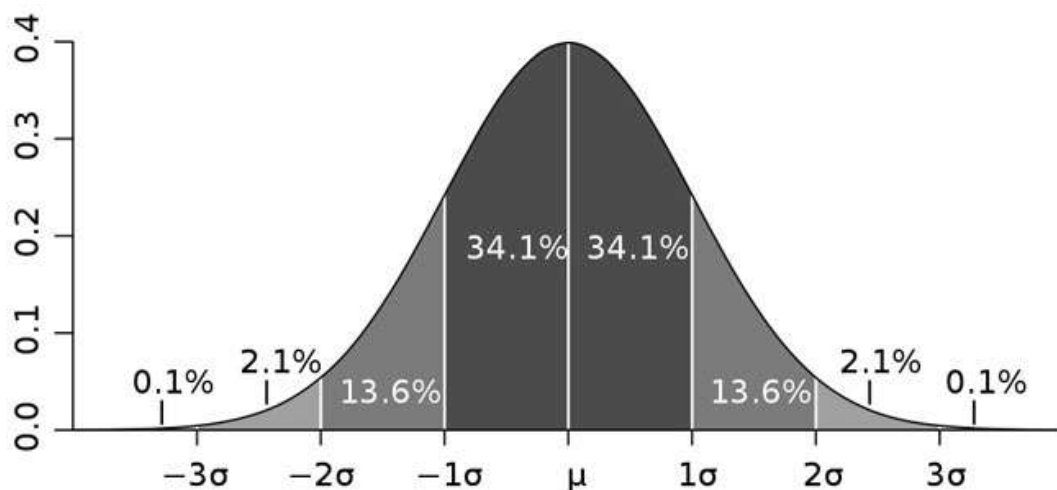


Figure 9 : Représentation graphique d'une courbe de Gauss (33).

La seconde notion associée au Six Sigma est la **capabilité**, nommée C_p , d'un outil de production. La capabilité mesure l'aptitude d'une machine ou d'un processus à réaliser ce

pourquoi il est utilisé. Elle se définit comme étant l'intervalle de tolérance divisé par six fois l'écart-type de la distribution du procédé en question (équation 1) (34).

$$C_p = (\text{Intervalle de Tolérance}) / (6\sigma)$$

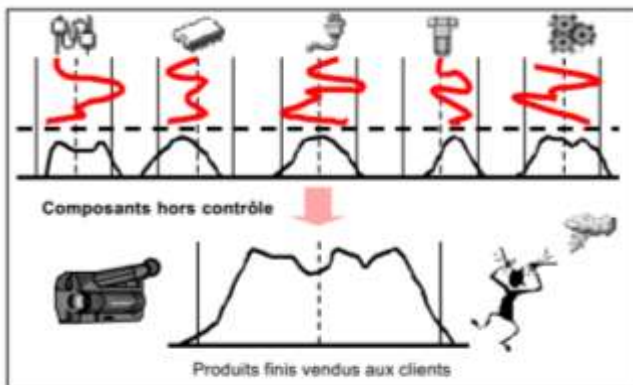
Équation 1 : Formule de la capacité Cp.

Selon la norme de Ford, une capacité d'un processus inférieur à 1,33 n'est pas capable car il laisse un nombre trop important d'individus en dehors de l'intervalle de tolérance.

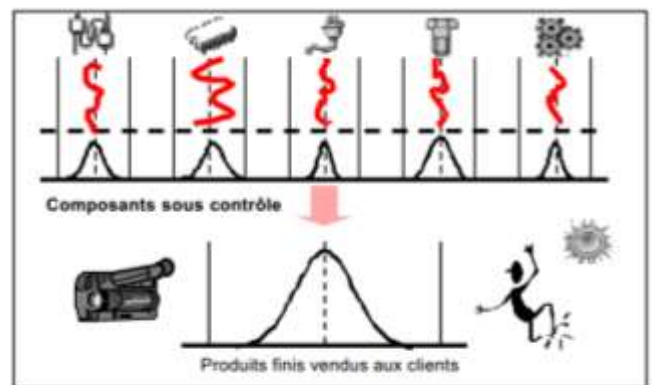
Toutefois, la capacité Cp ne prend pas en compte le centrage de la population et est donc insuffisante pour assurer la fabrication de produits non défectueux. Car, en cas de décentrage du processus, le résultat est identique alors que la qualité est dégradée. La capacité process Cpk mesure le centrage de la distribution par rapport aux limites de spécifications. La formule est détaillée dans l'équation 2.

$$C_{pk} = \min\left(\frac{\mu - LSI}{3\sigma}, \frac{LSS - \mu}{3\sigma}\right)$$

Équation 2 : Formule de la capacité process Cpk. LSI : Limite de spécification inférieure ; LSS : limite de spécification supérieure. μ : moyenne.



Encadré 4 : Conséquence de paramètres hors contrôle sur le processus



Encadré 5 : Conséquence de paramètres sous contrôle sur le processus

Lorsque le processus est centré $C_p = C_{pk}$. La valeur du Cpk se dégrade proportionnellement avec le nombre de produits non-conformes (34).

La méthodologie consiste à travailler sur toutes les variables qui ont une influence sur le résultat final. Comme le montre la figure 10, la variabilité des différents constituants d'un produit impacte sur la qualité du produit final. Plus les paramètres sont sous contrôle plus la capacité du produit finie sera élevée.

Figure 10 : Illustration de l'impact des différentes variables sur le produit final (35).

Néanmoins, il faut toujours garder à l'esprit que l'objectif du Six Sigma n'est pas d'atteindre la perfection mais un niveau de qualité acceptable pour le client (32,34). Le passage

de 3 à 6 sigma génère une qualité de 20 000 fois supérieure. Le tableau 3 contient plusieurs exemples concrets.

4 Sigma	6 Sigma
20 000 lettres perdues par heure par les services postaux	7 lettres perdues par heures
2 atterrissages ratés par jour dans les principaux aéroports	1 atterrissage raté tous les 5 ans
54 heures d'indisponibilité du système informatique par an	2 minutes d'indisponibilité du système informatique par an

Tableau 3 : Comparaison des qualités de processus placés à 4 σ à 6 σ (25).

2.2.2 Déroulement de la méthodologie Six Sigma

La méthodologie Six Sigma est essentiellement basée sur la roue de Deming et la résolution des problèmes DMAIC.

2.2.2.1 Le PDCA

Le PDCA (Plan, Do, Check, Act) ou roue de Deming est un des fondements de l'amélioration continue et est composé de quatre étapes successives mettant en place un cercle vertueux comme le montre la figure 11 :

- **Plan** (Planifier) : planification de la réalisation ;
- **Do** (Développer) : réalisation de la tâche prévue en mettant sur pied des améliorations concernant un périmètre d'action déterminé ;
- **Check** (Contrôler) : vérification que les améliorations mises en place correspondent bien aux résultats attendus ;
- **Act** (Améliorer) : correction et proposition de nouvelles améliorations. Elle amène un nouveau projet à se réaliser et donc une nouvelle planification à établir.

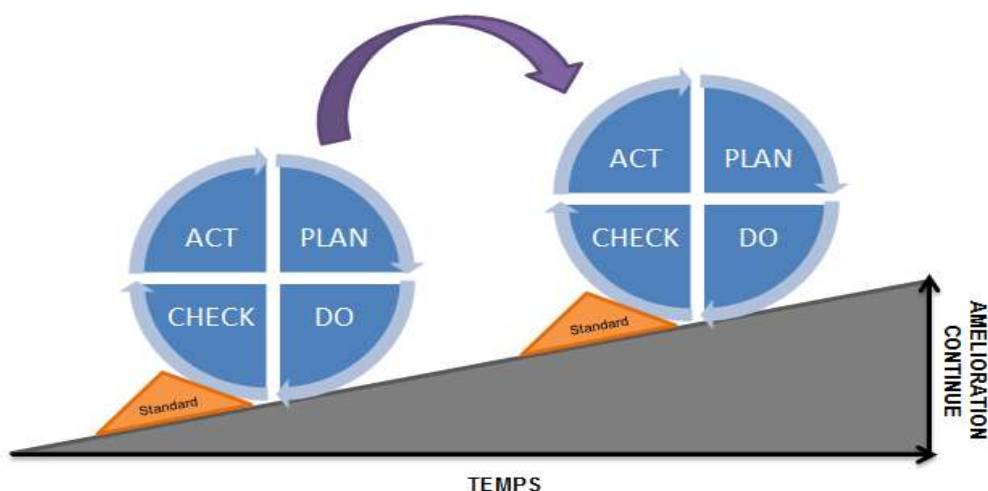


Figure 11 : La roue de Deming ou PDCA.

2.2.2.2 Le DMAIC : Define Measure Analyse Improve Control

La démarche Define Measure Analyse Improve Control se rapproche et complète le PDCA en suivant cinq étapes distinctes permettant d'obtenir des résultats fiables. L'acronyme DMAIC ou DMAAC signifie Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler.

Le DMAIC fait référence à de nombreux outils et agit comme un filtre permettant de passer d'un problème complexe avec plusieurs variables non maîtrisées à une situation où la qualité est maîtrisée (figure 12).

Les cinq étapes sont les suivantes :

- **D** pour Define ou Définir : clarification des enjeux du projet, identification des attentes du client, définition des objectifs à atteindre et désignation du groupe de projet. Cette étape se focalise sur le processus qui génère le produit.
- **M** pour Measure ou Mesurer : étude du système de mesure, collecte des données afin de déterminer le sigma du processus concerné. Cette étape se focalise essentiellement sur les paramètres critiques pour la qualité.
- **A** pour Analyse ou Analyser : analyse des résultats obtenus dans l'étape précédente afin de calculer les écarts de performance. La phase Analyse étudie les origines de la variabilité du processus et détermine les causes racines.
- **I** pour Improve ou Améliorer : proposition de solutions d'amélioration. Les solutions d'améliorations sont validées par l'équipe projet puis une évaluation de l'aptitude du processus optimisé est réalisée. Enfin, un plan d'action est élaboré détaillant la mise en œuvre des solutions retenues.
- **C** pour Control ou Contrôler : contrôle du processus pour s'assurer que le problème est résolu et que le niveau de qualité souhaité est atteint. Le processus est standardisé. Un bilan financier est élaboré afin d'évaluer les gains réalisés (36).

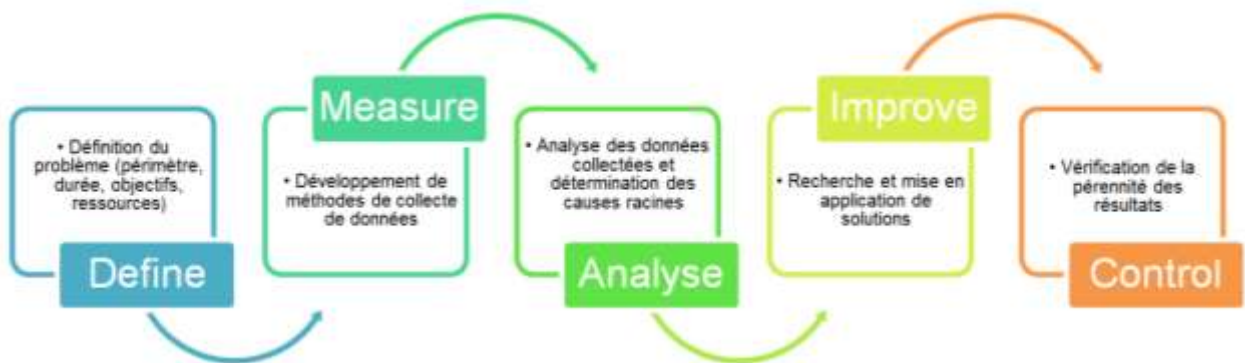


Figure 12 : Schématisation de la démarche DMAIC et des principaux objectifs.

2.3 Les gains du Six Sigma

Le Six Sigma apporte des gains annoncés par les utilisateurs comme supérieur à ceux du Lean Management avec :

- Une division par 150 du nombre de défauts ;
- Une augmentation de la productivité de 500% ;
- Une division par 2 du *time to market* (délai de mise sur le marché);
- Des économies financières : estimées en millions et milliards de dollars.

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. La principale difficulté d'un projet Six Sigma est de maintenir les gains dans le temps notamment par la mise en place d'un système de management de la qualité. Ce système est représenté par la cale de durabilité dans le schéma de la roue de Deming qui a tendance à être oubliée par les organisateurs de projets Six Sigma.

Malgré cette difficulté, le Six Sigma apportera toujours une rigueur de définition des mesures et des indicateurs, un renforcement de la capacité d'analyse des équipes et une maîtrise des projets complexes (19,37).

2.4 Les limites de la méthodologie Six Sigma

La principale limite de la méthodologie Six Sigma est qu'il s'agit de projets de grande ampleur nécessitant du temps et de la formation auprès d'un nombre important d'employés engendrant un coût initial important. De plus, il est important de créer un lien entre les objectifs de l'entreprise et ceux du projet Six Sigma. Cette méthodologie se révèle donc peu adaptée aux petites structures en raison de l'organisation lourde qu'elle exige.

De plus, le Six Sigma ne propose pas de nouveaux outils mais les intègre de manière cohérente. La difficulté réside dans le fait d'inclure toutes les composantes pour la résolution du problème afin d'atteindre les objectifs fixés.

Enfin, le dernier obstacle est que le Six Sigma permet de réduire la variabilité d'un processus pour en améliorer la performance mais il ne s'attache pas à déterminer quel processus contribue le plus à la non-valeur ajoutée et au coût d'un produit (38).

3 Le Lean Six Sigma : la combinaison gagnante

Cette partie aborde la complémentarité du Lean Management et du Six sigma puis se poursuit avec les quatre piliers du Lean Six Sigma. Enfin, les acteurs du projet Lean Six Sigma seront détaillés.

3.1 La complémentarité du Lean et du Six Sigma

La complémentarité du Lean et du Six sigma est apparue dans les années 1990 et a rapidement été formalisée et popularisée sous le terme de Lean Six Sigma.

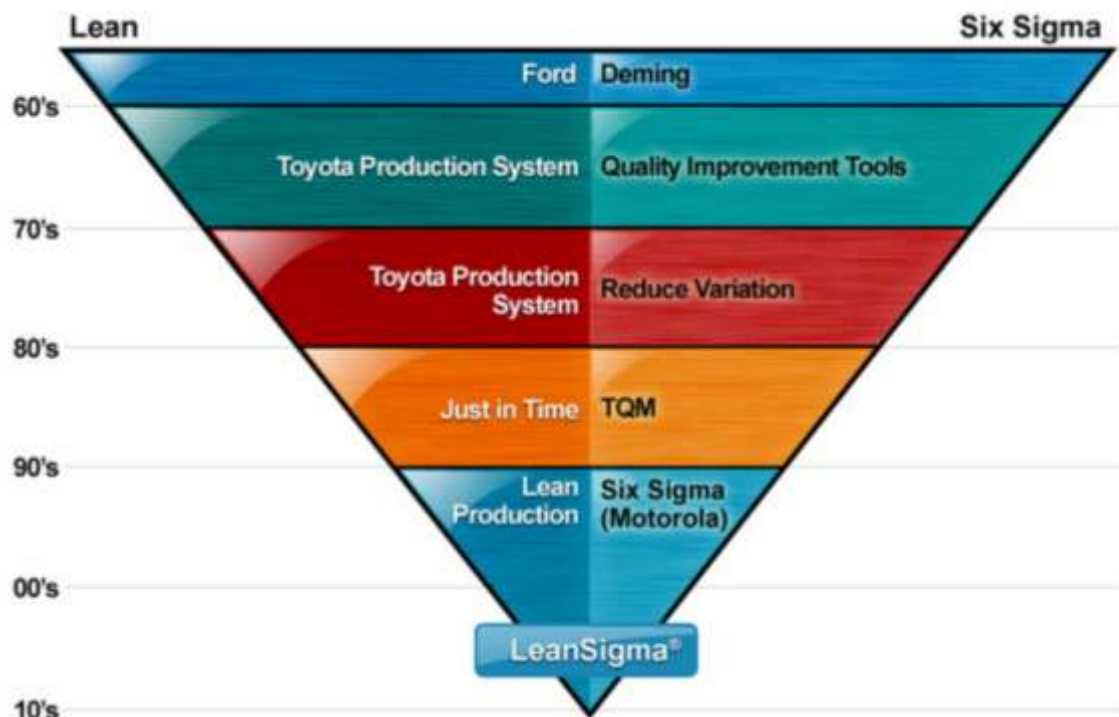


Figure 13 : Evolution des méthodologies Lean et Six Sigma (40).

Malgré deux concepts différents, cette association semble naturelle puisque ces deux méthodes se basent sur la gestion de la qualité totale et des principes de Deming. Les objectifs de ces deux méthodes en termes de qualité, satisfaction des clients, réduction des variations et élimination des défauts sont identiques.

Mais ce sont les différences qui vont faire que ces deux approches se renforcent :

- Le Lean Management va faciliter l'application de la méthodologie Six Sigma en simplifiant le processus. Ainsi, de meilleurs résultats seront obtenus en déployant un projet DMAIC sur un processus travaillé avec une approche Lean.

- L'approche quantitative Six Sigma approfondit l'analyse, notamment grâce aux outils statistiques et permet d'assister la démarche Lean lors de l'analyse d'un problème.

Tout comme le Six Sigma, le Lean Six Sigma a été inventé aux Etats-Unis et est donc conçu de la même manière que le Six Sigma, c'est-à-dire de façon très structurée et riches d'outils. La force majeure du Lean Six Sigma provient du fait que son approche est culturellement plus proche de nos organisations occidentales que celle du *Toyota Way*. Les ouvrages de référence du Lean Six Sigma possèdent un contenu clair, facilement assimilable avec de nombreux outils auxquels sont associés des cas pratiques. Ce qui explique pourquoi la majorité des entreprises occidentales a rempli ses objectifs avec l'approche Lean en déployant le Lean Six Sigma (21).

Le tableau ci-dessous résume les apports complémentaires des deux méthodes :

	Lean Management	Six Sigma	Lean Six Sigma
Organisation des compétences	Aucune	Champion, Master Black/Black/Green Belt Ressources dédiées	Champion, Master Black/Black/Green Belt Ressources dédiées
Objectifs	Elimination des gaspillages (rapidité)	Réduction de la variabilité	Elimination des gaspillages et de la variabilité
Choix des projets	Projets stratégiques et venant du terrain	Projets stratégiques	Projets stratégiques et venant du terrain
Outils et méthodes	Nombreux outils et méthodes	Démarche DMAIC structurée	Démarche structurée alliant outils du Lean et du Six Sigma
Résultats	Court terme	Moyen/Long terme	Gains à court et long terme

Tableau 4 : Les apports complémentaires du Lean Management et du Six Sigma (36).

3.2 Les quatre piliers du Lean Six Sigma

Le Lean Six Sigma repose sur le travail en équipe. Dans cette équipe, les membres ont pour objectifs de satisfaire le client, en fournissant rapidement le produit, de se baser sur les données et les faits, et d'améliorer les processus, en supprimant les défauts et en se concentrant sur les flux au sein d'un processus.

Le schéma ci-dessous révèle qu'il existe 4 piliers qui doivent fonctionner parallèlement afin de trouver de réelles solutions. Il n'est pas envisageable de se focaliser sur un unique élément.

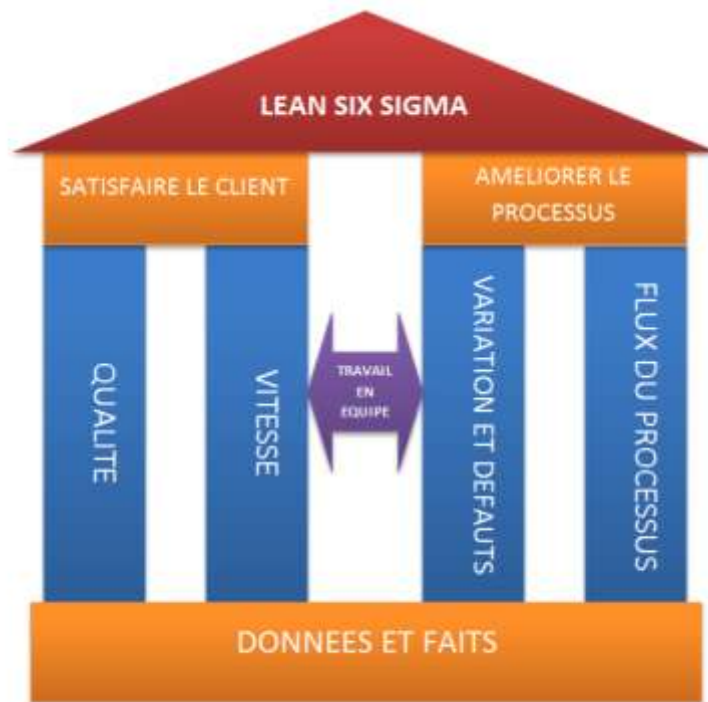


Figure 14 : Les quatre piliers du Lean Six Sigma (d'après (42)).

3.2.1 Satisfaire le client

Jusque dans les années 1990, une entreprise décidait des fonctionnalités à inclure dans ses produits en se basant seulement sur l'avis des ingénieurs ou du service marketing. Les employés avaient assimilé que seul le point de vue du chef importait. Aujourd'hui, seul le client est en mesure de définir le niveau de qualité souhaité. La « Voix du Client » est un outil utilisé dans la démarche DMAIC pour lister les opinions et les besoins du client pour un produit donné (41).

Dans le terme de « client » est compris à la fois les clients externes, extérieurs à l'entreprise, et les clients internes, travaillant au sein de l'entreprise et utilisateurs du travail fourni. Concrètement, dans un laboratoire pharmaceutique commercialisant des comprimés, le secteur du conditionnement est un service client du secteur de la fabrication. Ce dernier devra être en mesure de fournir au secteur du conditionnement des comprimés de qualité dans les délais impartis.

Dans tous les cas, le client souhaite être livré rapidement, sans erreur et au prix le plus bas possible. Dans la démarche Lean Six Sigma, la qualité, la vitesse et les coûts bas sont des paramètres étroitement liés. En effet, il n'est possible d'atteindre l'un de ces objectifs qu'en les poursuivant tous en même temps car :

- Un processus générant beaucoup d'erreurs ne peut maintenir la cadence (une qualité élevée permet d'atteindre une vitesse élevée) ;

- Un processus fonctionnant lentement est source d'erreurs et donc de mauvaise qualité. Ici, seule la vitesse du processus global est considérée et non celle d'une personne ou d'une machine. Tout travail en attente constitue un risque, c'est pourquoi il est important de créer de la vitesse au sein d'un processus, notamment en éliminant les retards. Ces deux exemples l'illustrent :
 - o En fabrication : les matériaux en attente de traitement peuvent devenir obsolètes ou s'abîmer.
 - o Dans les services : les informations peuvent devenir caduques.
- Une mauvaise qualité et une faible vitesse induisent un coût du produit ou service élevé. Par exemple, les stocks correspondent à des dépenses engagées par l'entreprise ne pouvant être facturées au client.

En définitive, pour pouvoir offrir le meilleur prix, il faut travailler sur la vitesse et la qualité. C'est ainsi que le Lean Six Sigma tire son épingle du jeu car la méthode Six Sigma se focalise sur la qualité alors que la méthode Lean est plutôt axée sur la vitesse (42).

3.2.2 Améliorer le processus

Une fois la compréhension des attentes du client établie, il convient de découvrir le moyen de satisfaire le client. La méthodologie Lean Six Sigma souligne l'importance de ne pas rechercher systématiquement de solution de manière empirique mais met l'accent sur les principes suivants :

- Décrire précisément les étapes constituant le processus ;
- Observer les flux de travail entre les personnes ou les stations de travail ;
- Fournir aux personnes les connaissances et les méthodes nécessaires pour améliorer leur travail.

Comme nous avons vu dans le chapitre précédent, de nombreuses méthodes peuvent être utilisées pour améliorer un processus mais elles devront répondre à l'un des deux critères suivants :

- Amélioration du flux et de la vitesse du processus ;
- Suppression de la variation en qualité et en vitesse.

Dans la méthodologie Lean Six Sigma, le fatalisme est considéré comme une source de gaspillage. Dès qu'une erreur est commise, l'habitude est de rechercher la personne responsable de cette erreur alors que le Lean Six Sigma considère qu'il est nécessaire de repenser le processus et de se poser la question : « Quels sont les facteurs primordiaux ayant permis l'apparition d'une telle situation ? Comment procéder pour éviter que cela se reproduise ? » (38,42).

3.2.3 Travailler en équipe

La collaboration des personnes permettant d'améliorer le processus est indispensable car, dans une entreprise Lean Six Sigma, le travail en équipe ne se limite pas à faire réaliser des améliorations à des équipes formelles. Il est important de créer un environnement autour duquel les personnes sont encouragées à travailler ensemble, en discutant, échangeant et résolvant des problèmes ouvertement. Pour cela, les réunions doivent être dynamiques et interactives, et les nouvelles, qu'elles soient bonnes ou mauvaises, doivent être partagées librement, en toute transparence afin d'aboutir à une réelle amélioration.

Un autre point important est qu'une équipe projet ne doit pas travailler isolément mais en collaboration avec d'autres équipes issues de domaines associés. Partager avec d'autres groupes de travail permet de s'enrichir des idées et des compétences des uns et des autres (42).

3.2.4 Se baser sur les données et les faits

La maîtrise des données et des faits évite les pertes de ressources (temps, argent...) et est le point de départ de tout projet d'amélioration. Il constitue en quelque sorte les fondations d'un projet Lean Six Sigma. L'analyse approfondie des données permet de mettre en évidence les dysfonctionnements ainsi que les axes d'amélioration. Cependant, les problèmes souvent rencontrés sont l'absence ou l'insuffisance de données disponibles et la manière d'analyser ces données.

Pour être efficace, il est nécessaire de réaliser des mesures du résultat de la même manière que sont réalisées les mesures du processus.

Obtenir des données fiables et correctes demande du temps et constitue parfois un frein au recueil de données. Malheureusement, cette étape est indispensable dans une démarche Lean Six Sigma car seules des données fiables permettront d'avancer rapidement sur un projet. De plus, cela permet d'établir une règle montrant la véracité des arguments (basés sur des faits réels) et d'éviter toute discussion ou désaccords inutile lors des réunions de projet (38,42).

3.3 Les acteurs des projets Lean Six Sigma

Les projets Lean Six Sigma doivent être en cohérence avec la stratégie de l'entreprise. Cette dernière devra mettre en œuvre une infrastructure spécifique nécessaire au déroulement de la méthodologie Lean Six Sigma.

3.3.1 Définition de la stratégie d'entreprise

Tout projet Lean Six Sigma est entrepris pour soutenir les objectifs de l'entreprise. Cette dernière doit donc sélectionner les projets sur lesquels elle souhaite concentrer ses ressources. Une fois la sélection des projets effectuée, l'étape suivante consiste à former un nombre suffisant d'employés afin d'en faire des équipiers efficaces.

Les projets Lean Six Sigma suivent une démarche DMAIC standardisée ayant pour avantage de s'assurer que les ressources de l'entreprise sont utilisées à bon escient et que l'équipe projet reçoit tout le soutien nécessaire pour mener à bien le projet (temps et budget).

3.3.2 L'infrastructure Lean Six Sigma

A la fin des années 1980, une terminologie particulière inspirée des ceintures de Karaté est mise au point afin de déterminer le niveau de maîtrise du Lean Six Sigma. Les acteurs sont le Champion, le Master Black Belt, le Black Belt, le Green Belt et le Yellow/White Belt (42,43):

- Champion : promoteur de la démarche Lean Six Sigma
 - Un champion est un cadre dirigeant en charge de gérer et guider les efforts Lean Six Sigma et de s'assurer que les efforts correspondent aux priorités de l'entreprise. Il sélectionne les ressources et reporte l'avancement des activités. En général, le champion a pour directeur hiérarchique le directeur général ou président.
 - Formation : elle permet au champion de comprendre les implications nécessaires à la mise en œuvre du Lean Six Sigma (coordination de la démarche avec la stratégie de l'entreprise et avec l'amélioration de la qualité). Leader du changement et du management de l'innovation, le champion doit être capable de répondre aux freins inhérents à tout changement
- Master Black Belt : animateur de la démarche Lean Six Sigma
 - Il s'agit ici d'une évolution du statut de Black Belt pour toute personne ayant pris en charge des projets Lean Six Sigma avec un retour d'expérience en terme de résultats rapportés. Il recevra une formation approfondie notamment en techniques de résolution de problèmes et outils statistiques. Le Master Black Belt forme, suit et oriente les Black Belt et Green Belt dans les équipes projets. Il peut être un consultant externe à l'entreprise.
 - Formation : justifiant d'au minimum deux expériences réussies en tant que Black Belt, il suivra une formation afin de perfectionner ses connaissances statistiques et approfondir les outils nécessaires à la conduite de projet Lean Six Sigma.
- Black Belt : leader de progrès Lean Six Sigma
 - Il est question d'un employé ayant reçu une formation spécifique de gestion et de résolution des problèmes. Il est à plein temps sur le Lean Six Sigma et doit mener et orienter les équipes de projet, ouvrir de nouvelles perspectives et développer les connaissances des Green Belts. Sa particularité réside en son efficacité, ses compétences interpersonnelles et son leadership. L'obtention de résultats financiers est de son ressort.

- Formation : L'enseignement se base sur une partie formation (concept et outils théoriques) et une deuxième partie sur l'application directe sur le terrain entre les sessions de formation.
- Green Belt : Accompagnateur du projet Lean Six Sigma
 - Ce sont des employés ayant suivis une formation spécifique aux méthodes et aux outils Lean Six Sigma reportant directement à leur Black Belt. Le Green Belt est en charge de conduire un groupe chargé d'améliorer un processus. Ils sont choisis pour leur efficacité technique et recommandent des solutions qui permettent d'obtenir des résultats au sein du groupe projet.
 - Formation : Elle a pour objectif de rendre les personnes aptes à utiliser les méthodes et outils Lean Six Sigma sur un projet Black Belt dont ils peuvent avoir la charge.
- Yellow Belt ou White Belt : toute personne de l'entreprise participant à un projet sur son environnement de travail et ayant reçu une formation de sensibilisation au langage et concept Lean Six Sigma. Le Yellow Belt reçoit une formation plus approfondie et est tenu de participer au projet contrairement à un White Belt.

**TROISIÈME PARTIE : LES OUTILS DU LEAN SIX
SIGMA. APPLICATION À LA FABRICATION DE
FORMES SÈCHES ET EFFERVESCENTES.**

Le contexte des deux projets Lean Six Sigma sera tout d'abord défini puis les outils associés à la démarche DMAIC seront détaillés.

1 Présentation du contexte de deux projets Lean Six Sigma dans une Industrie Pharmaceutique

Les deux projets Lean Six Sigma présentés sont issus de problématiques rencontrées dans une industrie pharmaceutique spécialisée dans la production de formes sèches et effervescentes. Ces formes peuvent être soit de la poudre soit des comprimés. La poudre est conditionnée en sachets alors que les comprimés sont conditionnés en tubes ou en blisters.

Le secteur production comprend la fabrication et le conditionnement. La fabrication comporte les opérations de pesées des matières premières, l'étape de granulation et le mélange final. La poudre est stockée dans des contenants de poudre en acier inoxydable nommés flobin. Le conditionnement des comprimés comprend la compression, la mise en conditionnement primaire (tubes, blisters...), la mise en conditionnement secondaire (mise en boîte avec ajout de la notice), l'encartonnage et enfin la palettisation. La particularité du fonctionnement des lignes de conditionnement des comprimés est que la presse à comprimés est directement reliée par des convoyeurs jusqu'à la conditionneuse primaire. Il n'y a pas de stockage intermédiaire de comprimés c'est pourquoi la compression est comprise dans la partie conditionnement. Le conditionnement de la poudre en sachets comprend la mise en sachets (conditionnement primaire), la mise en conditionnement secondaire, l'encartonnage et la palettisation.

Pour des raisons de confidentialité, les données relatives aux différentes formulations exposées seront codées. Par exemple, les principes actifs seront nommés PA (PA1, PA2...) et les fournisseurs de matières premières F (F1 et F2).

Chaque année, le comité de pilotage Continuous Improvement se réunit pour exposer les différents projets d'amélioration continue qui auront lieu au cours de l'année. Un point sur l'avancement des projets en cours est réalisé chaque mois. Le comité de pilotage est constitué de dirigeants chargé de veiller au bon fonctionnement d'une entreprise. Au cours de mon apprentissage, j'ai participé à plusieurs de ses projets d'amélioration continue mais je n'ai pas pu suivre un projet dans la totalité. Les projets Lean Six Sigma sont des projets de grande ampleur dont les gains apparaissent parfois à court terme (Quick Win) mais surtout dans la durée.

Afin de pallier à ce manque, j'ai choisi de développer deux projets Lean Six Sigma qui viendront illustrer les différents outils de la démarche DMAIC. Le premier projet, nommé « réduction de la variabilité dosage PA1 », concerne un atelier de granulation pour lequel la variabilité de dosage d'un des trois principes actifs PA1 est importante et susceptible d'engendrer des non-conformités. Le second projet a pour objectif de réduire la proportion de comprimés ébréchés lors du conditionnement en tubes. Cette problématique sera définie « comprimés ébréchés ».

Il est important de comprendre que chaque projet Lean Six Sigma est unique. Par conséquent, il n'est pas utile d'utiliser de façon systématique l'ensemble des outils.

1.1 Projet Lean Six Sigma dans un atelier de granulation

La problématique du projet Lean Six Sigma réduction variabilité dosage PA1 sera définie dans un premier temps puis le process de fabrication sera détaillé.

1.1.1 Définition de la problématique

L'atelier de fabrication concerné produit trois formules (M1, M2 et M3) qui seront par la suite conditionnées sous forme de sachets. Les principes actifs pour ces trois formules sont le PA1, le PA2 et le PA3.

Suite à une demande du service réglementaire, les spécifications du dosage du PA1 devront être réduites de $\pm 10\%$ à $\pm 5\%$. Ceci fait suite à une remarque non suspensive émise par l'ANSM vis-à-vis de cette spécification. En effet, Le PA1 est le seul principe actif des trois formules M1, M2, M3 avec un intervalle de tolérance de $\pm 10\%$. Les spécifications du PA2 et du PA3 sont de $\pm 5\%$.

En l'état actuel du process, les données analysées sur le dosage du PA1 montrent une variabilité conséquente avec une tendance au sous-dosage. Cette variabilité est la principale raison pour laquelle la spécification de dosage a été fixée à $\pm 10\%$ lors des essais de validation des trois formules produites dans l'atelier de granulation. La réduction des spécifications du dosage représenterait un risque élevé d'entraîner des non-conformités que l'on estime à 40 lots sur une année (sur la base des résultats de dosage en PA1 obtenus en 2011 sur les lots de M1). Les non-conformités représentent un surcoût important : mise en quarantaine du lot concerné, analyses complémentaires du Contrôle Qualité, retard de livraison, refus de lot...

L'objectif de ce projet Lean Six Sigma est d'améliorer la robustesse du process de fabrication de manière à mettre en application la spécification à $\pm 5\%$ demandée par le service réglementaire sans risque de non-conformités lié au dosage en PA1.

Ce projet Lean Six Sigma a été lancé en Novembre 2012 et j'ai pu participer aux trois premières phases (Define, Measure et Analyse).

1.1.2 Présentation du process de fabrication de l'atelier de granulation des formules M1, M2 et M3

Le principe actif concerné, nommé PA1, est mis en solution puis est pulvérisé sur une quantité définie de sucre pour réaliser un mélange de base (MB). Ce mélange de base sera incorporé par la suite avec les autres excipients et principes actifs dans un contenant appelé flobin. L'ensemble est nommé mélange final (MF) et est mélangé, puis stocké en vue d'être conditionné en sachets. Le schéma de fabrication de l'atelier figure en Annexe 1.

Cet atelier automatisé est composé de plusieurs zones :

- Zone dépotage big-bag (grand récipient souple pour matières sèches) : composée de trémies de dépotage (réservoir en forme d'entonnoir destiné à stocker puis à verser une matière pondéreuse par gravité), additionnées à des tamiseurs vibrants, pour les matières premières Sucre, Acide Citrique et PA3.
- Local pesée/dépotage : contient une zone de petites pesées manuelles (Saccharine Sodique + Gomme Arabique) et deux trémies de dépotage suivies de tamiseurs vibrants (PA2 et Arôme).
- Zone de préparation et pesée de la solution de mouillage (PA1 et Eau Purifiée).
- Zone principale : comprend le Mélangeur - Granulateur - Sécheur (MGS) servant à la fabrication du mélange de base de tous les produits et une passerelle contenant une trémie Sucre sur pesons (pour le mélange de base) ainsi qu'une trémie tampon pour le Sucre du mélange final.
- Plate-forme de dosage est située juste au-dessus de la plateforme de pesée 3000kg où vient se placer le flobin.
- Local mélangeur par retournement : insertion du flobin contenant la poudre granulée dans le mélangeur.

1.2 Projet Lean Six Sigma dans un atelier de compression et de conditionnement

Le contexte du projet Lean Six Sigma Comprimés ébréchés sera tout d'abord présenté, suivi du process de fabrication et du process de conditionnement.

1.2.1 Le contexte

Le projet Lean Six Sigma Comprimés ébréchés a été initié suite à des réclamations remontant des marchés russe et ukrainien susceptibles de provoquer un arrêt temporaire de la distribution de produits comprimés du laboratoire. Ces réclamations stipulaient qu'un nombre important de comprimés effervescents de la spécialité A étaient retrouvés ébréchés dans leur conditionnement primaire (tubes). Un comprimé ébréché est représenté dans la figure 15.



Figure 15 : Exemple d'un comprimé ébréché.

Ce projet concerne à la fois le secteur de la fabrication (granulation) et du conditionnement (compression et mise en tubes). L'objectif de ce projet est d'établir une corrélation entre la granulation, la compression, le conditionnement et l'aspect des comprimés. La première étape consiste à quantifier le nombre de comprimés ébréchés en 'routine' en sortie de chaîne. Il faudra ensuite trouver les raisons en fabrication et en compression pour réduire le nombre de comprimés ébréchés. La définition d'un comprimé ébréché est clairement décrite dans un mode opératoire. Ce document définit l'ébréchure comme une dégradation de la tranche du comprimé suite à un impact de celui-ci. Le mode opératoire fait référence à deux types d'ébréchures : majeures et mineures.

Il n'y a pas eu de changement d'atelier de fabrication ou de conditionnement ces dernières années qui pourraient expliquer cette dégradation.

Ce projet a débuté en 2011 et j'ai pu participer aux trois dernières phases de la démarche DMAIC à savoir la phase Analyse, la phase Improve et la phase Control.

1.2.2 Le process de fabrication

L'atelier de fabrication de la spécialité A produit plusieurs formules avec des principes actifs différents. La plupart de ces formules nécessitent une étape de granulation. Dans le cas contraire, il s'agit d'un simple mélange après les pesées des différentes matières premières.

Le couple effervescent composé du Bicarbonate de Sodium et de l'Acide Citrique est dosé dans une trémie doseuse puis le mélange des deux matières premières est déversé dans un grand contenant de type bassine. Ce contenant est placé sous le sécheur. La phase de pulvérisation d'une quantité définie d'Eau Purifiée a lieu suivi d'une étape de séchage afin de désamorcer la réaction d'effervescence. Le contenant est ensuite placé sous le refroidisseur afin de refroidir la poudre granulée. Elle est transférée dans le flobin après calibrage. L'ensemble de ces étapes permet de produire un sous lot. Suivant les formules, plusieurs sous lots sont réalisés pour former le mélange de base. Concernant la formule A, trois sous-lots sont réalisés. Les matières premières entrant dans la composition du mélange final sont insérées dans le flobin après passage par la trémie doseuse ou par le puit du mélange final. Pour la spécialité A, les matières premières du mélange final sont le PA3, le PA4, la Glycine, la Polyvidone K30 et le Benzoate de Sodium. Le flobin est ensuite acheminé jusqu'au mélangeur par retournement. Le schéma de fabrication de l'atelier figure en Annexe 2.

1.2.3 Le process de conditionnement

L'atelier de conditionnement contient deux presses différentes : une XL800 (deux descentes) et une XL400 (une seule descente). La poudre granulée est acheminée par gravité du flobin, situé à l'étage supérieur, jusqu'à la presse grâce à un réseau de tuyaux et à un système d'aspiration de la poudre.

Dès la sortie de presse, les comprimés sont menés jusqu'à l'appareil de conditionnement en tubes par des convoyeurs. Le schéma du process de conditionnement figure en Annexe 3. L'annexe 4 présente le fonctionnement global d'une presse.

2 Les outils associés à la démarche DMAIC

Se basant sur des données, la démarche DMAIC est un processus de résolution des problèmes permettant de réaliser des activités spécifiques dans un ordre déterminé. Les données recueillies à chaque phase vont permettre d'étayer les décisions et veiller à ce que les solutions mises en place éliminent les causes du problème à résoudre. Dans ce chapitre, les outils seront agrémentés d'exemples concrets issus des deux projets Lean Six Sigma présentés dans le chapitre précédent.

Le dernier chapitre de chaque phase de la démarche DMAIC sera assimilé à une gate review qui fera le point sur l'avancement des deux projets. La gate review est une réunion ayant lieu à la fin de chaque étape de la démarche DMAIC ayant pour objectif présenter l'avancement du projet, d'approuver les actions à effectuer dans l'étape suivante et de revalider la charte projet.

Les parties suivantes développeront la démarche DMAIC à savoir la phase Define, la phase Measure, la phase Analyse, la phase Improve pour finir par la phase Control.

2.1 La phase Define

La phase Define consiste à identifier et à s'accorder sur les raisons fondamentales du projet pour les traduire en objectifs opérationnels précis et concis. Elle se divise en trois grandes activités qui sont la définition du projet, la focalisation sur les besoins du client et l'identification du ou des processus.

2.1.1 La définition du projet

Plusieurs outils aident à définir le périmètre du projet tels que la charte de projet, le schéma de pensée, la méthodologie SMART (Spécifique Mesurable Atteignable Réaliste Temporisée) et le RACI (Responsable Accountable Consulted Informed).

2.1.1.1 La charte projet

Ensuite, la charte de projet (project charter) est élaborée par le Champion ou le Sponsor avec le Black Belt. Cet outil permet de mettre par écrit ce qui sera demandé à l'équipe de travail et de clarifier les différents points du projet :

- La justification du projet, les objectifs, la définition, les risques et les contraintes ;
- L'équipe projet et les coordonnées des membres ;
- Le planning du projet ;

- Les aspects financiers du projet, les gains escomptés, les moyens appropriés et les dépenses.

Initiative Leadership		Key Stakeholders		Initial Estimated Impact															
Initiative Name		Name	Department	Recurring Run Rate Cost Savings (\$M)															
Initiative Sponsor				One-Time Cost Savings (\$M)															
Initiative Lead				One-Time Implementation Costs (\$M)															
Initiative Finance Lead				Net Headcount Reduction / Avoidance (in FTEs)															
				Implementation Duration (months)															
				Proposed Launch Year of Project															
Initiative Description																			
Business Problem or Opportunity		Core Project Team																	
		Team Member	Project Role	Team Member	Project Role														
Initiative Description																			
Intended Business Outcomes /Success Criteria		Issues To Be Managed																	
		Topic	Mitigation Approach																
		Interdependencies, Risks, and Other Constraints																	
Initiative Scope (In Scope / Out of Scope)		Change Management Consideration																	
☐ Required Field ☐ Non-Required Field		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Roadmap User Defined Fields</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roadmap Type</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cross-BU Impact or "Large" Initiative</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BioPharma IT Involvement</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Companywide Change/Comm Impact</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RAR Consideration</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Association w/ Significant Initiative</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Roadmap User Defined Fields		Roadmap Type		Cross-BU Impact or "Large" Initiative		BioPharma IT Involvement		Companywide Change/Comm Impact		RAR Consideration		Association w/ Significant Initiative	
Roadmap User Defined Fields																			
Roadmap Type																			
Cross-BU Impact or "Large" Initiative																			
BioPharma IT Involvement																			
Companywide Change/Comm Impact																			
RAR Consideration																			
Association w/ Significant Initiative																			

Figure 16 : Exemple de charte de projet vierge (44).

La charte de projet a valeur d'engagement vis-à-vis des clients et sponsors mais aussi des sponsors vis-à-vis du groupe projet en termes de ressources sur les objectifs à atteindre. Ce document n'est pas figé dans le temps et peut être modifié à tout instant lors du déroulement du projet (périmètre à redéfinir, inclusion de nouveaux membres...) (44).

La charte projet du projet réduction variabilité dosage PA1 a été réalisée par le sponsor et présenté à l'équipe projet pour validation. L'Annexe 5 comprend la charte projet de ce projet et regroupe l'ensemble des rubriques citées précédemment.

2.1.1.2 Le schéma de pensée

Le schéma de pensée permet de structurer et d'organiser son projet avec tous les acteurs concernés. Le schéma de pensée doit aider à identifier les données et à identifier les méthodes et les outils à utiliser dans la démarche DMAIC. Il est l'architecture de l'enchaînement des données. Cet outil est strictement spécifique au projet, doit être souple

et, tout comme la charte de projet, peut évoluer en fonction de l'avancement et de l'exploitation des données. Dans le schéma de pensée doivent apparaître les questions à se poser, les réponses associées, les données et outils permettant de répondre aux questions et les actions à accomplir (classées chronologiquement).

Phase de définition

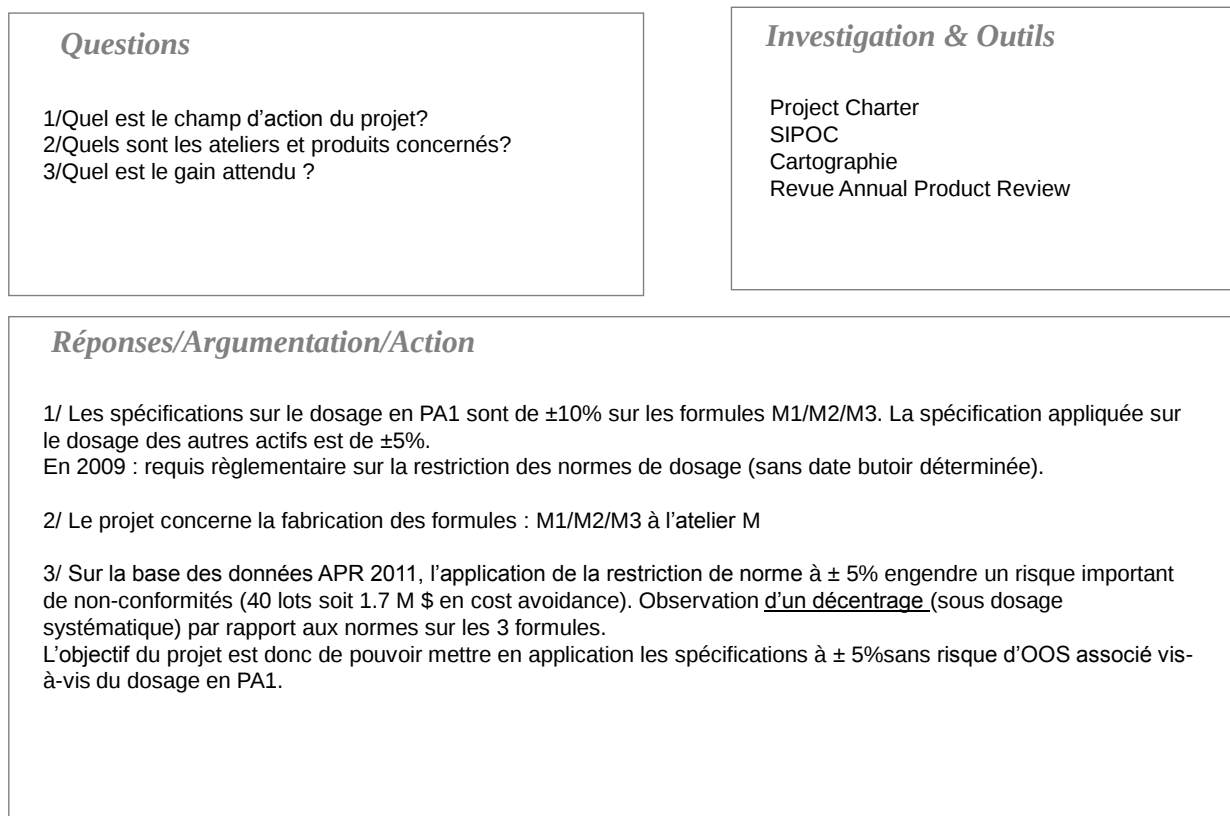


Figure 17 : Schéma de pensée de la phase Define pour le Projet réduction variabilité dosage PA1.

Cet outil a été utilisé afin de définir clairement les objectifs et le périmètre de la phase Define. Le champ d'action du projet y est défini, à savoir : la restriction des spécifications de dosage du PA1 sur trois formules produites dans l'atelier de granulation. Les gains espérés sont clairement établis : réduire les spécifications de dosage en PA1 à $\pm 5\%$ sans risque de non-conformités de dosage en PA1. Les outils sont notés dans la partie supérieure droite et sont choisis en fonction de la problématique.

La revue des APR (Annual Product Review) va permettre de récolter des données et des informations quant aux valeurs de dosage en PA1. L'APR, aussi appelée Revue Annuelle des Produits en français, est un document établi chaque année évaluant la qualité de chaque produit avec pour objectif de vérifier la robustesse du process de fabrication existant et son adéquation face aux spécifications requises. La finalité de l'APR est de prévenir et de corriger les problèmes de qualité des produits en identifiant les dérives dans la maîtrise des procédés. L'Annual Product Review est le terme américain et correspond au terme européen de Product

Quality Review. Dans les deux cas, il s'agit d'une exigence internationale (current Good Manufacturing Practices, International Conference of Harmonization Q7, intégration dans les parties I et II des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes).

2.1.1.3 La méthodologie SMART : Spécifique Mesurable Atteignable Réaliste

Après sélection des projets, le but est de former une équipe performante et de définir les conditions de l'efficacité et du succès de l'équipe. La méthodologie SMART va permettre de vérifier la crédibilité des buts à atteindre, de l'équipe permettant de garantir l'efficacité (44).

Spécifique : Le projet est-il un véritable problème pour l'entreprise ? Le périmètre est-il raisonnable pour être traité par l'équipe projet ?

Mesurable : Des éléments de mesure du système existent-ils ? Un état des lieux fiable est-il réalisable ? Peut-on mesurer les informations manquantes ? Les objectifs d'amélioration seront-ils mesurables ?

Atteignable : L'objectif est-il atteignable ? Le planning et la date de fin de projet sont-ils réalistes ?

Réaliste : Le sujet se rapporte-t-il aux objectifs de l'entreprise ?

Temporisé : Est-il réalisable dans le temps donné ?

2.1.1.4 Le RACI : Responsable Accountable Consulted Informed

Le RACI identifie quatre familles de participants qui sont le Responsable (participation et contribution active aux activités), l'Accountable (garant des résultats), le Consulted (devant être consulté avant toute décision pouvant impacter sur le processus de l'entreprise) et l'Informed (concerné par le projet mais participation active non requise) (44). La figure 18 est un exemple d'un RACI.

Activités	Rôles			
	Sponsor	Chef de projet	Chef d'équipe	Développeur
Planning projet	A	R	C	I
Rédaction de la documentation technique	C	A	R	C
Développement	I	C	A	R
Tests unitaires	I	I	A	R

Figure 18 : Exemple d'un RACI (44).

2.1.2 *L'expression des besoins du client*

La Voix du client (Voice of Customer) est un outil recueillant les exigences du client qui permet d'éviter tout investissement coûteux et inutile. Aujourd'hui, le client dicte le marché ce qui signifie qu'il peut accepter à tout moment l'offre d'un concurrent répondant mieux à ses attentes. Il est donc primordial d'étudier les besoins réels du client et seulement ensuite s'interroger sur la capacité des processus à délivrer le service attendu. Ainsi, l'entreprise ne se trompe pas de cible.

Il existe différentes méthodes pour recueillir les besoins du client telles que les techniques de questionnement en groupe de discussions, l'analyse des facteurs clé d'achat ou encore la réalisation d'un sondage (44).

2.1.3 *L'identification du processus*

Le SIPOC (Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers) et la cartographie de processus vont permettre d'identifier précisément le processus.

2.1.3.1 *Le SIPOC : Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers*

Le SIPOC, acronyme de Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers, est un outil qui permet de créer une représentation illustrée du processus en définissant :

- *Les fournisseurs* (Suppliers) : matériel ou information apportant au processus tout ce qui est nécessaire pour qu'il puisse se dérouler ;
- *Les entrées* (Inputs) : éléments indispensables au fonctionnement du processus ;
- *Le process* (Process) : différentes étapes du processus ;
- *Les sorties* (Outputs) : produit, service ou informations fournis au client (matériel ou immatériel) ;
- *Les clients* (Customers) : étape suivante dans le processus ou le client final.

De plus, les spécifications de chaque entrée de processus et les exigences qualité demandées par le client sont indiquées.

Le SIPOC se présente sous la forme d'un schéma et est réalisé en présence de toute l'équipe, des responsables au(x) client(s) en passant par les acteurs du processus. Le fait de le réaliser en équipe permet d'éviter les dérives au cours l'étude (remise en questions des objectifs, de l'orientation que prend le projet, etc.). Cet outil permet de se concentrer sur l'optimisation du processus en entier et pas uniquement sur des éléments pris de manière individuelle. Cela permet de bien délimiter le projet, de s'assurer que le problème est bien inclus dans les limites du processus, d'identifier tous les acteurs concernés et de faire valider les définitions et les objectifs. De plus, le SIPOC prend en considération la voix du client tout comme le rôle non négligeable des fournisseurs en amont du processus.

L'ordre de rédaction d'un SIPOC est fondamental. Le SIPOC du projet réduction variabilité dosage PA1 a été rédigé en suivant une chronologie bien précise. L'annexe 6 contient le SIPOC correspondant.

La méthodologie est la suivante:

1. Définition de l'étendue du projet (du début à la fin) : des matières premières jusqu'au produit fini (PF) en passant par le produit semi-ouvré (PSO). Les grandes étapes du process peuvent être succinctement détaillées (imprégnation, granulation, séchage, etc.)
2. Détermination des sorties du processus : la liste de tous les éléments sortant du processus est établie (rapport de lot, dossier de lot, poudre en flobin, déchets, cadences, rendement, etc.)
3. Détailler les clients des sorties du processus : une association entre chaque sortie et son client est faite. Par exemple, le dossier de lot a pour client l'Assurance Qualité alors que la poudre en flobin a pour destinataire le secteur du conditionnement.
4. Définir les exigences des clients pour chaque sortie du processus : les exigences de la poudre en flobin est qu'elle soit conforme aux spécifications alors que les exigences concernant les déchets sont de ne pas amoindrir la performance budgétaire.
5. Déterminer les entrées dont le processus a besoin pour fonctionner. Indépendamment de la partie sortie, les entrées doivent être listées (matières premières, eau purifiée, personnel, équipements de fabrication, procédures, etc.)
6. Définir les fournisseurs associés à ces entrées : Par exemple, ce sont les fournisseurs qui fournissent la matière première.
7. Définir les besoins pour chaque entrée : Cette partie équivaut à celle des besoins concernant les sorties. Par exemple, le personnel doit être formé et habilité.

Un SIPOC bien rédigé est la première étape d'un projet bien défini. En effet, il montre une vision globale des fournisseurs aux clients en incluant le processus. Il oriente sur les variables d'entrées, nommées X_i , et sur les variables de sorties, appelées Y_{op} (44).

2.1.3.2 La cartographie de processus

La cartographie de processus est la colonne vertébrale du projet. Elle va permettre de concevoir un processus robuste et réaliste et d'identifier les variables X_i et Y_{op} pour alimenter les autres méthodes (Matrice Causes & Effets, Brainstorming...).

La cartographie du processus sera choisie pour tout projet traitant de non-conformités qualité des produits fabriqués. Tout comme pour l'élaboration du SIPOC, la cartographie se fait en présence du sponsor, des acteurs participant aux activités du processus, de spécialistes des procédés et, si possible, des clients et fournisseurs. Il existe différentes méthodes pour mettre sur pied une cartographie : Brainstorming, Brown Paper (figure 19).



Figure 19 : Exemple de Brown Paper (44).

La cartographie se base sur le SIPOC, les schémas de fabrication et les procédures existantes. Après avoir défini un type de représentation graphique, la première étape consiste à identifier toutes les étapes indépendantes puis de rechercher les sorties (Y_{op}) pour chacune de ces étapes et enfin les entrées (X_i). Il est primordial de suivre ces étapes de façon rigoureuse pour aboutir à un résultat satisfaisant.

La cartographie du processus concernant le projet réduction variabilité dosage PA1 a été établie en se basant sur le SIPOC ainsi que sur les procédures et modes opératoires existants. Au final, deux cartographies ont été réalisées :

- Une cartographie détaillant le process général de l'atelier de granulation ;
- Une cartographie ciblant uniquement la phase de préparation et de pulvérisation de la solution. Il s'agit de l'étape critique compte tenu de la problématique du dosage en PA1.

Les cartographies du projet réduction variabilité dosage PA1 figurent dans l'annexe 7 et l'annexe 8.

Tout d'abord, les entrées sont classées par nature :

- **Critiques** : variables identifiées au stade de la conception de l'étape du processus comme étant influentes (vitesse du mélangeur, temps de stockage, etc.);
- **Mesurables** : variables sur lesquelles on peut techniquement influencer et qui ont une corrélation directe sur les Y_{op} (vitesse de l'agitateur);
- **Bruit** : variables non maîtrisables pouvant avoir une influence, mais sur lesquelles on ne peut pas agir directement (petites variations de température ou d'hygrométrie, perte de solution sur les parois du seau) ;
- **Procédure** : applicable au procédé mais n'ayant peu ou pas d'action: environnement, réglementaire (temps de vibration, temps d'agitation).

A ces informations s'ajoute les spécifications des étapes des différents procédés et d'éventuelles données complémentaires du processus. Il est aussi possible d'identifier des Quick Wins éventuels (amélioration rapide apparaissant dès le début d'un projet Lean Six Sigma).

L'ordre dans lequel la cartographie doit-être réalisée est important et doit être suivi avec rigueur :

1. **Reprise du SIPOC** ;
2. **Choix du type de cartographie** (Cartographie du diagramme linéaire des étapes indépendantes, éventuellement par hiérarchisation successives) ;
3. **Identification de toutes les étapes indépendantes** (acheminement du flobin, traitement du sucre, traitement matières premières, etc.) ;
4. **Recherche des sorties pour chaque étape Yop** (lors de la fabrication d'une solution contenant du PA1 (ASOL), les sorties sont le dossier de lot de la solution ASOL et le lot de solution ASOL)
5. **Recherche des entrées Xi** (les entrées pour l'acheminement d'un flobin vide sont le flobin propre, le délai entre la sortie de la cabine de lavage et le remplissage et l'étiquette de suivi du flobin) ;
6. **Classification des entrées par nature** (Critiques, Mesurables, Bruit et Procédure) ;
7. Recherche des spécifications des étapes des différents procédés pour satisfaire la qualité du produit ou du service ;
8. Données complémentaires du processus.

Si des nouveautés sont apparues lors de la conception de la cartographie, il convient de les rajouter à la charte de projet et au SIPOC.

2.1.4 La gate review de la phase Define

La phase Define a permis de délimiter le périmètre d'action des deux projets par l'établissement de la charte de projet, la voix du client, le SIPOC et la cartographie du processus.

Concernant le projet réduction variabilité dosage PA1, la charte projet a été réalisée en première intention. L'objectif qui en ressort est de rendre robuste le process de fabrication concernant le principe actif PA1. L'équipe projet a été constituée et comprend des membres de différents services tels que le service production, développement pharmaceutique industriel, contrôle qualité, assurance qualité, maintenance ou encore validation. Lors de la réalisation du SIPOC et de la cartographie générale du process de fabrication, il est apparu que la préparation de la solution ASOL contenant le PA1 faisait intervenir de nombreuses variables potentiellement critiques. Suite à cette observation, l'équipe projet a décidé de réaliser une cartographie spécifique à cette étape du process afin de relever plus précisément les variables d'entrées et de sorties. En effet, la solution ASOL est vidangée de la cuve de préparation dans un seau puis est transportée par l'opérateur jusqu'à la station de pulvérisation située à l'étage. Toutes ces opérations manuelles sont susceptibles de diminuer la robustesse du process de fabrication. Il est à noter qu'un projet mineur a été créé en parallèle afin d'améliorer le confinement du process de fabrication et de pulvérisation de la solution ASOL ainsi que le process de nettoyage de la station de préparation et de pulvérisation.

La phase Define du projet comprimés ébréchés suit la même démarche que le projet précédent. Pour la partie fabrication et conditionnement, une charte projet a été réalisée et figure en annexe 9. L'objectif du projet Lean Six Sigma comprimés ébréchés est de réduire la proportion de comprimés ébréchés dans les tubes afin de ne plus avoir de réclamations clients. Une cartographie de processus du conditionnement a été réalisée afin de recenser toutes les variables entrant dans la compression, dans le transport des comprimés et dans la mise en tube (annexe 10). Une cartographie de processus concernant la partie fabrication a aussi été réalisée.

L'étape suivante consistera à déterminer les variables critiques, à définir les moyens de mesure appropriés et à étudier la capacité des process de fabrication étudiés.

2.2 La phase Measure

La phase Measure va permettre d'appréhender le degré d'amélioration en la caractérisant à travers des indicateurs de performances mesurables. Dans cette phase, le processus est observé et l'équipe de projet Lean Six Sigma se charge de récolter des données permettant l'analyse de ce qui existe actuellement. L'objectif principal de cette phase est de trouver un moyen pour mesurer les caractéristiques pour le client, de réaliser une campagne de relevés sur le processus et de déterminer les capacités.

La première étape consiste à affiner la cartographie de processus, puis à définir les moyens de mesure et les procédures associées. Les étapes suivantes sont la mise en place d'un plan de collecte de données et la mesure de la capacité du processus. Pour finir, l'apparition d'opportunités d'améliorations rapides, appelées Quick Wins, sera évoquée.

2.2.1 Affiner la cartographie de processus

A partir de la cartographie de processus, il est possible de déterminer les variables de sorties Y_{op} critiques pour le client, de rapporter leurs spécifications actuelles, de déterminer le type de données et de classer les paramètres.

Concernant le projet réduction variabilité dosage PA1, les sorties Y_{op} critiques ont été déterminées et sont inscrites en rouge dans la cartographie. La cartographie de processus apparaît dans les annexes 7 et 8. Par exemple, lors de la fabrication du mélange de base, les parois du mélangeur vont être encroutées. A la fin du refroidissement, l'opérateur gratte avec une pelle les parois ainsi que les pales pour récupérer le maximum de poudre. L'encrouement des parois apparaît donc à la fois comme un paramètre critique (perte de poudre) et un paramètre de bruit (encrassement inévitable).

La phase Analyse reprendra l'ensemble de ces variables Y_{op} dans des outils qui permettront de sélectionner les variables les plus influentes.

2.2.2 Déterminer les moyens de mesure

Les questions à se poser à cette étape sont les suivantes : « Quels sont les moyens de mesure utilisés ? Quelles sont les procédures ? ».

Les moyens de mesure pour le projet Lean Six Sigma réduction variabilité dosage PA1 sont le dosage en PA1 par HPLC. La chromatographie en phase liquide à haute performance, retrouvée plus fréquemment sous l'abréviation anglaise HPLC (High Performance Liquid Chromatography) permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

2.2.3 Mettre en place un plan de collecte de données

Avant de lancer une collecte de données, il est important de s'interroger sur la disponibilité des données, sur la manière de récolter les données (périodique ou ordonnée), sur la représentativité de ces données par rapport à la situation actuelle.

Le tableau ci-dessous est une trame qui permet de lister les différents indicateurs pouvant être intégrés au plan de collecte.

Indicateurs	Process concerné	Type de données	Précision	Unité	Définition	Taille de l'échantillon minimum	Quelle est l'origine de l'indicateur ?	Méthode de collecte	Qui collecte les données	Quand collecte-t-on les données ?

Figure 20 : Trame d'un plan de collecte de données appliqué au projet réduction variabilité dosage PA1.

Les données doivent être structurées de la manière la plus simple possible afin de pouvoir travailler la base de données par la suite (éviter les cellules fusionnées par exemple). L'utilisation de relevés manuels reste une alternative intéressante pour recueillir des données (44).

Une collecte de données est réalisée pour le projet réduction variabilité de dosage PA1. Pour un produit fini, différentes informations sont récupérées telles que le dosage en PA1 dans le Produit Fini, le Mélange Final et dans le Mélange de Base. L'exploitation de ces données dans la phase Analyse pourra mettre en évidence une variabilité du dosage en PA1 au stade Mélange de Base ou, au contraire, au stade Produit Fini. D'autres paramètres sont étudiés comme le type de nettoyage (partiel ou complet) et l'impact du rang dans la campagne de fabrication sur le dosage en PA1. Le risque de perdre une certaine quantité de principe actif PA1 sur un matériel propre est plus important que sur un matériel encrassé. Enfin, le reliquat de solution dans la cuve de pulvérisation, le temps de séchage, l'humidité relative et le rendement du Mélange de Base ont aussi fait l'objet d'une récolte de données. Les résultats de dosage de Mélange de Base ayant fait l'objet de prélèvement en 10 points sont récupérés afin de vérifier l'homogénéité du mélange. L'ensemble de ces données peuvent être retrouvées sur l'ERP, dans le logiciel du contrôle qualité regroupant les résultats de dosage pour chaque Produit Fini, sur la supervision dans le module de fabrication, dans les dossiers de lot ou encore au niveau

des comptes rendus de validation des différentes formules fabriquées dans le module de granulation. L'ensemble de ces paramètres sont regroupés dans un tableau excel qui permettra de mettre en relation les valeurs de dosage en PA1 avec les différents paramètres dans la phase Analyse.

2.2.4 Mesurer la capacité du processus

Comme énoncé dans le chapitre 2.2.1 de la deuxième partie, la capacité évalue la dispersion du processus par rapport aux limites de spécifications. Un processus est considéré capable si $C_p > 1,33$ (figure 21).

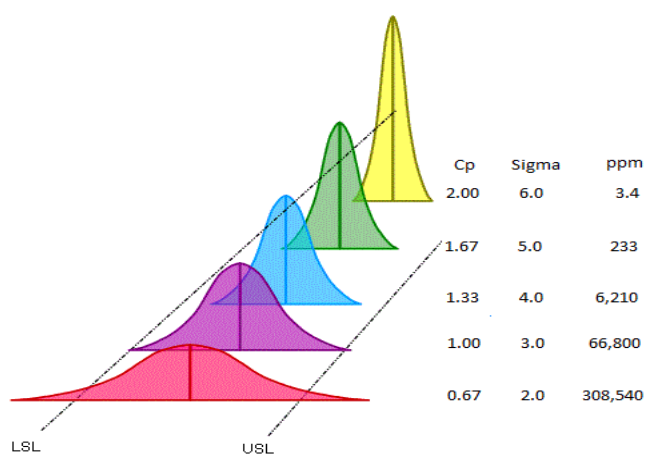


Figure 21 : Représentation graphique de la capacité process (45).

Après avoir récupéré les valeurs de dosage en PA1, réalisés en 2012 pour les trois formules réalisées dans l'atelier, une carte de contrôle pour chacune des formules est élaborée.

La capacité du process de fabrication pour le projet réduction variabilité dosage PA1 est réalisée afin de statuer sur la robustesse du process de fabrication à $\pm 10\%$ et à $\pm 5\%$.

Les trois formules M1, M2 et M3 affichent la même tendance c'est pourquoi seul l'exemple de la formule M1 sera détaillé. Les deux cartes de contrôle ci-dessous montrent le dosage en PA1 avec les limites de spécifications tracées en rouge. La figure 22 représente les valeurs de dosage en PA1 avec des spécifications de $\pm 10\%$ alors que la figure 23 représente les valeurs de dosage en PA1 avec des spécifications de $\pm 5\%$. La valeur moyenne du dosage en PA1 est de 24,5 mg/sachet soit inférieure au dosage théorique de 25,0 mg/sachet.

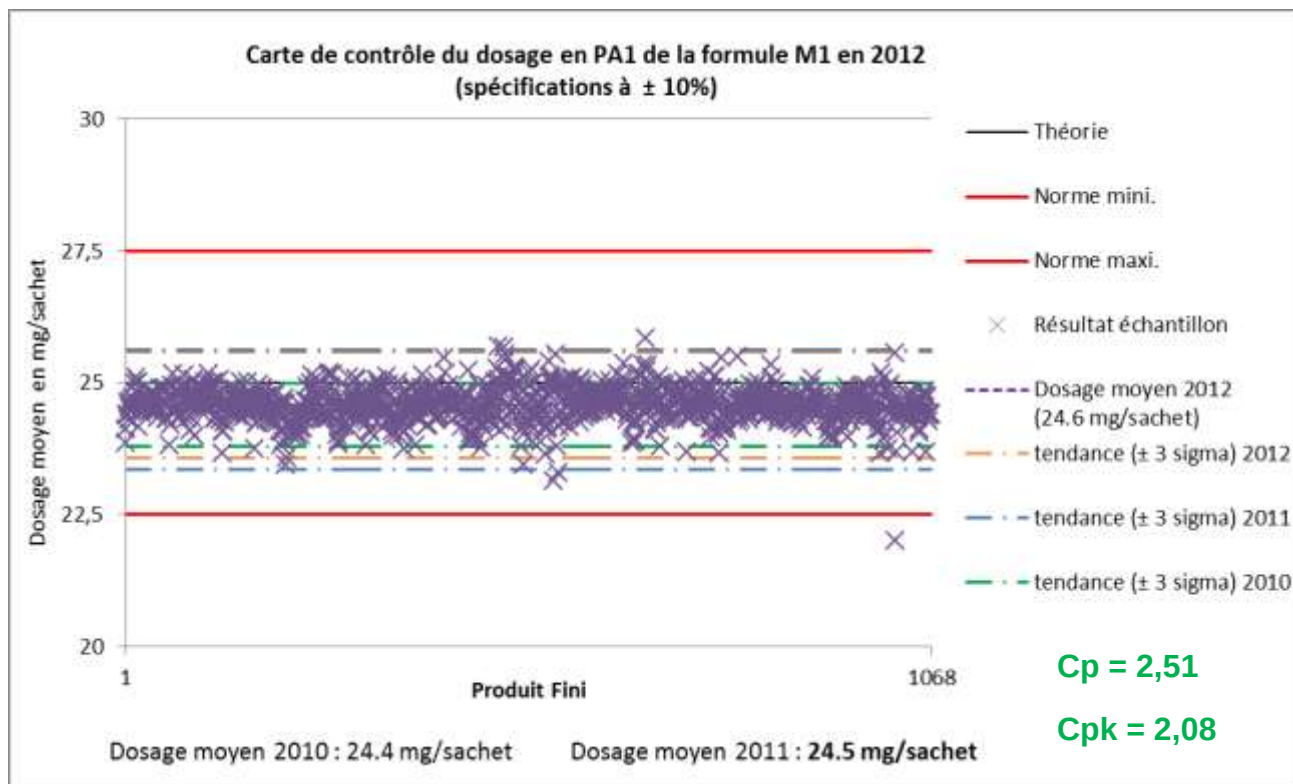


Figure 22 : Carte de contrôle du dosage en PA1 avec des spécifications à $\pm 10\%$ (M1, 2012).

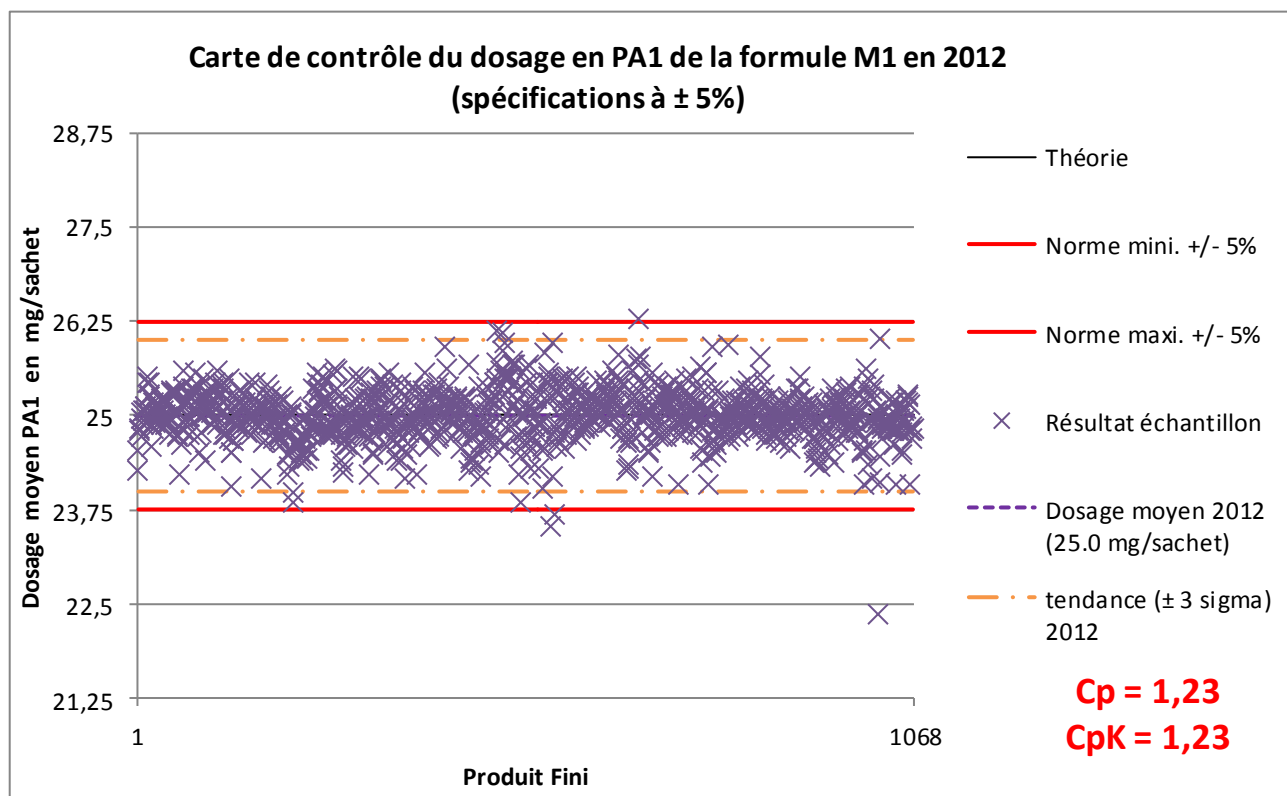


Figure 23 : Carte de contrôle du dosage en PA1 avec des spécifications à $\pm 5\%$ (M1, 2012).

La première carte de contrôle comprend les spécifications actuelles de $\pm 10\%$ et la capacité process Cpk est de 2,08. En prenant ces normes de $\pm 10\%$, le process de fabrication du M1 est capable ($Cpk > 1,33$). Cependant, lorsque les normes sont réduites à $\pm 5\%$, la

capabilité process Cpk chute à 1,23. Le process de fabrication n'est plus capable et le risque d'apparition de non-conformités devient significatif.

La mesure de la capabilité permet de mettre en évidence le fait que le process de fabrication actuel n'est pas robuste en appliquant des spécifications plus strictes de $\pm 5\%$. De plus, les cartes de contrôle montrent un sous dosage du PA1 révélant une perte de principe actif au cours du process de fabrication.

2.2.5 Mettre en évidence des Quick Wins

Cette étape est souvent riche d'enseignements et permet d'obtenir des améliorations rapides aussi appelés **Quick Wins**. Elles font appel à des solutions pratiques avec différents outils (5S, SMED, Poka Yoké, standardisation des procédures sur des installations identiques, Kanban...) ou par des solutions méthodologiques (procédures à améliorer ou créer, formations...). L'avantage des Quick Wins est qu'ils permettent de donner de l'élan à un projet en impliquant rapidement les acteurs, d'apporter de la confiance sur le fait que le Lean Six Sigma est une approche efficace et d'améliorer le capital investi ROI (Return On Investment. Il représente le montant d'argent gagné ou perdu par rapport à la somme initialement investie dans un investissement.). La caractéristique des Quick Wins est qu'ils ne nécessitent pas ou peu d'investissement matériel, qu'ils peuvent être réalisés en quelques semaines et qu'ils peuvent être partagés rapidement par les acteurs directs.

Le projet réduction variabilité dosage PA1 à la phase Measure n'a pas mis en évidence de Quick Wins contrairement au projet Comprimés ébréchés où l'équipe projet s'est rendu compte de la non-robustesse du rotamètre utilisé lors de la pulvérisation de l'Eau Purifiée sur le couple effervescent (Bicarbonate de Sodium et Acide Citrique). En effet, le débit peut fluctuer de ± 2 litres au cours du mouillage ce qui pourrait avoir un impact sur les ébréchures des comprimés de la spécialité A. Afin d'écarter ce paramètre critique, un nouveau rotamètre est commandé et une étude de l'impact de la variabilité du débit de pulvérisation est initiée (récolte de données puis étude de ces données en phase Analyse). En attendant la livraison et l'installation du nouveau rotamètre, un opérateur est chargé de réajuster le débit lorsque celui-ci varie.

2.2.6 La gate review de la phase Measure

2.2.6.1 Le projet réduction variabilité dosage PA1

Concernant le projet réduction variabilité dosage PA1, la phase Measure a permis de déterminer certaines variables susceptibles d'être critiques telles que la granulométrie du sucre, l'encroutement du mélangeur ou le temps de vibration après séchage. Les moyens de mesure ont ensuite été déterminés et un plan de collecte de données mise en place (dosage du PA1 dans la solution ASOL, le Mélange de Base et dans le Mélange Final). Une collecte de données a été effectuée au niveau de la fabrication. L'ensemble des paramètres relevés sera étudié dans la phase Analyse. L'analyse de la capabilité du dosage en PA1 sur l'année 2012 a permis

de mettre en évidence un sous-dosage du PA1 dans le Produit Fini pour les trois formules M1, M2 et M3. Le process de fabrication n'est pas assez robuste si l'on applique des spécifications de $\pm 5\%$ pour le PA1 ($Cpk < 1,33$). Le risque d'apparition de non-conformités est élevé. La prochaine étape consiste à créer la matrice Causes & Effets afin de déterminer quelles sont les variables critiques les plus influentes.

2.2.6.2 Le projet comprimés ébréchés

Tout comme pour le projet réduction variabilité dosage PA1, la phase Measure a permis de déterminer les variables critiques détaillées ci-dessous.

Pour la partie Fabrication :

- Fournisseurs de matières premières : l'entreprise peut faire appel à différents fournisseurs pour une seule matière première. Ces fournisseurs sont validés par le service Assurance Qualité. Cependant, les caractéristiques physico-chimiques peuvent sensiblement varier d'un fournisseur à un autre.
- Granulométrie : il s'agit de la distribution de la taille des grains. Elle peut être mesurée sur tamis vibrant (grains de grosse taille : 1 mm à 63 μm) ou par méthode laser (jusqu'à 0,05 μm).
- Perte à la dessiccation : exprimée en pourcentage, elle correspond à l'humidité relative du produit.
- Mouillage : Le couple effervescent subit une étape de granulation pendant laquelle une solution est pulvérisée à un débit donné pendant une durée donnée. La valeur du débit est appliquée manuellement par les opérateurs grâce à un rotamètre. Cette valeur fluctue au cours de l'étape de mouillage impactant directement la quantité de solution pulvérisée. Un Quick Win est proposé afin de supprimer cette variable influente.
- Equipement : Une étape de séchage a lieu après granulation de la poudre. Le module est doté de deux sècheurs identiques. Un lot de la spécialité A est constitué de cinq sous-lots. Deux d'entre eux sont séchés dans le premier sécheur et les autres sous-lots passent par le deuxième sécheur. Il peut donc y avoir une variabilité lors du séchage.

Pour la partie conditionnement:

- Aspect visuel : contrôle la conformité du comprimé concernant l'absence de corps étrangers, de variation de couleur ainsi que des défauts tels que collage, clivages, cassures, ébréchures ou gravure illisible.
- Dureté : représente la résistance à la rupture, exprimée en Newton, test réalisé grâce à un duromètre.
- Friabilité : indique la masse de poudre perdue par le comprimé sous l'effet de chocs mécaniques imposés par une roue de friabilité en rotation, exprimée en taux d'effritement.
- Nombre de chutes : réalisée sur un banc de chute pour provoquer des ébréchures mineures ou majeures sur des comprimés.
- Variation du jeu de poinçons : la tourelle est un guide qui comporte des poinçons et matrices. Ils permettent la formation des comprimés dans la matrice par application d'une force sur les poinçons. Ceux-ci sont spécifiques aux formules, plusieurs jeux

existent pour chaque formule. Ainsi l'utilisation d'un jeu ou d'un autre peut être susceptible d'induire une variabilité du comprimé.

- Force de pré-compression et de compression : exprimées en Newton, il s'agit des forces appliquées par les poinçons sur la poudre pour chasser l'air et la tasser pour lui donner la forme d'un comprimé. Le schéma des étapes de compression d'une presse rotative figure dans l'annexe 4.

L'appréciation du degré de comprimés ébréchés est effectuée par l'application d'un calcul d'une pondération. Le moyen de mesure est le banc de chute et a été imaginé par le groupe de projet afin de reproduire le plus fidèlement les chutes subies par les comprimés sur la chaîne de conditionnement, en sortie de compression. La méthode est la suivante : le comprimé est placé en haut de la rampe du banc de chute puis est laissé tomber sur la surface. Une inspection visuelle est réalisée afin de recenser une éventuelle ébréchure. Cette mesure est réalisée 10 fois puis un calcul de pondération comprenant le nombre d'ébréchés est effectué. Ce test est effectué sur 35 comprimés. La valeur de pondération retenue est la moyenne de ces 35 valeurs. Plus la valeur de pondération est faible et plus les comprimés sont résistants. Un banc de chute est schématisé dans la figure 24 et l'annexe 11 contient le protocole du banc de chute.

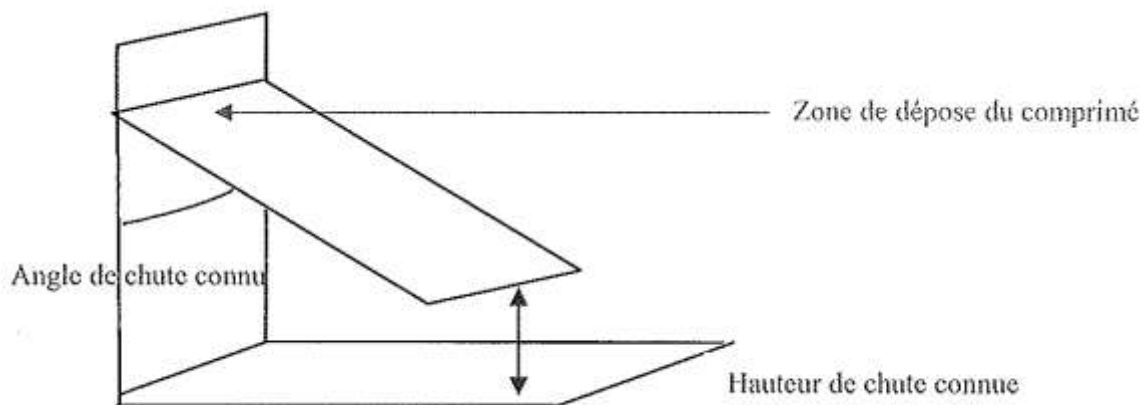


Figure 24 : Schéma d'un banc de chute.

2.3 La phase Analyse

Comme pour toutes les méthodes de résolution des problèmes, la méthodologie Lean Six Sigma impose une phase d'analyse avant toute modification du processus. En effet, aucune modification ne doit être apportée au processus avant l'étape Improve (Amélioration). Les deux étapes précédentes ont permis de définir les entrées du processus et de récolter des données sur la base de moyens de mesure. La phase Analyse décrypte les sources potentielles de variation agissant directement sur le problème. Les causes principales vont être identifiées et hiérarchisées. L'équipe projet pourra ainsi se concentrer sur certaines causes uniquement (45).

Les outils de la phase Analyse sont nombreux tels que le diagramme d'Ishikawa, la matrice Causes&Effets (C&E), le diagramme de Pareto, l'AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité), l'analyse statistique de données ou encore le plan d'expérience. En général, la première étape est la mise en œuvre d'une matrice C&E afin de déterminer les variables influentes sur le processus (X_i). Un diagramme de Pareto est ensuite réalisé au vu des résultats obtenus par la matrice C&E. Une fois ces variables identifiées, il faut élaborer l'AMDEC afin d'en déduire les actions correctives et préventives. Les analyses statistiques de données et les plans d'expériences permettent de mettre en évidence l'influence d'un paramètre ou plusieurs paramètres.

2.3.1 Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa permet de catégoriser les causes dans des branches par famille (les 7M : Milieu, Méthodes, Matières, Main d'œuvre, Matériel, Mesure et Management). Il prend la forme d'une arête de poisson, comme le montre la figure 25, et est élaboré avec l'ensemble du groupe projet Lean Six Sigma (46).

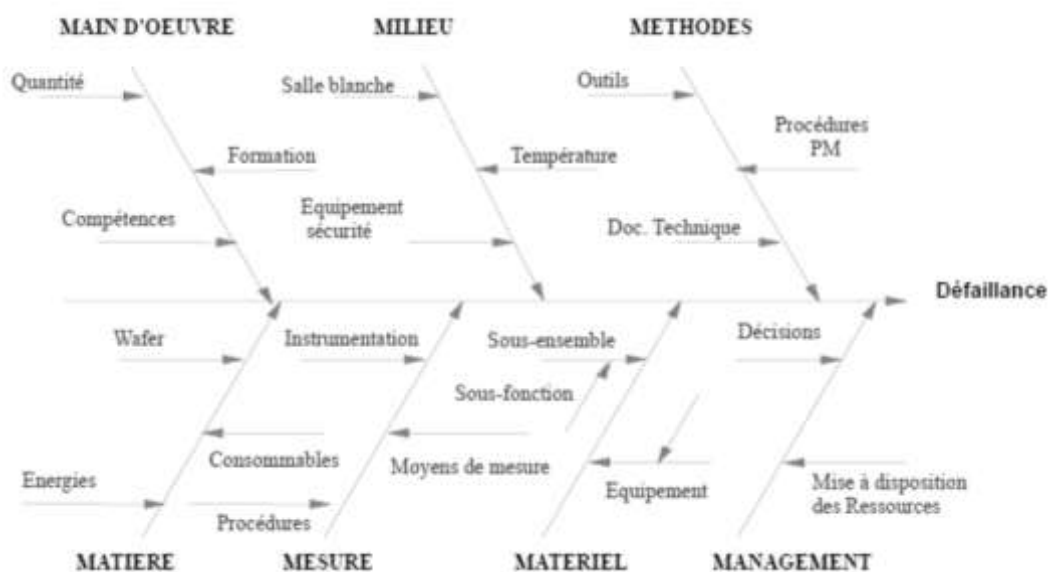


Figure 25 : Exemple de diagramme d'Ishikawa (44).

Les étapes de réalisation d'un diagramme d'Ishikawa sont les suivantes :

- Décrire clairement le problème ;
- Tracer le squelette du diagramme d'Ishikawa et y inscrire les différentes branches (5 ou 7 M) ;
- Réaliser un brainstorming afin d'identifier toutes les causes possibles ;
- Classer les causes dans chaque famille en se posant toujours la question « pourquoi cette cause produit-elle cet effet ? » ;
- Classer, si possible, les causes suggérées en des sous-catégories ;

- Réaliser un diagramme de Pareto pour chaque famille ce qui permettra de déterminer les causes premières qu'il est possible d'éliminer (45,46).

2.3.2 La matrice Causes & Effets

La matrice Causes & Effets (C&E) est un outil simple qui permet de classer les variables identifiées lors de la rédaction de la cartographie. Elle permet de relier les variables potentiellement influentes aux exigences du client.

Elle se présente sous la forme d'un tableau avec les sorties clef du processus (Y_{op} : exigences du client) et les entrées (X_i) venant des étapes de la cartographie (on ne prend pas en compte les paramètres de bruit).

La matrice C&E peut être utilisée dans un grand nombre de domaines tels que la production (exemple : causes d'un délai trop long), la maintenance (exemple : causes de la mauvaise fiabilité de certaines pièces) ou encore transactionnel (exemple: identification des étapes du processus à l'origine des mauvais délais de traitement des réclamations client).

La matrice C&E du projet réduction variabilité dosage PA1 figure en annexe 12. Les étapes sont les suivantes :

1. Rappel des étapes du processus en s'appuyant sur la cartographie de processus : *pesées des matières premières, mélange de la solution, pulvérisation de l'ASOL, etc.*;
2. Lister les variables de sorties Y_{op} : dosage en PA1;
3. Lister les variables d'entrées X_i en se basant sur la cartographie de processus : *temps de stockage, perte de solution sur les parois du seau, temps de pulvérisation*;
4. Classer les variables suivant le type de paramètre (bruit, procédure, mesure, critique) ;
5. Déterminer l'importance des sorties par l'application d'une pondération allant de 1 jusqu'à 10 : *pondération de 10 pour l'homogénéité du dosage en PA1* ;
6. Choisir une échelle de pondération pour les X_i : 0=aucune ; 1=basse ; 3=modérée ; 9=forte ;
7. Déterminer l'importance de chaque X_i sur chaque Y_{op} : *la tare de la cuve a une influence forte sur l'homogénéité du dosage en PA1* ;
8. Multiplier l'indice d'importance de chaque X_i par l'indice de pondération Y_{op} . Cela donne une valeur qui positionnera les différentes variables : *le temps de stockage de l'ASOL = $3 \times 10 + 9 \times 10 = 120$* ;
9. Analyser les résultats et représenter les variables X_i dans un diagramme de Pareto.

La matrice C&E permet d'éviter certains pièges :

- Agir sans analyse préalable de la situation ;
- Moins on dispose d'informations, plus on est prêt à agir. L'inverse est tout aussi vrai ;
- Agir en termes de séquence d'événements à traiter séquentiellement selon un schéma préétabli ;

- Résoudre les problèmes que l'on sait résoudre en écartant ceux qui ont besoin d'être résolus ;
- Ne pas prendre en compte des effets secondaires et des répercussions des mesures ;
- Supposer que l'absence de répercussions négatives immédiates montre que les bonnes mesures ont été prises (44).

2.3.3 Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto, du nom de l'économiste italien Vilfredo Pareto, est un moyen simple pour classer les phénomènes par ordre d'importance. Il s'agit d'un graphique suivant la loi du 80/20 selon laquelle 20% des causes provoquent 80% des effets. Cela permet de faire ressortir les éléments les plus importants expliquant un phénomène ou une situation et c'est donc un outil efficace de prise de décision.

Dans un environnement industriel, le nombre de points d'amélioration est innombrable. Cependant, l'amélioration est coûteuse, c'est pourquoi il est important de sélectionner les points d'amélioration qui apporteront une vraie valeur ajoutée ou une suppression de gaspillage (22).

La création d'un diagramme de Pareto suit les étapes suivantes :

- Collecter les données ou utiliser des données déjà existantes (variables issues de Matrice C&E par exemple) ;
- Les classer par catégories si nécessaires ;
- Faire le total des données et calculer les pourcentages par rapport au total ;
- Classer ces pourcentages par valeur décroissante ;
- Calculer le pourcentage cumulé (addition des valeurs de tous les variables identifiées précédemment jusqu'à obtenir 100%) ;
- Réaliser le graphique (exemple figure 28) ;
- Déterminer les variables qui représentent 80% de l'effet observé (représentés par les bâtonnets en rouge = classe A). De 80% à 95% sont représentées les variables ayant peu d'influence (bâtonnets en bleu = classe B). Les 5 % restant peuvent être écartés car ils n'ont pas d'impact sur les sorties du processus (bâtonnets en vert = classe C).

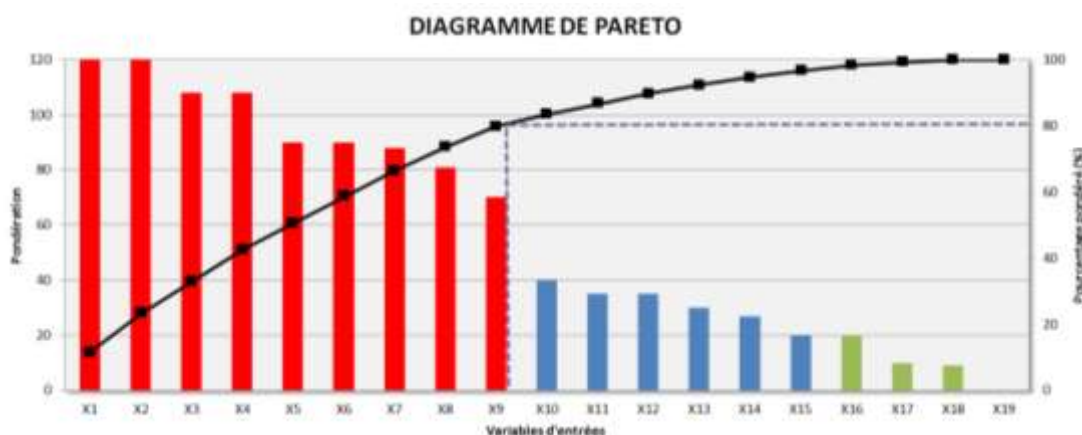


Figure 26 : Exemple de diagramme de Pareto.

Par cet outil, les priorités d'action sont donc rapidement visualisées.

Le diagramme de Pareto du projet réduction variabilité dosage PA1 est représenté dans l'annexe 14. Le tableau classant les variables issues de la Matrice C&E figure dans l'annexe 13.

Les variables issues du diagramme de Pareto représentant 80% des effets sont indiquées dans le tableau 5. Les variables ressorties comme étant les plus influentes sont représentées en couleur rouge (pondération la plus élevée : 108).

ETAPES DU PROCESSUS	VARIABLES	SORTIES DU PROCESSUS (pondération)
Mélange de la solution asol	Vitesse de l'agitateur	81
	Temps de mélange	81
Stockage de la solution asol avant utilisation	Temps de stockage	90
Pesée de l'asol pour MB	Dissolution complète du PA1	108
Pulvérisation de l'asol	Encrassement des buses	108
	Position des buses	108
	Pression de pulvérisation	90
	Vitesse du mélangeur	81
Remplissage Trémies en Sucre	Granulométrie Sucre	81
	HR Sucre	81
Mélange à vide/Décroulage	Temps/vibreux	108
Transfert MB ds flobin	Granulométrie MB (tamisage ceram)	81
Séchage MB	Débit d'air : vitesse du ventilateur	108
	Durée de l'étape	108
	Encrassement du matériel (buses/parois cuve mobile et caisson filtre)	108
	Vitesse Mélangeur	81
Grattage forberg	Quantité MB récupérée	108
Pesées MF	Granulométrie des MP	81
Mélange MF	Temps de mélange	81
	Vitesse de mélange	81

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des variables responsables de 80% des effets concernant la problématique Réduction variabilité dosage PA1.

C'est sur ces variables que l'équipe projet va se concentrer lors de la Phase Analyse.

2.3.4 L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

L'AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité) est un outil élaboré au milieu des années 1950 pour évaluer les défaillances dans les domaines de la Défense, l'Aérospatial et du Transport Aérien. Il s'agit d'une méthode inductive permettant de rechercher les causes, les X_i , ayant une influence sur le résultat du projet Y_{op} et d'identifier les axes d'amélioration (44).

Le positionnement de l'AMDEC dans la démarche Lean Six Sigma est particulier puisqu'il se base sur la cartographie de processus puis éventuellement sur la matrice C&E. Amorcé dans la phase Mesure, l'AMDEC permet de structurer et hiérarchiser des données ayant été identifiées dans la cartographie de processus puis dans la matrice C&E. Dans la phase Amélioration, l'AMDEC permet de choisir des solutions en fonctions des risques potentiels qu'elles génèrent.

Une analyse de risque AMDEC se présente généralement sous la forme du tableau 6.

Date :			Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur criticité								Process :		
Etape du processus	Description de la fonction	Mode de défaillance	Effet de la défaillance	Sévérité	Causes	Occurrence	Contrôles détection	Détection	Criticité	Actions	Responsable	Planning	S O D

Tableau 6 : Exemple de tableau de présentation d'une AMDEC.

En s'appuyant sur le projet Comprimés ébréchés, les étapes de réalisation d'une AMDEC sont les suivantes (L'AMDEC figure en Annexe 15) :

1. Description des étapes du processus par la cartographie : éjection du comprimé de la presse à comprimer, transfert du comprimé, vérification de l'absence de métal dans les comprimés, descente des comprimés dans les trémies, stockage des comprimés et insertion des comprimés dans les tubes.
2. Réalisation de la grille de criticité (sévérité, occurrence et détection).
 - La sévérité permet d'évaluer la gravité de l'effet de la défaillance.
 - L'occurrence permet d'évaluer la fréquence à laquelle la cause de la défaillance peut se produire.
 - La détectabilité permet d'évaluer à partir de quel niveau la cause de la défaillance est détectable.
 - La criticité est le produit de trois facteurs :

$$\text{Criticité} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité} \times \text{Détection}$$

- La grille de criticité est différente suivant les projets (personnalisation de la valeur des coefficients de chacun des facteurs suivant le contexte).
- Plus la note est élevée, plus la sévérité est grande et plus la nécessité de mettre en œuvre un plan d'action est grande.
- La figure 27 représente la grille de criticité de l'analyse AMDEC effectuée pour le projet Comprimés ébréchés partie conditionnement.

	Terminologie	Indice
Fréquence	en permanence	5
	1fois/lot	4
	1fois/jour	3
	1fois/semaine	2
	-1/ fois par semaine	1
Gravité : importance, localisation	100% gros chocs	5
	75% gros chocs	4
	50% gros choc/ 100% petits chocs	3
	25% gros choc/ 50% petits chocs	2
	10%	1
Déteçtabilité	Pas de détection possible	5
	Suite à démontage (maintenance préventive, nettoyage...)	3
	Suivi conducteur et/ou opérateur (bruit, visuel, contrôle en cours ...) / pas d'action immédiate possible (conception)	2
	Détection automatique (capteur, alarme...)	1

Figure 27 : Grille de criticité du projet comprimés ébréchés.

3. Description de l'équipement et/ou de la fonction : presses à comprimés, trémies, tapis, détecteur, système d'aiguillage, compteuses...
4. Identification les modes de Défaillances. Un mode de défaillance est la façon dont le système peut s'arrêter de fonctionner ou fonctionner anormalement. L'annexe 16 liste 33 les modes de défaillances fixés dans la norme AFNOR X 60510. Un mode de défaillance s'exprime en termes physiques. Un exemple illustrant un mode de défaillance dans le projet comprimés ébréchés est l'arrêt de l'acheminement des comprimés dans la descente (en amont des trémies). Le mode de défaillance correspondant est la perte de la fonction. Un exemple de mode de fonctionnement dégradé est le remplissage de tubes mais avec des comprimés ébréchés. La figure 28 illustre les principaux modes de défaillances.

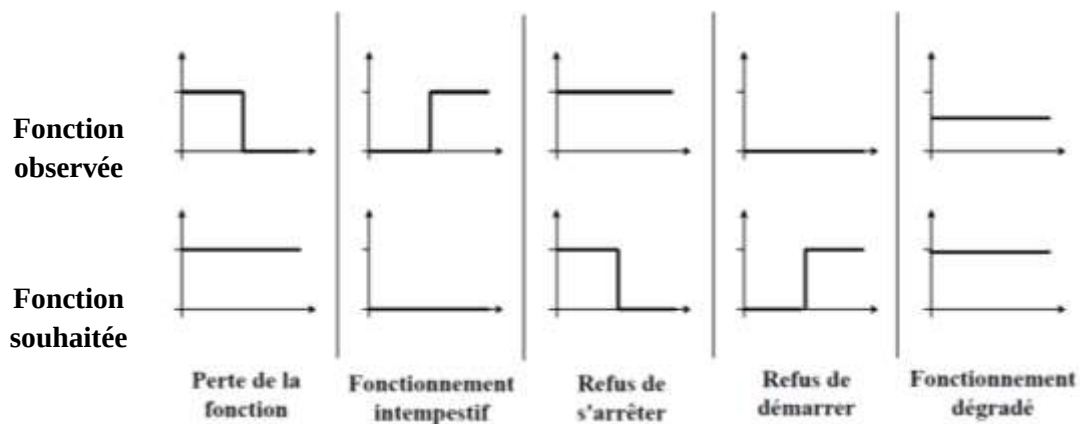


Figure 28 : Modes de défaillances génériques (44).

5. Recherche les effets de la Défaillance. Il peut y avoir plusieurs effets pour chaque mode. Un effet de la Défaillance est la concrétisation de la conséquence subie par l'utilisateur (comprimés ébréchés, mauvaise alimentation des machines, production non réalisée dans les délais requis, production détruites, conséquences sur l'hygiène et la sécurité).
6. Détermination de la gravité de l'effet pour le client : la sévérité (se baser sur la grille de criticité). L'arrivée de deux comprimés en simultané au niveau de l'entrée de la glissière va provoquer la création de comprimés ébréchés et/ou un blocage de la glissière. L'indice de gravité est fixé à 4 car cela va entraîner un grand nombre de chocs (75% de gros chocs).
7. Recherche des causes premières. Une cause de Défaillance est l'anomalie initiale susceptible de conduire au Mode de Défaillance. Elle s'exprime en terme d'écart par rapport à la norme (sous dimensionnement, manque lubrifiant, joint mutilé, absence frein d'écrou...). A un mode de défaillance peut correspondre plusieurs causes. Concernant le conditionnement de la formule A, la cause d'une accumulation trop importante dans la trémie est le mauvais placement du niveau haut de la trémie. Similairement, la cause de l'arrivée en simultané de deux comprimés au niveau de la glissière est due à un mauvais réglage de la couronne.
8. Détermination de l'occurrence d'apparition des causes : la fréquence (se baser sur la grille de criticité). Le mauvais réglage de la couronne est un phénomène peu courant c'est pourquoi la fréquence est de 12 (moins d'une fois par semaine). Par contre, fréquence est de 4 pour le mauvais placement du niveau haut de la trémie car cette cause apparaît fréquemment, à raison d'une fois par lot.
9. Description des contrôles existants : les contrôles opérés pour le mauvais réglage de la couronne sont des contrôles visuels des opérateurs en début de campagne. Concernant le mauvais placement du niveau haut de la trémie, le contrôle est réalisé par la cellule de détection niveau haut.
10. Détermination du niveau de détection (se baser sur la grille de criticité). Le niveau de détection est de 1 pour le mauvais placement du niveau haut de la trémie car il s'agit d'une

détection automatique par cellule. Au contraire, le blocage des comprimés au niveau du système d'aiguillage provoquant le transfert de comprimés dégradés est impossible à détecter (niveau 5).

11. Calcul de la criticité : Concernant l'accumulation trop importante de comprimés dans la trémie, la criticité est de 12 (Criticité = Gravité x Fréquence x Détection = $3 \times 4 \times 1 = 12$).
12. Recherche des actions correctives ou préventives : L'accélération des comprimés dans la descente favorise les ébréchures. L'action est de définir la déclinaison optimale (30°) et de modifier les descentes.
13. Détermination des responsabilités et du planning : La modification des descentes est prévue en semaine 22. Mr Biron et Mr Fabien en sont les responsables.
14. Recalcul de la nouvelle criticité.
15. Synthèse de l'étude, validation par le sponsor.

Certains défauts ne mettent pas en cause le confort ou la fiabilité du produit mais risquent d'être mal perçus par le consommateur (réclamations patients). Le risque est d'autant plus grand que les défauts sont facilement détectables. L'AMDEC permet d'obtenir la qualité par une action préventive plutôt que curative. En effet, plus les décisions concernant la qualité sont prises tôt moins elles sont coûteuses (47).

La procédure d'étude AMDEC est longue c'est pourquoi il est important de planifier des réunions régulières et courtes. Cet outil est couramment utilisé pour proposer des solutions suite à l'identification de causes profondes de dysfonctionnements et pour évaluer la criticité de celles-ci.

2.3.5 Analyses de données

L'analyse de données comprend les études graphiques ainsi que les tests d'hypothèses.

2.3.5.1 Etudes graphiques

Les études graphiques peuvent être très révélatrices et mettent en évidence l'impact d'une variable critique.

Les différents outils utilisés dans les phases précédentes du projet Lean Six Sigma comprimés ébréchés ont permis de déceler les variables critiques influant sur le nombre d'ébréchés. Il s'agit des fournisseurs de matières premières, de la granulométrie, de la perte à la dessiccation, du mouillage, des forces de compression et du nombre de chutes que subissent les comprimés. Les forces de compression, la granulométrie et le mouillage ont été analysés graphiquement.

- Les forces de compression :

Le diagramme suivant représente les valeurs de pondération du banc de chute par rapport aux forces de compression. Deux forces de compression ont été retenues : 50 kN (routine) et 60 kN. Les valeurs de pondération à 60 kN sont plus faibles (1,30 - 4,80) que celle pratiquées en routine (2,00 - 6,00). Les comprimés ébréchés sont moins important lorsque la force de compression appliquée est de 60 kN.

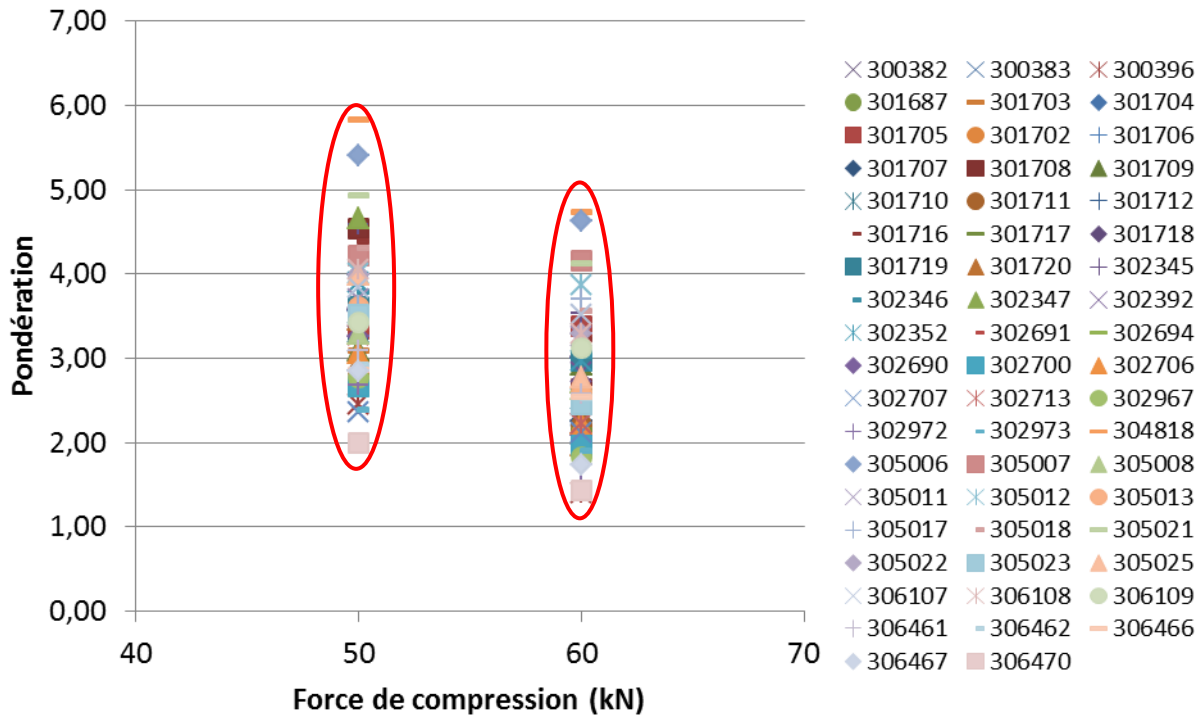


Figure 29 : Etude des comprimés ébréchés de la spécialité A à 50 kN et à 60 kN (Semaine 15 à Semaine 39).

L'étude graphique de l'impact de la force de compression sur les ébréchures est complétée par un test d'hypothèse qui confirme la différence entre les deux groupes (50 kN et 60kN).

- La granulométrie :

Ainsi, le graphique ci-dessous représente le pourcentage de refus en fonction de la répartition granulométrique (fonction de la maille des différents tamis) de différents lots de la formule A. On distingue bien deux populations : les lots avec une mauvaise pondération (fabriqués en semaine 36) contiennent plus de fines que les lots avec une bonne pondération (fabriqués en semaine 39). Parallèlement, la proportion de particules comprises entre 90 et 180 μm est plus importante pour les lots produits en semaine 39.

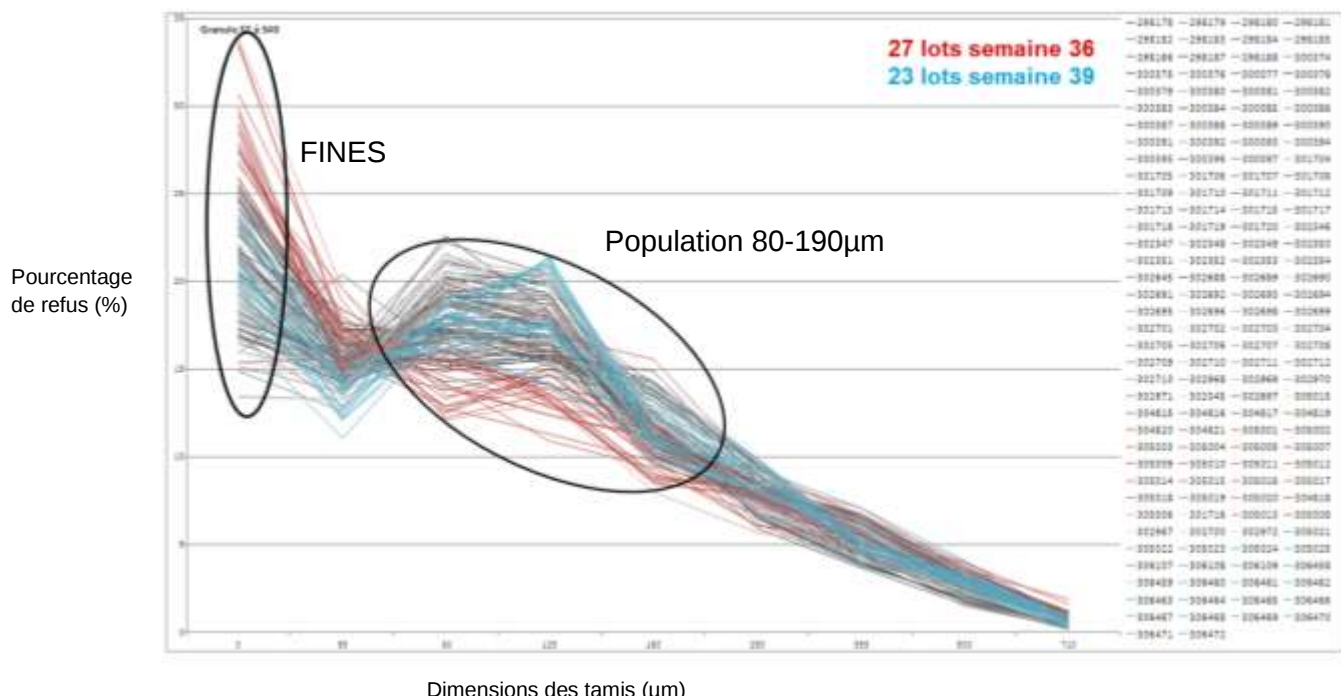


Figure 30 : Etude de la répartition granulométrique sur des lots avec une bonne pondération (bleu) et une mauvaise pondération (rouge).

Le profil granulométrique influe sur la valeur de pondération du banc de chute et donc sur les ébréchures des comprimés. Suite à cette observation la question qui se pose est « sur quels paramètres jouer pour obtenir une meilleure granulométrie (peu de fines, plus grande proportion de 90-180 µm) ? ».

Les paramètres à étudier sont les suivants :

- Les matières premières : étude variabilité des fournisseurs.
- Le mouillage : tests de quantité de solution pulvérisée.

- Le mouillage :

Le mouillage correspond à l'étape de pulvérisation d'eau purifiée sur l'Acide Citrique et le Bicarbonate de Sodium. Le débit est réglé à 26 L/h par un rotamètre. En pratique, le débit de pulvérisation n'est pas constant lors de la pulvérisation (fluctuation du rotamètre avec un débit pouvant varier de plus ou moins 2 L/h). Deux situations ont été testées, celle du mouillage de routine et celle du mouillage figé à 26 L/h (surveillance continue de l'opérateur qui réajuste le débit).

Les résultats sont représentés dans le graphique suivant (figure 31) :

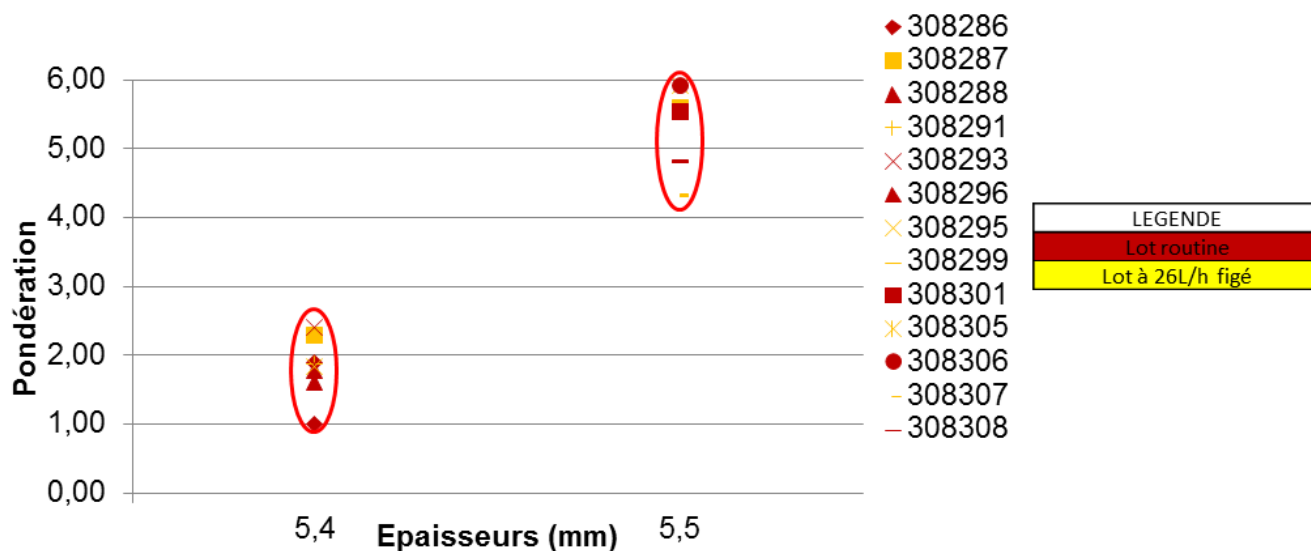


Figure 31 : Etude des comprimés ébréchés à 5,4 mm d'épaisseur (60 kN) et à 5,5 mm d'épaisseur (50 kN) en semaine 47.

La pondération à 5,4mm d'épaisseur est nettement plus faible qu'à 5,5mm d'épaisseur. La force de compressions semble avoir un impact sur la proportion de comprimés ébréchés.

Cependant, il est difficile de conclure à une différence entre les deux paramètres de mouillage (marqueur jaune pour les lots figés). Afin de collecter des données de façon plus reproductibles, il a été proposé de changer le rotamètre dès la phase Measure afin que le débit de pulvérisation soit constant (Quick Win).

2.3.5.2 Tests d'hypothèses

Afin d'analyser les données récoltées plusieurs outils statistiques peuvent être utilisés. La figure 32 récapitule les différents outils possibles en fonctions du type de données.

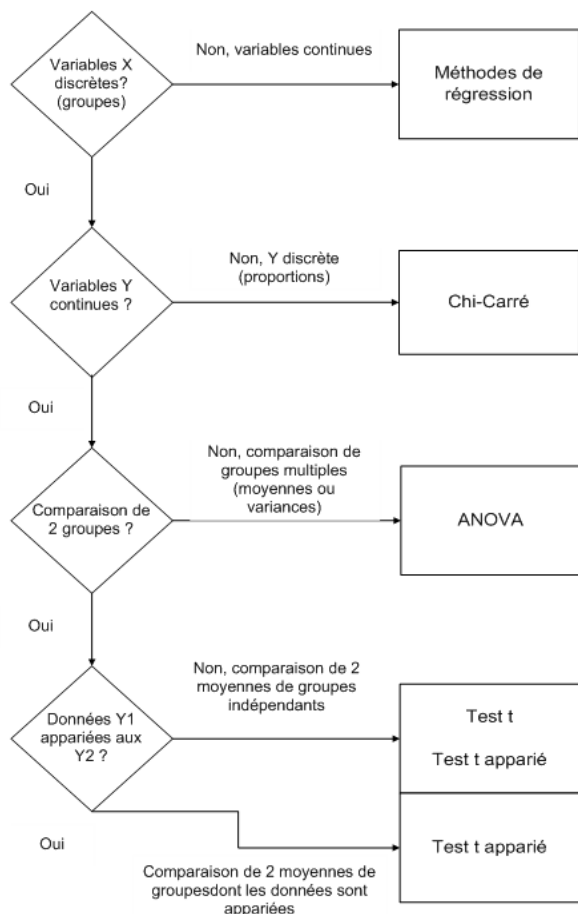


Figure 32 : Les différents tests statistiques (44).

Une variable est dite continue si elle peut supposer un nombre infini de valeurs réelles. Le dosage d'un principe actif, le rendement, la perte à dessiccation et la température sont des exemples de variables continues. Contrairement à une variable continue, une variable discrète ne peut revêtir qu'un nombre défini de valeurs réelles.

L'analyse de régression est utilisée pour prouver et quantifier la relation qui existe entre un Y continu et un ou plusieurs X continu(s). Les diagrammes de dispersion nous apportent un argument visuel d'une relation entre deux variables (figure 33). Il faut cependant garder à l'esprit que corrélation ne signifie pas nécessairement causalité ou relation directe de cause à effet. La valeur du coefficient de corrélation de Pearson r et la valeur de P permettent de mettre en évidence une corrélation entre deux variables continues :

- Plus r est élevé plus la corrélation est statistiquement significative.
- Si $p < 0,05$, la corrélation est statistiquement significative.

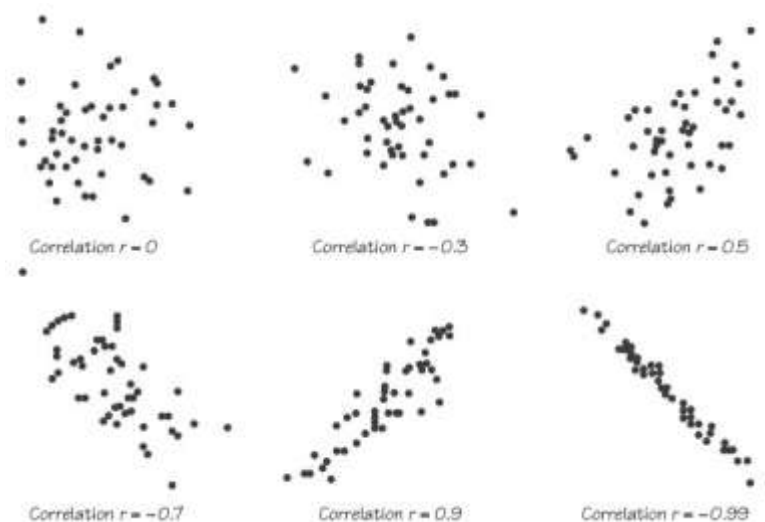


Figure 33 : Exemples de droites de dispersion (48).

Dans la phase Analyse du projet comprimés ébréchés, un test de régression a été effectué afin de mettre en évidence un lien entre la D50 (diamètre médian : exprimé en μm , il représente le diamètre de particules de 50% de la poudre) et l'indice de compressibilité. L'objectif de ce test est de mettre en évidence une relation entre la granulométrie de la poudre et sa capacité à se déformer sous l'effet de la pression. Le test est effectué sur le logiciel Minitab® et ne montre pas de lien entre le diamètre médian D50 des particules et l'indice de compressibilité (figure 34).

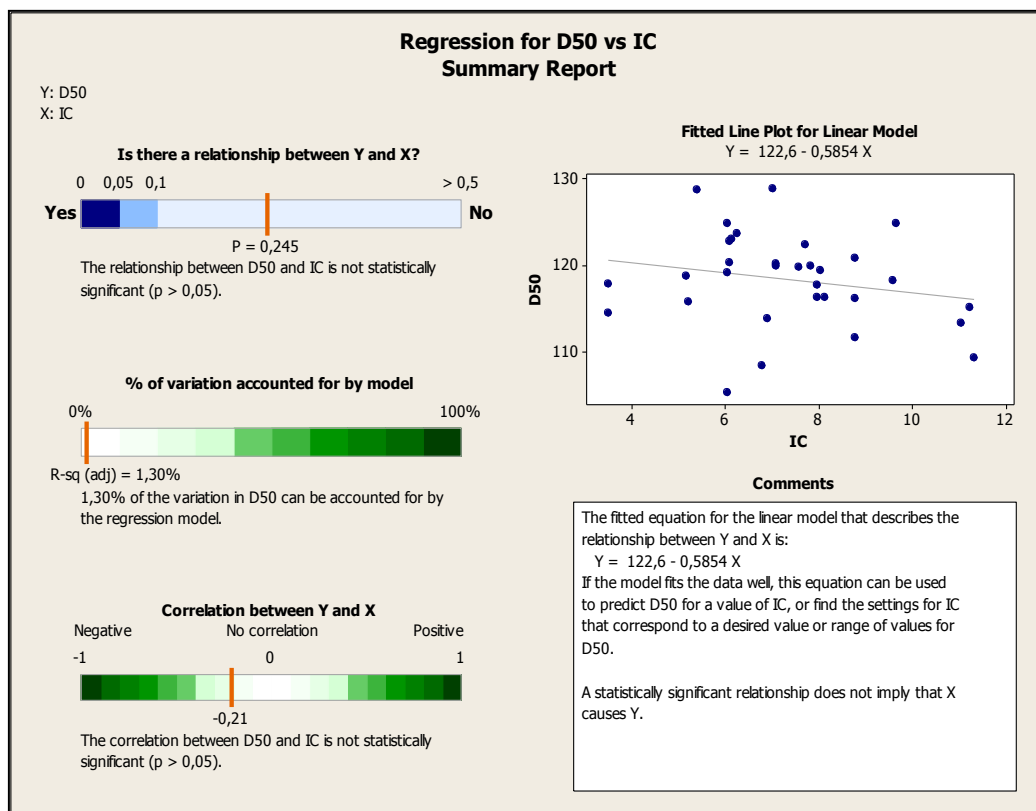


Figure 34 : Résultat du test de régression D50 versus Indice de Compressibilité.

Lorsque les variables X sont discrètes et les variables Y continues, les **Test-t** ou l'**ANOVA** sont préconisés. Ce sont des tests statistiques permettant la comparaison de deux ou plusieurs groupes. Par exemple, la comparaison des valeurs de pondération entre deux fournisseurs différents d'Acide Citrique.

Cependant, les statistiques appliquées aux échantillons contiennent une part d'incertitude (entre la valeur vraie et la valeur estimée). Cette incertitude correspondant à l'intervalle de confiance au risque α (en général $\alpha = 5\%$, soit 95% de chances que la valeur soit vraie dans l'intervalle de confiance de l'estimation). Une hypothèse est dite nulle lorsqu'aucune différence n'est observée entre les deux groupes ($p > 0,05$). Deux interprétations sont possibles : soit les moyennes sont identiques, soit l'échantillon est trop petit pour détecter une différence significative.

Contrairement au test-t, l'ANOVA (Analysis Of Variance) permet de comparer la variance des moyennes de minimum trois groupes.

La matrice C&E et l'AMDEC réalisés au cours du projet Lean Six Sigma comprimés ébréchés ont permis de déceler des variables critiques influant sur le nombre d'ébréchés. Certaines de ces variables ont fait l'objet de tests statistiques afin de déceler un impact sur les ébréchures telles que les fournisseurs de matières premières. L'intérêt d'avoir deux fournisseurs différents pour une même matière première est d'éviter un arrêt de la fabrication en cas de rupture de stock d'un fournisseur. Cependant, la matière première provenant de deux fournisseurs différents est susceptible de différer par ses caractéristiques granulométriques notamment. La réalisation d'un test-t comparant un fournisseur A à un fournisseur B permet de mettre en avant une différence de qualité. Les fournisseurs de Bicarbonate de Sodium sont F1 et F2. La figure 35 met en évidence une granulométrie différente entre les deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium. Afin de confirmer cette tendance, un test-t est réalisé.

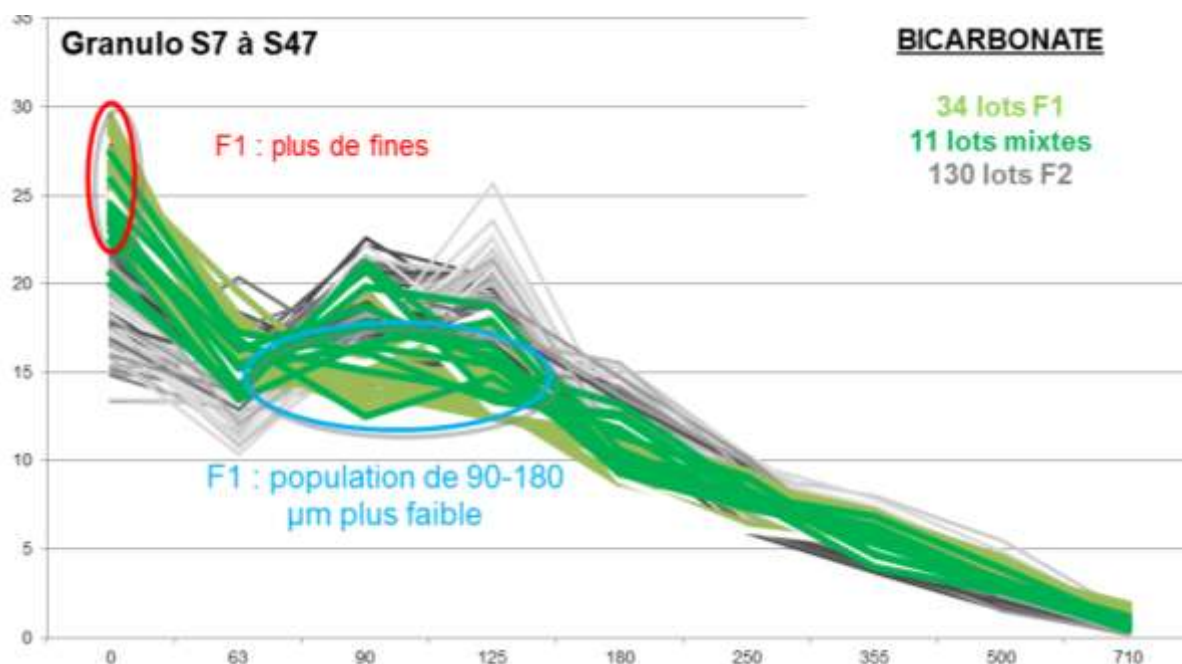


Figure 35 : Granulométrie du Bicarbonate de Sodium pour les fournisseurs F1 et F2.

Les lots ayant fait l'objet d'un test au banc de chute sont regroupés dans le tableau 7. Le fournisseur F2 est le fournisseur de référence de Bicarbonate du Sodium c'est pourquoi nous pu récolter beaucoup de données. Certains lots de la spécialité A contiennent un mélange des deux fournisseurs (peu courant).

SODIUM BICAR. PDRE FINE			
Fournisseur F2		Fournisseur F1	Fournisseurs F1 + F2 (lots mixtes)
2,23	2,61	4,74	2,09
2,08	1,97	4,64	2,38
1,41	2,12	3,25	4,16
2,45	2,22	3,87	
2,19	1,82	2,60	
2,14	1,50	3,71	
3,01	1,91	3,56	
3,38	2,63	1,44	
3,04	4,13	1,70	
2,25	3,29	3,02	
2,63	2,46	2,45	
2,92	2,77	1,89	
2,52	3,52	4,45	
2,20	3,29	4,10	
2,46	3,12	2,70	
3,24	2,58	3,36	
2,15	2,54		
3,01	2,54		
2,98	1,74		
1,96	2,72		
3,53	2,96		
3,04	2,84		

Tableau 7 : Valeurs de pondération pour des lots de la formule A provenant des deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium.

Afin d'avoir un résultat cohérent, certains requis sont nécessaires :

- La normalité doit être vérifiée avant d'initier tout test d'hypothèses (réalisation d'une droite de Henry pour chacun des groupes). La droite de Henry permet d'apprécier l'adéquation d'une distribution observée à la loi de Gauss. L'échantillon suit une loi normale si $p > 0,05$. Il s'agit d'un requis indispensable avant la réalisation d'un test statistique. La figure 36 représente les deux droites de Henry pour les fournisseurs de Bicarbonate de Sodium F1 et F2. Les groupes F1 et F2 suivent une loi normale.

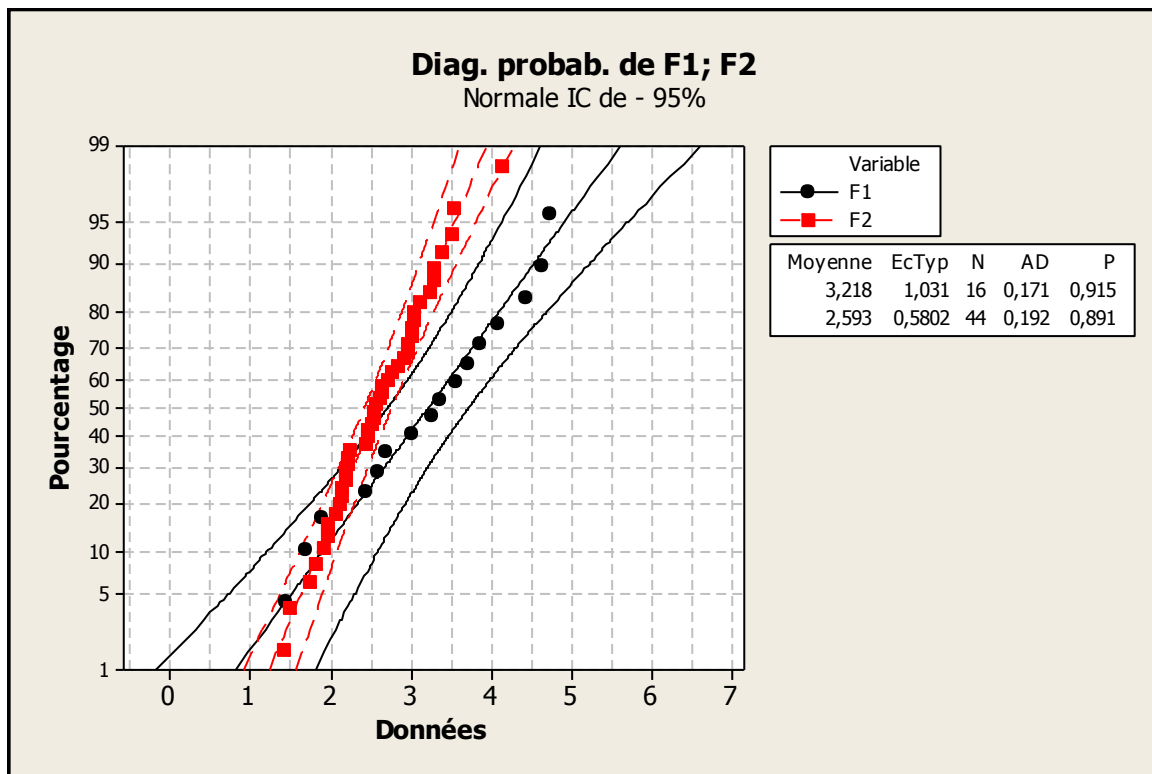


Figure 36 : Droites de Henry pour les deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium : F1 et F2.

- Des échantillons de taille supérieure à 15 permettent de se soustraire d'une différence non significative due à un échantillon trop petit. Il est important de prendre en considération la puissance du test souhaitée car une puissance trop faible ne permettra pas de détecter de faibles variations. Ainsi, la taille de l'échantillon du groupe F1 + F2 (n=3) est trop faible pour pouvoir être analysées statistiquement. Au contraire, la réalisation d'un test d'hypothèses avec une puissance élevée discernera une plus petite différence pouvant être trop restrictive vis-à-vis de la problématique du projet.

- Le test-t met en évidence une différence significative concernant les fournisseurs de Bicarbonate de Sodium (figure 37). Un lot de la formule A contenant du Bicarbonate de Sodium du fournisseur F1 contient plus de comprimés ébréchés qu'un lot contenant du Bicarbonate de Sodium du fournisseur F2.

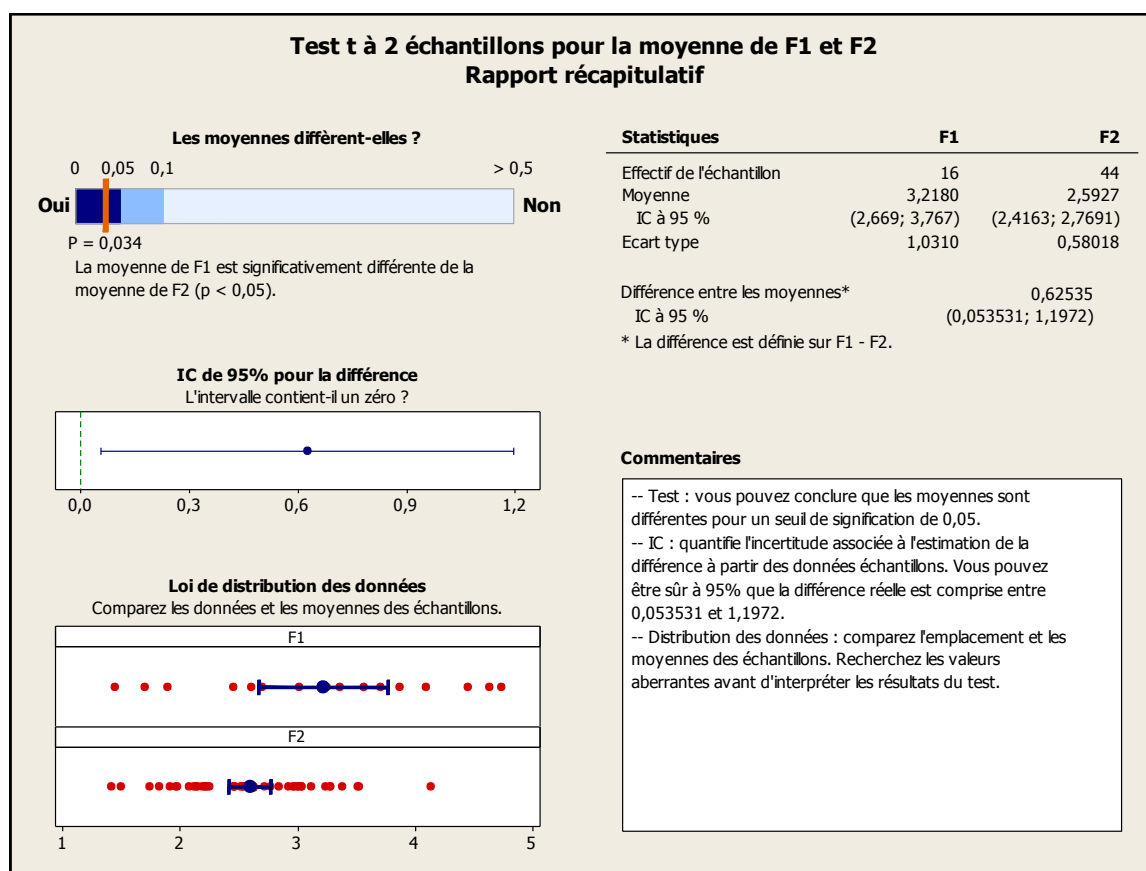


Figure 37 : Test-t comparant les valeurs pondérées de deux fournisseurs de Bicarbonate de Sodium.

Toutes les matières premières possédant au minimum deux fournisseurs différents sont étudiées de façon identique. Les différents fournisseurs d'Acide Citrique ont un impact sur la proportion de comprimés ébréchés alors que les autres matières premières ne sont pas impactées par des fournisseurs différents.

2.3.6 Les plans d'expériences

Un plan d'expérience cherche à établir des relations entre les causes et les effets avec une planification des essais visant à tirer le maximum de résultats. Le succès de la démarche originale des plans d'expériences réside dans la possibilité d'interprétation de résultats expérimentaux avec un effort minimal sur le plan expérimental : la minimisation du nombre nécessaire d'expériences permet un gain en temps et en coût financier.

Les plans d'expériences identifient les sources de variation des variables du processus X influençant les résultats, quantifient les effets et les interactions des variables X conduisant à une équation reliant les variables X et Y (44).

Dans un premier temps, la réponse (grandeur mesurée à chaque essai) et les facteurs d'études sont déterminés. Cette première étape nécessite la concertation de l'ensemble des personnes ayant une connaissance du sujet (choix de la réponse la plus judicieuse, moyens de mesure adaptés, facteurs potentiellement influents, interactions à rechercher...). La connaissance du sujet acquise auparavant dans l'entreprise est utile à cette étape. Le résultat final peut avoir des conséquences négatives si un facteur oublié se trouve être un facteur d'influence.

Les étapes suivantes sont le choix du modèle mathématique, la sélection des expériences à réaliser, la réalisation des tests et enfin l'interprétation des résultats.

Un plan d'expérience est programmé pour le projet réduction variabilité dosage PA1 afin d'étudier certains paramètres influents :

- Le type de buse de pulvérisation ;
- Le temps de granulation ;
- Le rinçage des tuyauteries après la phase de pulvérisation.

Ces paramètres critiques ont été sélectionnés suite à l'interprétation de la cartographie de processus et de la Matrice C&E. La récolte des données a également permis de mettre en évidence que la variabilité de dosage en PA1 est présente dès le stade de Mélange de Base, comme le montre la figure 38. C'est la raison pour laquelle seul le Mélange de Base est concerné par le plan d'expérience. Le protocole du plan d'expérience figure en Annexe 17.

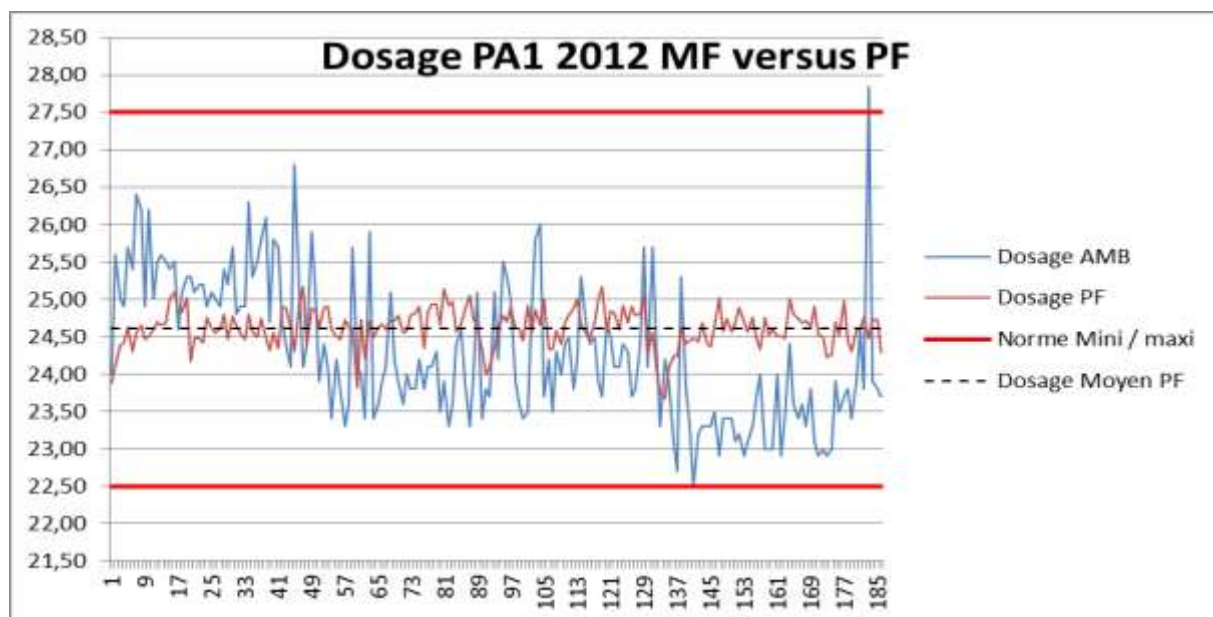


Figure 38 : Dosage du PA1 dans le Mélange final et dans le Mélange de Base.

Les résultats du plan d'expérience montrent qu'aucun des trois paramètres n'agit sur le dosage en PA1. De plus, les modifications n'ont pas empêché l'encrassement des parois, de la buse et des filtres. Ces paramètres critiques sont écartés. L'annexe 18 détaille les résultats du plan d'expérience.

2.3.7 La gate review de la phase Analyse

2.3.7.1 Le projet réduction variabilité dosage PA1

La phase Analyse a permis de faire ressortir les variables critiques les plus influentes grâce à la matrice C&E et au diagramme de Pareto. Grâce à la réalisation d'un plan d'expérience, certains de ces paramètres ont pu être écartés tels que le positionnement des buses, la pression de pulvérisation, le temps de granulation, le rinçage des buses après pulvérisation et la dissolution complète du PA1 (L'opacité de la solution est due à la présence de bulles d'air. Elle disparaît au bout de trois heures et réapparaît lors de la pulvérisation). L'ensemble des variables considérées comme étant critiques sont rassemblées dans le tableau 8.

Etape du process	Paramètres critiques
Mélange de la solution asol	Vitesse de l'agitateur
	Temps de mélange
Stockage de la solution asol avant utilisation	Temps de stockage
Pesée de l'asol pour MB	Dissolution complète du PA1
Pulvérisation de l'asol	Encrassement des buses
	Position des buses
	Pression de pulvérisation
	Vitesse du mélangeur
Remplissage Trémies en Sucre	Granulométrie Sucre
	HR Sucre
Mélange à vide/Décroulage	Temps/vibreux
Transfert MB ds flobin	Granulométrie MB (tamisage ceram)
Séchage MB	Débit d'air : vitesse du ventilateur
	Durée de l'étape
	Encrassement du matériel (buses/parois cuve mobile et caisson filtre)
	Vitesse Mélangeur
Grattage forberg	Quantité MB récupérée
Pesées MF	Granulométrie des MP
Mélange MF	Temps de mélange
	Vitesse de mélange

Tableau 8 : Paramètres influant sur le dosage en PA1 d'après le diagramme de Pareto.

La prochaine étape du projet réduction variabilité dosage PA1 est la réalisation de l'AMDEC dans le but de trouver les causes profondes du dysfonctionnement du process de fabrication. La réalisation de la matrice C&E n'a pas permis de mettre en évidence de variables critiques puisque qu'aucune différence n'est ressortie lors de l'exécution du plan d'expérience. Cette absence de résultat a induit une certaine démotivation de la part de certaines personnes de l'équipe projet. Suite à ces résultats, le leader du projet devra s'investir plus fortement afin de remotiver l'ensemble du groupe de projet pour la réalisation de l'AMDEC notamment car il s'agit d'un outil long à mettre en œuvre et seule une équipe motivée parviendra à mettre au point une analyse de risque cohérente et exhaustive.

2.3.7.2 Le projet comprimés ébréchés

Lors de la phase Analyse, une AMDEC a été réalisée permettant l'identification des variables critiques susceptibles de favoriser l'apparition de comprimés ébréchés. Les études graphiques ont montré l'influence des paramètres tels que la granulométrie, la force de compression, l'influence des fournisseurs de matières premières. Ces interprétations graphiques ont été confirmées par des tests d'hypothèses effectués sur Minitab®.

Le tableau 9 présenté ci-dessous regroupe les 7 variables critiques qui ont été retenues:

Paramètres critiques	Impact sur les ébréchés
Partie Fabrication	
Matières premières	Impact des fournisseurs pour le Bicarbonate de Sodium et l'Acide Citrique (analyse graphique et test-t)
Granulométrie	Les fines augmentent les d'ébréchures (analyse graphique et test-t)
Perte à la dessiccation	Pas d'impact (test-t)
Mouillage	Un mouillage figé à 26L/h améliore l'aspect des comprimés. Pas d'impact sur les ébréchures (analyse graphique et test-t)
Partie Conditionnement	
Nombre de chutes	Les chutes de comprimés d'un convoyeur à un autre augmentent les ébréchures
Force de pré-compression	Pas d'impact (analyse graphique et test-t)
Force de compression	Meilleurs résultats à 60 kN qu'à 50 kN (routine) (analyse graphique et test-t)

Tableau 9 : Résumé des paramètres critiques influant sur le taux d'ébréchés dans la formule A.

Le suivi des matières premières est poursuivi afin de récolter plus de données concernant le fournisseur minoritaire F1 pour effectuer un test d'hypothèse avec une puissance plus élevée.

Les études réalisées ne montrent pas d'impact du débit de pulvérisation du rotamètre (routine versus figé). La commande d'un nouveau rotamètre est malgré tout maintenue et permettra d'assurer un débit constant.

La prochaine étape consiste à trouver des solutions qui permettront la diminution des comprimés ébréchés dans les tubes.

2.4 La Phase Improve

Après avoir identifié les sources potentielles de dispersion lors de l'étape Analyse, il faut maintenant améliorer le processus afin de le centrer sur la cible et de diminuer sa variabilité. Les solutions adéquates doivent être identifiées, évaluées et sélectionnées.

Un bilan doit être fait afin de récapituler les connaissances acquises lors des étapes précédentes : les conclusions faites, les certitudes et les interrogations persistantes. Et ce sera seulement ensuite que la phase de génération de solutions aura lieu. L'objectif pour l'équipe Lean Six Sigma est de créer et d'envisager les modifications qui vont être apportées au processus. Il n'existe jamais une seule solution car chacune d'entre-elles va comporter des atouts (réduction de la variabilité, réduction des coûts...) mais aussi des contraintes (investissement, délai de mise en œuvre, difficulté technique, nouveaux risques potentiels). Par la suite, des plans d'action seront mis en œuvre (45).

Les outils de la phase Improve permettent de présenter à l'équipe des techniques utiles pour stimuler la réflexion collective afin de produire un grand nombre d'idées d'amélioration. L'objectif de ces outils est de favoriser la créativité car elle ne vient pas toute seule mais est issue du management de pensées analytiques de pensées créatives (44).

Les outils les plus courants sont le brainstorming, le diagramme des affinités, les six chapeaux du docteur Bono ou encore le benchmarking et seront développés ci-après. Une fois les solutions trouvées, le graphique de sélection va permettre de sélectionner les idées les plus pertinentes. Enfin, la mise en place des solutions sera programmée en créant un diagramme de Gantt.

2.4.1 Le brainstorming

Le brainstorming est un travail de groupe ayant pour objectif de rechercher un maximum d'idées, d'identifier ou de résoudre le problème. En français il se traduit par « remue-méninges » et a pour but de stimuler la créativité et la production d'idées nouvelles dans un temps court, sans critique ni jugement. La production d'idées nouvelles par Brainstorming se base sur l'interaction entre les membres de l'équipe dont la créativité est alimentée par prolongement, enchaînement, rebondissement à partir des idées émises au cours de la séance. A noter que le brainstorming est un outil qui peut être utilisé à toutes les phases de la démarche DMAIC afin de stimuler la production d'idées nouvelles.

Même s'il s'agit d'un outil simple, le brainstorming demande un minimum d'organisation et de règles de conduite qui sont les suivantes :

- Le brainstorming est animé par une personne formée encadrant un groupe de 12 participants maximum. Une séance dure de 2h environ (ne pas limiter la durée, elle doit se prolonger jusqu'à épuisement des idées).

- Trois phases :
 - La présentation : les règles de fonctionnement sont exposées puis le sujet est inscrit sur un tableau. Le sujet doit rester visible pendant toute la durée de la réunion.
 - L'animation : chaque participant, à tour de rôle, énonce une seule idée que l'animateur inscrit au tableau ou dit « je passe ». Si la production d'idées ralentit, l'animateur relance la créativité en sollicitant les participants sur des propositions déjà émises.
 - L'exploitation : une bonne séance de Brainstorming recense une bonne centaine d'idées. Mais, au final, seul 10 à 15 % de ces idées seront retenues. Les idées retenues seront classées par famille. La sélection des idées réalistes est effectuée en présence d'un comité restreint et se base sur des critères de sélection fondés sur l'originalité, le réalisme et la rentabilité des idées proposées.
- Pour que le brainstorming se déroule au mieux, quelques règles de conduites sont à suivre : ne pas critiquer les idées émises, éviter l'autocensure et les a priori et favoriser l'association d'idées. L'objectif n'est pas de trouver la bonne idée mais le plus d'idées possibles (49).

Un brainstorming a été réalisé pour le projet comprimés ébréchés et plusieurs idées ont été sélectionnées.

Pour le secteur de la fabrication, les idées retenues sont les suivantes :

- Le changement de fournisseur pour le Bicarbonate de Sodium et l'Acide Citrique ;
- Le remplacement du rotamètre.

Pour le secteur du conditionnement, les idées retenues sont les suivantes :

- La modification des tapis acheminant les comprimés de la presse jusqu'à la conditionneuse ;
- L'augmentation de la dureté (60 kN contre 50 kN).

2.4.2 Le diagramme d'affinités

Le diagramme d'affinité a pour objectif de regrouper les idées afin de reformuler des synthèses en procédant de la manière suivante :

- Décrire l'objet du sujet à traiter en une seule phrase claire;
- Faire un Brainstorming personnel pour générer une vingtaine d'idées ;
- Afficher les idées sur le brown paper sans parler ;
- Tout le monde lit les idées des autres ;
- Regroupement des idées dans des zones de synthèse ;

- Donner un titre ;
- Regrouper les idées similaires et les reformuler.

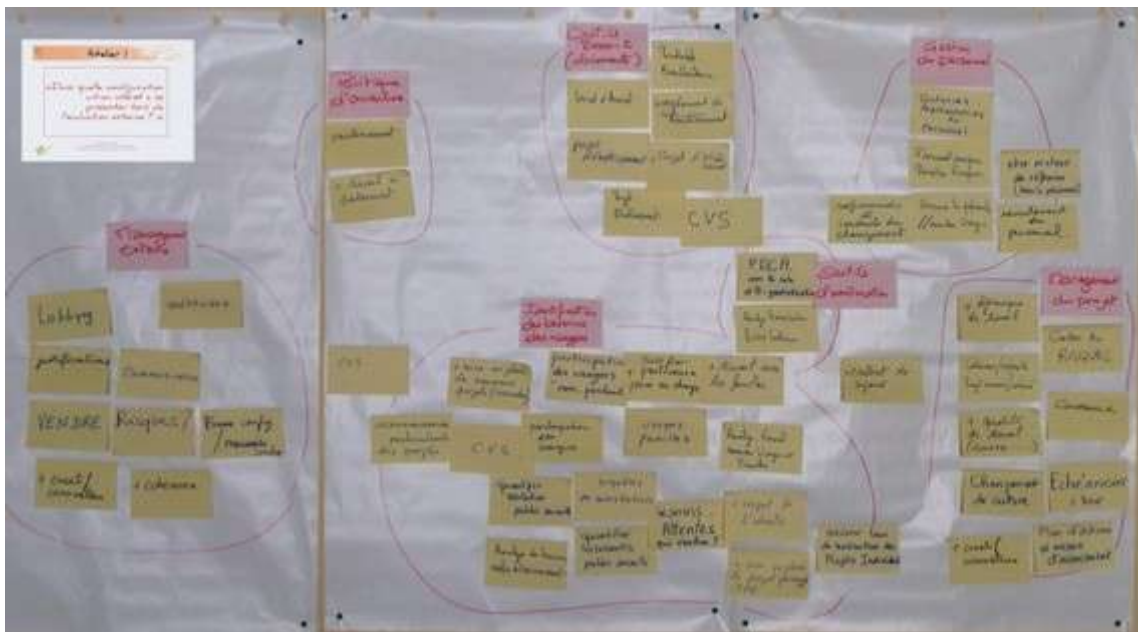


Figure 39 : Exemple de diagramme d'affinité (50).

2.4.3 Les six chapeaux du Docteur De Bono

Les 6 chapeaux du Dr Edward de Bono est un outil qui permet de rester focalisé sur la créativité en évitant la négativité et les arguments de groupe. L'idée générale est que lorsqu'un individu réfléchit, il reçoit un tas d'idées en même temps et dans la confusion. Le tri s'opère très rapidement et automatiquement, en fonction de ses filtres et de ses croyances. Il élimine ainsi des idées potentiellement ingénieuses parce qu'elles déstabilisent sa façon de penser. En séquençant le mode de pensée, il est possible de se concentrer sur une chose à la fois et d'empêcher la censure automatique. De Bono propose de diviser la recherche de solutions en 6 phases bien distinctes, chacune représentée par un chapeau de couleur qui symbolise une façon de penser.

Cette méthode est très simple à mettre en œuvre, tout en restant très efficace. L'idée est d'imaginer des chapeaux qui peuvent être mis ou enlevé à volonté et qui contraignent leur porteur à un certain mode de pensée. Il peut être aussi demandé à une autre personne ou à un groupe d'enlever ou de mettre un chapeau en particulier. La façon de penser des différents chapeaux est détaillée dans la figure 40.



Figure 40 : Illustration de la méthode des 6 chapeaux de De Bono (51).

Cet outil peut être utilisé pour le choix d'un fournisseur par exemple. Tous les participants doivent porter le même chapeau en même temps. La situation à l'étude doit être claire pour tous. Pendant une période de temps fixée à l'avance, chaque participant donne ses commentaires en respectant la fonction représentée par le chapeau.

- **bleu** : structurer la séquence la plus logique pour atteindre l'objectif.
- **blanc** : mettre en lumière de façon factuelle la qualité du produit, les prix, les conditions de paiement, etc.
- **rouge** : exprimer ses inconforts et ses espoirs par rapport à chaque fournisseur.
- **jaune** : énoncer les points positifs, les avantages de chaque fournisseur.
- **noir** : énoncer les inconvénients, les difficultés de chaque fournisseur.
- **vert** : prendre une décision basée sur l'information que la séquence a permis d'obtenir.
- Dans notre exemple, on n'a pas besoin du chapeau vert, qui sert à la production de solutions et d'idées nouvelles (44).

Les bénéfices de cette méthode sont nombreux, elle permet de :

- Voir la situation sous des angles différents ;
- Admettre la multiplicité des points de vue ;
- S'autoriser à explorer des champs de réflexion inhabituels ;
- Construire une vision à la fois globale et détaillée de la situation ;
- Surmonter les difficultés liées aux modes de communication, aux rôles relationnels ;
- Prendre des décisions éclairées ;
- Identifier des solutions cohérentes.

2.4.4 Le Benchmarking

Le benchmarking, signifiant étalonnage ou analyse comparative en anglais, est une technique de marketing consistant à étudier et à analyser les techniques de gestion, les méthodes d'organisation des entreprises concurrentes ou voisines afin de s'en inspirer et d'en retirer le meilleur. Cependant, le benchmarking peut s'effectuer en interne, entre les différents services, comme en externe (fournisseurs, concurrents).

Le principe du benchmarking consiste à comparer différents critères quantifiables afin de déterminer les critères sur lesquels un travail d'amélioration est nécessaire pour arriver à l'optimum ou sur ceux où il ne sera pas nécessaire d'investir (52).

2.4.5 Le graphique de sélection

Le graphique de sélection est un outil qui va permettre de sélectionner des solutions parmi d'autres. En effet, à ce stade de la démarche DMAIC, l'équipe projet est prête à mettre au point toute une série d'alternatives qui pourront apporter une solution au problème. La réalisation pratique de la totalité des solutions proposées est inenvisageable c'est pourquoi l'utilisation d'un outil permettant de comparer les solutions est essentiel. Le plus facile à mettre en œuvre est le graphique de sélection.

Dans ce tableau, l'équipe projet va identifier les résultats escomptés et la quantité d'efforts qu'il sera nécessaire de mettre en œuvre. Cette analyse réalisée en groupe va permettre de sélectionner les idées (tableau 10) :

- qui apporteront les résultats les plus importants avec peu d'efforts nécessaires (vert) ;
- qu'il faudra abandonner car trop coûteuses en ressources pour un faible résultat (rouge) ;
- qui nécessiteront d'avantages d'éléments pour décider ou non de sa réalisation (orange).

DIFFICULTE DE LA MISE EN OEUVRE	FORT			
	MOYEN			
	FAIBLE			
		FAIBLE	MOYEN	FORT
IMPACT DU RESULTAT				

Vert : Solution à réaliser

Orange : Solution discutable

Rouge : Solution écartée

Tableau 10 : Exemple de graphique de sélection.

La principale limite de cet outil est qu'il est subjectif d'où l'importance de la pratiquer en groupe afin d'avoir le maximum d'avis différents.

Concernant le projet comprimés ébréchés, les différentes solutions proposées lors du brainstorming ont pu être classées suivant leurs difficultés de mise en œuvre et leurs résultats escomptés (tableau 11).

Solutions proposées	Faisabilité	
Changement de fournisseurs (Bicarbonate de Sodium et l'Acide Citrique)		Difficulté de trouver un fournisseur répondant au cahier des charges. Conserver un seul fournisseur est risqué.
Remplacement du rotamètre		Modification facile à mettre en œuvre mais donnant des résultats moyens.
Modification des tapis acheminant les comprimés		Mise en œuvre relativement facile avec des résultats probants.
Augmentation de la dureté (60 kN contre 50 kN).		Mise en œuvre facile avec des résultats probants.

Tableau 11 : Tableau récapitulant les solutions proposées face à la problématique des comprimés ébréchés et leur faisabilité.

2.4.6 Le diagramme de Gantt

Une fois la solution retenue, les autorisations accordées, il reste à mettre en œuvre les solutions. Un diagramme de Gantt va permettre au sponsor de manager le projet. Le Gantt est un outil qui permet de modéliser la planification des tâches nécessaire à la réalisation d'un projet. Chaque tâche est représentée par une ligne, les colonnes représentent les durées, les tâches peuvent s'enchaîner séquentiellement ou bien être exécutées en parallèle, des jalons apparaissent aux points d'accroche.

La création d'un diagramme de Gantt permet de visualiser le chemin critique et de modifier l'ordonnancement des tâches si nécessaire. Bien évidemment, il s'agit uniquement d'un outil visuel car il n'est pas toujours compatible avec la réalité du terrain. La figure 41 représente un exemple de diagramme de Gantt.

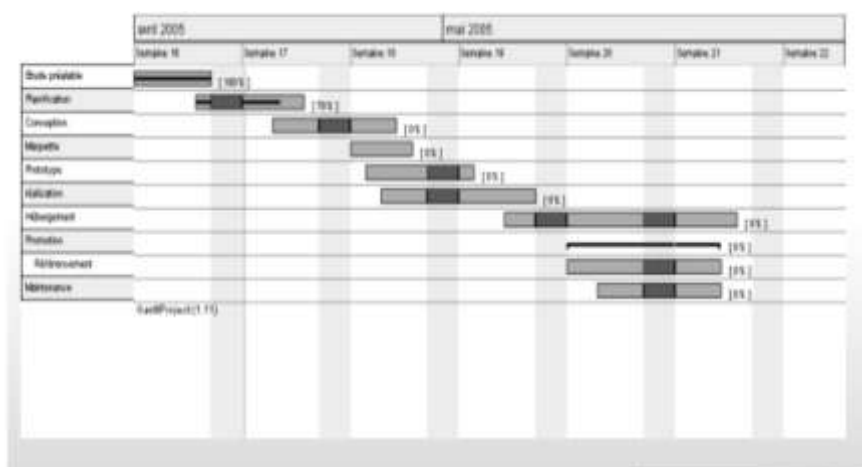


Figure 41 : Exemple d'un diagramme de Gantt (44).

2.4.7 La gate review de la phase Improve

Seul le projet comprimés ébréchés est arrivé à cette étape de la démarche DMAIC. Concernant le secteur de la fabrication, le rotamètre a été modifié et est programmé à un débit constant de 26 L/h. Pour ce qui est du conditionnement, après la rédaction et la validation d'un Change Control (changement tracé d'une étape d'un processus de production), les tapis ont été modifiés de façon à réduire significativement le nombre de chute des comprimés. Ainsi, les comprimés sont dirigés des presses aux conditionneuses par un unique convoyeur, le nombre de chutes est actuellement de deux maximum contre huit auparavant. La modification de la fourchette de la force compression a aussi fait l'objet d'un Change Control. Les compresseurs appliquent maintenant une force de compression de 60 kN (soit 5,4mm).

2.5 La phase Control

La dernière étape a pour objectif de tout mettre en œuvre pour garantir la pérennité des améliorations et de s'assurer que le processus ne se dégradera pas. Cette étape commence par une validation des actions mises en place en calculant le niveau de Six Sigma et en le comparant à la valeur de début de projet. Puis, une standardisation des actions par la documentation et par la formation sera menée. L'étape finale sera de mettre en place des moyens de mesurer et de contrôler les variables à l'aide d'une carte de contrôle (45).

Le bilan de fin de projet décrit les éléments présents dans la charte de projet (la problématique, l'objet du projet), la méthodologie utilisée, les améliorations proposées et entérinées par le sponsor avec un plan d'action, le plan de contrôle et enfin un bilan du projet (réussite, points à améliorer...).

2.5.1 Le plan de contrôle

Le plan de contrôle permet de comprendre comment maintenir les gains du projet, d'identifier les outils de maîtrise dans le temps de la solution, de transférer la mise en place de la solution au propriétaire du processus (en général, le sponsor). Le plan de contrôle doit s'intégrer dans les systèmes existants, être simple, visuel et facile à comprendre (44).

2.5.2 Le management visuel

Le management visuel est un point clef dans la communication autour des projets Lean Six Sigma. C'est une démarche d'amélioration continue permettant de créer des espaces d'échange et d'animation autour des résultats par des indicateurs de performance, des informations clefs pour la vie de l'équipe et de supports de formation internes.

Il s'agit d'un outil reposant sur l'idée simple que la vision est le sens sollicité en premier face à une nouvelle situation. Ainsi, si un problème est visible, donc connu, alors on peut proposer des solutions pour le résoudre. Le management visuel se fonde sur le concept de la transparence des résultats en temps réel. Comme tout outil du Lean, il a pour but de favoriser la réactivité par le partage et la prise d'initiatives. De cette façon, les problèmes peuvent être traités dès leur origine en identifiant leur cause. Trop souvent, les erreurs sont masquées alors que c'est précisément cette attitude qui freine la dynamique d'amélioration et de progrès. Le management visuel a également pour but de sensibiliser les opérateurs des ateliers au vocabulaire et aux concepts de management utilisés par les membres de l'encadrement. L'objectif est de rendre chacun responsable et acteur de la performance en étant conscient de la situation.

Le management visuel est basé sur cinq principes :

- représenter et comparer les données ;
- représenter les dérives par rapport aux standards ;
- identifier les causes des problèmes ;
- ordonner les équipements ;
- représenter les structures, les flux et les relations (44).

2.5.3 Les cartes de contrôle

Les cartes de contrôle sont la représentativité graphique du comportement dans le temps de données de natures homogènes. Suivant la nature des données, le nombre d'observations, la taille de l'échantillon, le type de distribution, le type de carte de contrôle sera différent. Cependant, le critère de choix fondamental est le type de données, continues (mesurables) ou attribut (comptage, avis...). La figure 42 résume les différents types de cartes de contrôle :

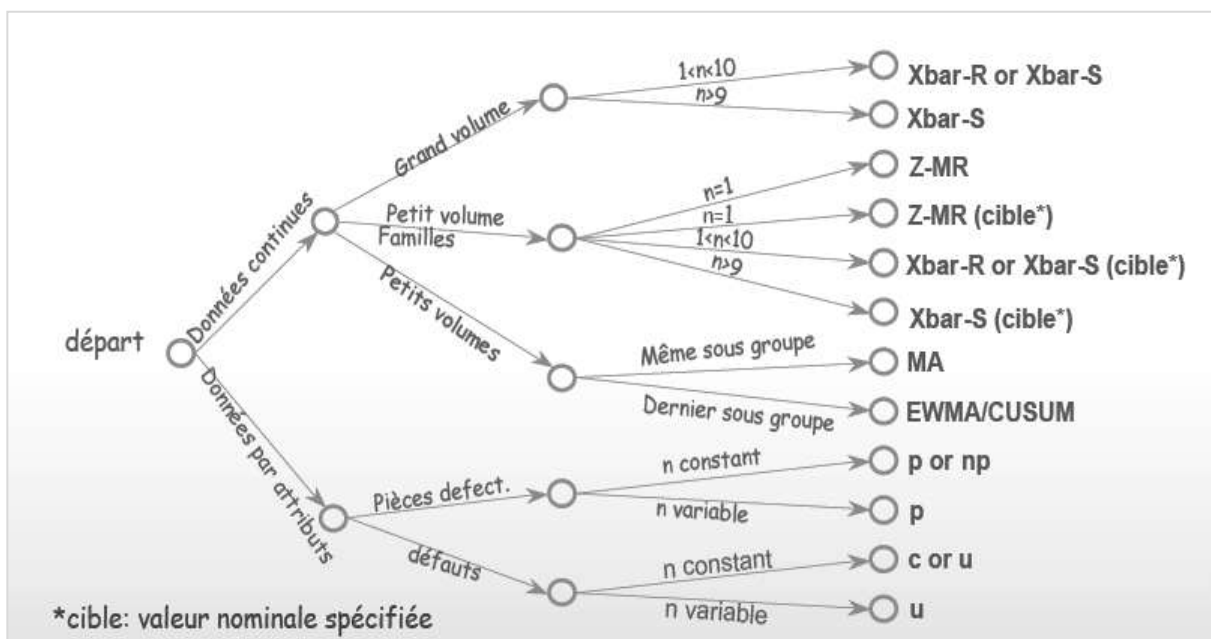


Figure 42 : Différents types de cartes de contrôle (44).

Les deux types de cartes les plus utilisées sont la carte X barre (moyenne de chaque sous-groupe) et la carte R (dispersion au sein de chaque sous-groupe).

Les informations qui peuvent être retirées des cartes de contrôle sont les suivantes :

- Décalage de la moyenne ;
- Variabilité du processus ;
- Apparition d'une cause spéciale ;
- Evènement entraînant une tendance.

Des changements tels que la matière première, le fournisseur, le jour de la semaine, l'équipe, les opérateurs doivent être pris en considération.

Les cartes de contrôles peuvent mettre en évidence un changement mais ne seront pas en mesure de dire pourquoi. L'objectif des cartes de contrôles est de montrer que le processus est « sous-contrôle » c'est-à-dire qu'il est possible de prédire au sein de certaines limites son comportement dans le futur. La carte de contrôle du diamètre médian de la poudre A est représenté dans la figure 43.



Figure 43 : Carte de contrôle du diamètre médian D50 de la poudre A dans le projet comprimés ébréchés.

2.5.4 La conduite du changement

La mise en œuvre d'une démarche Lean Six Sigma est un facteur de changement dans les pratiques quotidiennes des processus. Pour permettre aux solutions apportées par cette méthodologie, un accompagnement à la conduite du changement est souhaitable.

Cet accompagnement concerne :

- Les pratiques individuelles et collectives du travail ;
- Les modes de fonctionnement : type de management, approche processus, structure organisationnelle ;
- Les changements culturels demandés ;
- La gestion des polyvalences et des polycompétences du personnel ;
- Le mode de communication et d'informations internes.

La conduite du changement permet de maîtriser les risques humains, c'est-à-dire la résistance au changement, en plus des risques techniques, fonctionnels et financiers. Les origines de la résistance au changement sont souvent dues à différentes formes de peurs : peur de l'inconnu, peur de remettre en cause ses habitudes, peur de ne pas être à la hauteur face au nouveau mode de fonctionnement... De plus, le fait que les acteurs n'y voient pas leur intérêt ou qu'ils pensent perdre en autonomie sont d'autres causes possibles de résistance au changement.

Un prérequis au changement est de comprendre la nécessité de changer. Chacun devant y trouver son intérêt : confort de travail, qualité des relations, responsabilités, compétences, possibilité de valorisation... L'idéal est d'intégrer les objectifs du projet Lean Six Sigma dans les objectifs individuels (37).

2.5.5 *La gate review de la phase Control*

Le projet Lean Six Sigma Comprimés ébréchés est terminé, les actions ont été mises en place et une surveillance visuelle est faite sur les lignes de conditionnement. Concernant le secteur de la fabrication, une surveillance de l'influence des différents fournisseurs de Bicarbonate Citrique et de l'Acide Citrique est toujours en cours.

2.6 Etat des lieux des deux projets Lean Six Sigma

Aucun projet Lean Six Sigma n'est identique. Cette théorie se vérifie facilement avec la mise en œuvre des projets « comprimés ébréchés » et « réduction variabilité dosage PA1 ».

Le groupe projet Comprimés ébréchés a travaillé pendant plusieurs mois sur la détermination du moyen de mesure permettant d'estimer le taux de comprimés ébréchés. La phase Measure fut longue et a nécessité beaucoup de travail de la part du groupe projet. Une fois le banc de chute mis au point, les phases suivantes se sont déroulées sans grande difficulté. Les variables influentes ont été mises en évidence : granulométrie, matières premières, force de compression, chute des comprimés... La phase Improve a permis de trouver des solutions adaptées telles que l'augmentation de la compression et la modification des tapis. Les réclamations clients concernant la présence de comprimés ébréchés dans les tubes a nettement diminué. L'étude de l'impact des fournisseurs de Bicarbonate de Sodium et d'Acide Citrique est poursuivie même s'il apparaît qu'aucune modification n'est réalisable. Les

fournisseurs de matière premières occasionnant une dégradation de l'aspect des comprimés sont des fournisseurs minoritaires ce qui minimise leur impact.

Le comité de direction a clôt le projet au printemps 2013.

Le projet créé suite à la problématique de variabilité de dosage en PA1 concernant les formules M1, M2 et M3 a démarré plus rapidement que le projet comprimés ébréchés mais reste aujourd'hui bloqué en phase Analyse. Le groupe projet a mis en évidence des variables potentiellement influentes lors de la réalisation de la matrice C&E. Cependant, aucun paramètre considéré comme étant critique n'est ressorti lors de la réalisation du plan d'expérience. La prochaine étape est la réalisation de l'analyse de risque de type AMDEC qui permettra peut-être de découvrir des paramètres potentiellement influents n'ayant pas été pris en considération jusqu'à présent. Pour y arriver, le leader du projet devra relancer la dynamique de groupe qui s'est un peu essoufflée après l'annonce de l'absence de résultats du plan d'expérience.

CONCLUSION

Avec une recherche en perte de vitesse, l'essor des génériques, les industries pharmaceutiques ont plus que jamais besoin de se renouveler et de trouver d'autres sources d'innovation. L'intérêt de la méthodologie Lean Six Sigma est qu'elle associe vitesse et qualité permettant d'obtenir des gains conséquents qui pourront être réinjectés dans de nouveaux projets. Cette démarche d'amélioration continue permet à un laboratoire pharmaceutique de rester compétitif tout en maintenant un niveau de qualité élevé, indispensable en raison du client final : le patient.

Le déploiement d'un projet d'amélioration continue dans un atelier de production pharmaceutique suite à une problématique de comprimés ébréchés a permis de déceler les failles dans les process de fabrication et de conditionnement. Les solutions trouvées pour y remédier ont eu des répercussions positives sur le nombre de réclamations clients. Au-delà des gains obtenus, un projet Lean Six Sigma permet à l'équipe projet de développer des connaissances et des compétences qu'ils pourront utiliser à bon escient dans la résolution de problématiques similaires.

Cependant, comme nous le montre la problématique Réduction variabilité dosage PA1, un projet Lean Six Sigma est une aventure de longue haleine. En effet, il ne suffit pas d'appliquer les outils de la démarche DMAIC pour arriver aux objectifs fixés. Le Lean Six Sigma doit être intégrée à la culture de l'entreprise et chacun des acteurs, participant de près ou de loin, doit être sensibilisé à cette démarche d'amélioration continue. Ainsi, les dirigeants doivent s'impliquer et appliquer une stratégie connue de tous, déclinée en objectifs clairs et réalistes. Un projet Lean Six Sigma peut être semé d'embûches et une des clefs de la réussite est une bonne communication entre les membres de l'équipe projet, l'équipe dirigeante et les opérateurs. De plus, les acteurs du projet doivent être judicieusement choisis car ils sont la clef de la réussite de l'aventure Lean Six Sigma. L'objectif est de créer une véritable dynamique de groupe se perpétuant dans le temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Campagne, Jean-Pierre et Burlat, Patrick.** *Maîtrise et organisation des flux industriels*. s.l. : Hermes Science, 2001.
2. **Hohmann, Christian.** *Lean Management*. Paris : Groupe Eyrolles, 2012.
3. **Hronec, Steven.** *Vital signs : Des indicateurs -coût, qualité, délai- pour optimiser la performance de l'entreprise*. Paris : Editions d'Organisation.
4. **LEEM.** Bilan économique / Edition 2013. *LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT*. [En ligne] 2013. [Citation : 10 Juin 2013.] http://www.leem.org/sites/default/files/Bilan_Economique-Ed_2013.pdf.
5. **Chevallier, Marc.** Industrie pharmaceutique : le grand défi. *Alternatives Economiques*. [En ligne] Novembre 2007. [Citation : 1 Juillet 2013.] http://www.alternatives-economiques.fr/industrie-pharmaceutique---le-grand-defi_fr_art_637_33413.html.
6. **Novartis.** Novartis en Suisse. *Novartis*. [En ligne] 2012. [Citation : 10 Juin 2013.] http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-publications/NovartisPass_FR.pdf.
7. **LEEM.** Balance commerciale française, forte contribution du médicament en 2012. *Les Entreprises du médicament*. [En ligne] Avril 2013. [Citation : 10 Juin 2013.] <http://www.leem.org/sites/default/files/Balance-commerciale.pdf>.
8. **LEEM.** Bilan économique / Edition 2009. *LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT*. [En ligne] 2010. [Citation : 13 Octobre 2013.] http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/44_rapport%2Bcomplet%2Bbilan%2Beco.pdf
9. **LEEM.** Bilan économique / Edition 2011. *LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT*. [En ligne] 2012. [Citation : 13 Octobre 2013.] http://www.leem.org/sites/default/files/BilanEconomique_LEEM_2011.pdf
10. **Ministère du Redressement productif .** Conseil stratégique des industries de santé. *Dgcis*. [En ligne] 3 Février 2012. [Citation : 28 Juin 2013.] <http://www.dgcis.gouv.fr/files/files/archive/www.industrie.gouv.fr/sante/csis.html>.
11. **Féfis.** [En ligne] [Citation : 28 Juin 2013.] <http://www.fefis.fr/les-activites/cni/>.
12. **Légifrance.** Code de la santé publique - Article L5111-1. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 27 Février 2007. [Citation : 28 Juin 2013.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867&dateTexte=20100225>.

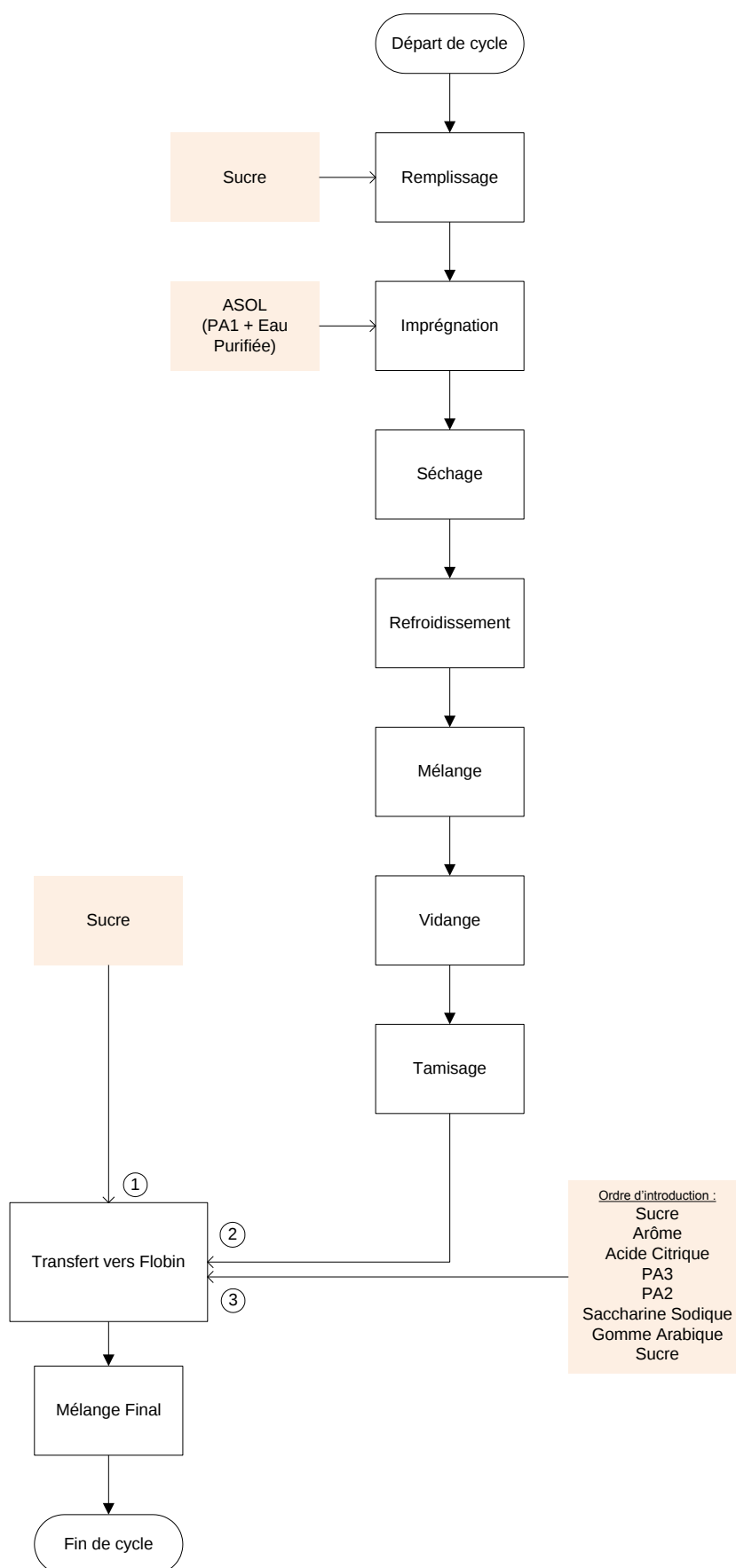
13. **Légifrance.** Code de la santé publique - Article L5121-1. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 29 Décembre 2011. [Citation : 28 Juin 2013.]
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>.
14. **Inséqué, Lynda.** Les big pharmas essoufflées par leur course à la R&D s'orientent vers l'innovation ouverte. *Bulletins-electroniques.com*. [En ligne] 10 Juin 2011. [Citation : 10 Juillet 2013.] <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/66991.htm>.
15. **Susan, Young.** Pharmaceutical Firms Widen Search for Medicines. *MIT Technology Review*. [En ligne] 28 Septembre 2012. [Citation : 10 Juillet 2013.]
http://www.technologyreview.com/news/428991/pharmaceutical-firms-widen-search-for-medicines/?utm_campaign=newsletters&utm_source=newsletter-daily-all&utm_medium=email&utm_content=20121001.
16. **Pollack, Andrew.** Drug Makers Join Efforts in Research. *The New York Times*. [En ligne] 19 Septembre 2012. [Citation : 10 Juillet 2013.]
http://www.nytimes.com/2012/09/20/health/drug-makers-in-joint-effort-to-streamline-research.html?_r=3&.
17. **Boucard-Plane, David.** Le modèle d'innovation ouverte : entre opportunités et défis. *Bulletins-electroniques.com*. [En ligne] 3 Avril 2011. [Citation : 10 Juillet 2013.]
<http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/66043.htm>.
18. **Fauran, Blandine.** Le commerce parallèle des médicaments dans l'Union européenne : un fléau utile ? *Innovations thérapeutiques et équilibre des comptes sociaux*. 2005.
19. **Meyer, Florent A.** *La révolution Toc Lean Six Sigma dans les services Comprendre, analyser et améliorer la performance de sa relation de service*. s.l. : Lexitis Edition, 2012. ISBN : 978-2-36233-021-6.
20. **CBI.** Catalysing the Transformation of Healthcare Innovation. *MIT CBI*. [En ligne] Janvier 2010. [Citation : 10 Juillet 2013.] <http://cbi.mit.edu/wp-content/uploads/2011/04/MIT-NewDigs-White-Paper-20100118.pdf>.
21. **Caseau, Yves.** *Processus et Entreprise 2.0*. Paris : Dunod, 2011.
22. **Hohmann, Christian.** Toyota Production System. *Christian Hohmann*. [En ligne] 25 Avril 2013. [Citation : 15 Juillet 2013.] <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/156-toyota-production-system>.
23. **Womack, James et Jones, Daniel.** *Système lean*. Paris : Pearson France, 2012.
24. **Ballé, Michael.** Le modèle Toyota en France. [En ligne] 10 Juin 2006. [Citation : 17 Juillet 2013.] <http://www.lean.enst.fr/wiki/pub/Lean/LesPublications/PrefaceModeleToyota.pdf>.
25. **Ballé, Michael et Beauvallet, Godefroy.** *Le Management lean*. Paris : Pearson France, 2013.
26. **Nakamura, Hiromichi.** *Comment rendre un usine frugale en 18 mois, le cas d'aluminium Fuji*. Paris : Masson, 1991.

27. **George, Michael L.** *Lean Six Sigma for Service : How to Use Lean Speed and Six Sigma Quality to Improve Services and Transactions*. New York : McGraw-Hill Professional, 2003.
28. **Julhiet, Bernard.** [Infographie] Faut-il brûler le Lean Management. [En ligne] 23 Mai 2013. [Citation : 13 Octobre 2013.] <http://www.julhiet.com/2813/infographie-bruler-lean-management/>
29. **QualitéOnline.** Le 6 Sigma. *Qualité Online*. [En ligne] [Citation : 17 Aout 2013.] http://www.qualiteonline.com/rubriques/rub_3/dossier-42-le-6-sigma.html.
30. **Daniel Duret, Daniel et Pillet, Maurice.** *Qualité en production : De l'ISO 9000 à Six Sigma*. Paris : Editions d'Organisation, 2005.
31. **Pillet, Maurice.** *Six Sigma : Comment l'appliquer*. Paris : Editions d'Organisation, 2003.
32. **Gilliot, Jean Baptiste.** Le sigma, qu'est ce que c'est ? *BPMS*. [En ligne] [Citation : 20 Aout 2013.] <http://www.bpms.info/lean-six-sigma/>.
33. **Chandler, David.** How do you know when a new finding is significant? The sigma value can tell you — but watch out for dead fish. *MIT News*. [En ligne] 9 Février 2012. [Citation : 20 Aout 2013.] <http://guydoyen.fr/2012/02/09/comment-peut-on-savoir-si-une-decouverte-est-vraiment-significative/>.
34. **Gillet-Goinard Florence et Seno, Bernard.** *La boîte à outils du responsable qualité - 2^e édition*. Paris : Dunod, 2012.
35. **Berger, Aline.** Six Sigma : un échelon en plus dans la productivité ? *Dossier technologique des Pays de Savoie*. 2008.
36. **Chowdhury, S.** *Vous avez dit Six Sigma ?! : Comprendre la méthode Six Sigma pour améliorer la qualité et augmenter les profits*. Paris : Dunod, 2004.
37. **Volck, N.** *Déployer et exploiter le potentiel Lean Six Sigma*. Paris : Edition d'Organisation, 2009.
38. **Grange, F.** Les méthodologies Lean et Six Sigma au service de l'amélioration de la performance. Application à la production de sachets. Reims : Thèse de Pharmacie, 2009.
40. **TBM.** Evolution of the LeanSigma Philosophy. *TBM Consulting Group*. [En ligne] 2010. [Citation : 21 Aout 2013.] <http://www.tbmcg.com/about-tbm/leansigma.html>.
41. **Merland, Jean Pierre.** Lean Six Sigma : ce que doit savoir un DSI. *Bestpractices*. [En ligne] 17 Avril 2009. [Citation : 21 Aout 2013.] http://www.bestpractices-si.fr/index.php?option=com_content&task=view&id=631&Itemid=73.
42. **George, M. et al., et.** *What is Six Sigma ?* Paris : Maxima, 2004.
43. **Pascart, Emmanuel.** *Six sigma, la force du changement en période de crise*. Paris: AFNOR, 2009.
44. **S.Consultants.** *Lean Six Sigma. Formation Black Belt*. Agen : S.Consultants, 2009.
45. **Gherras, Nesrine.** *Optimisation du procédé de granulation séchage du Glucophage 850 mg à l'atelier Sirocco*. 2008.

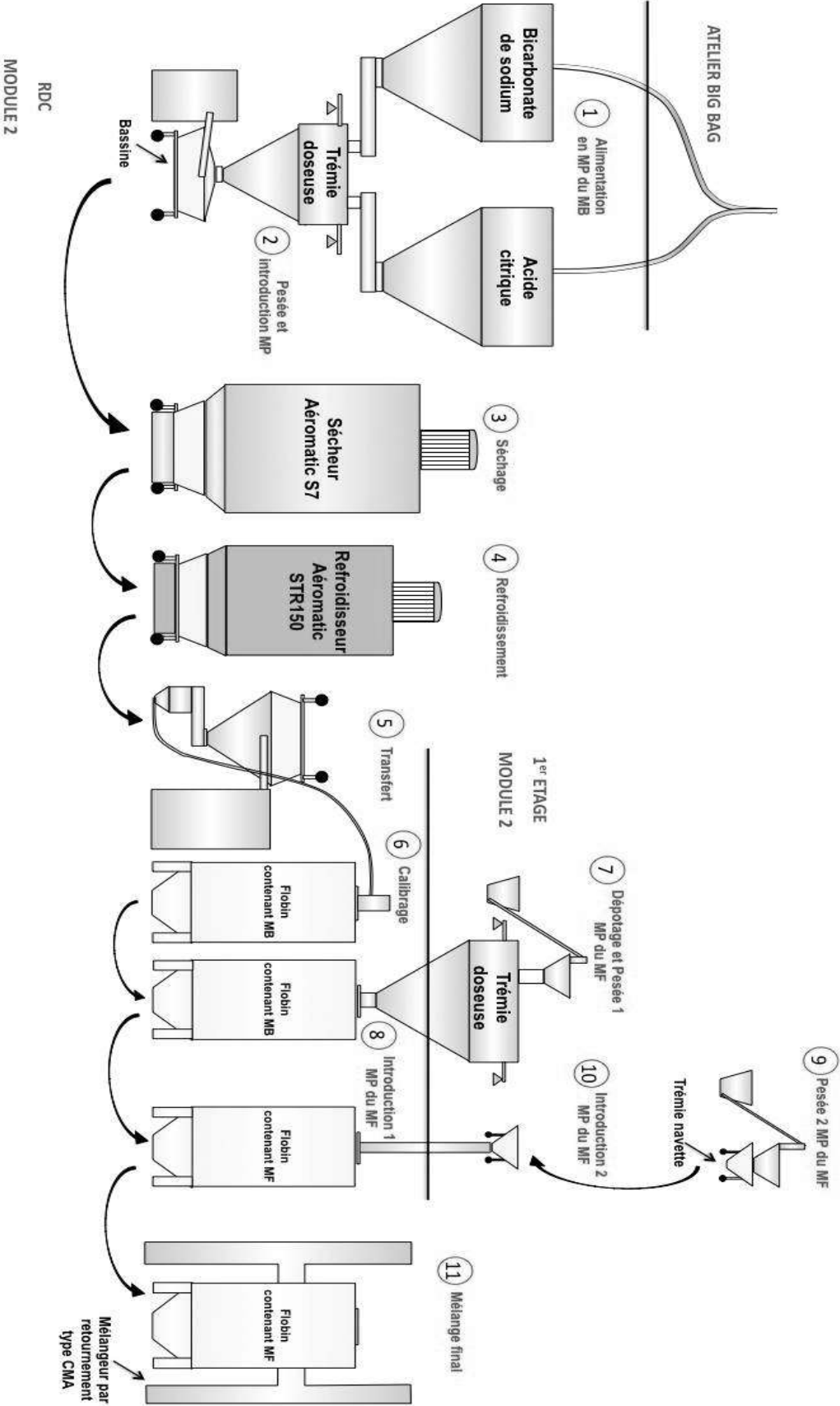
46. **Chapeaucou, R.** *Techniques d'amélioration continue en production. 33 méthodes et outils pour développer les savoir-faire.* Paris : Dunot : L'Usine Nouvelle, 2000.
47. **Biteau, R.** *Maîtrise des flux industriels. les outils et méthodes pour l'amélioration des performances (qualité, Délais, coûts).* Angers : RB Conseil, 2001.
48. **Abelcher.** Linear Regression...New Version. *knottwiki*. [En ligne] 23 Avril 2010. [Citation : 24 Septembre 2013.] <http://knottwiki.wikispaces.com/Linear+Regression...New+Version>.
49. **Chauvel, AM.** *Méthodes et outils pour résoudre un problème : 45 outils pour améliorer les performance de votre organisation.* Paris : Dunod : L'Usine Nouvelle, 2004.
50. **Oxens.** Les ateliers d'Oxens. *Oxens*. [En ligne] 2010. [Citation : 25 Aout 2013.] <http://projox.jimdo.com/ateliers-d-oxens-evaluation-externe/>.
51. **Bertolini, Marco.** Facilitation : utiliser le drill down de XMind pour le focus. *Formation 3.0*. [En ligne] 11 Mars 2013. [Citation : 25 Aout 2013.] <http://format30.com/2013/03/11/facilitation-utiliser-le-drill-down-de-xmind-pour-le-focus/>.
52. **Balm, G.** *Evaluer et améliorer ses performances, Le benchmarking.* Paris : AFNOR, 1994.

ANNEXES

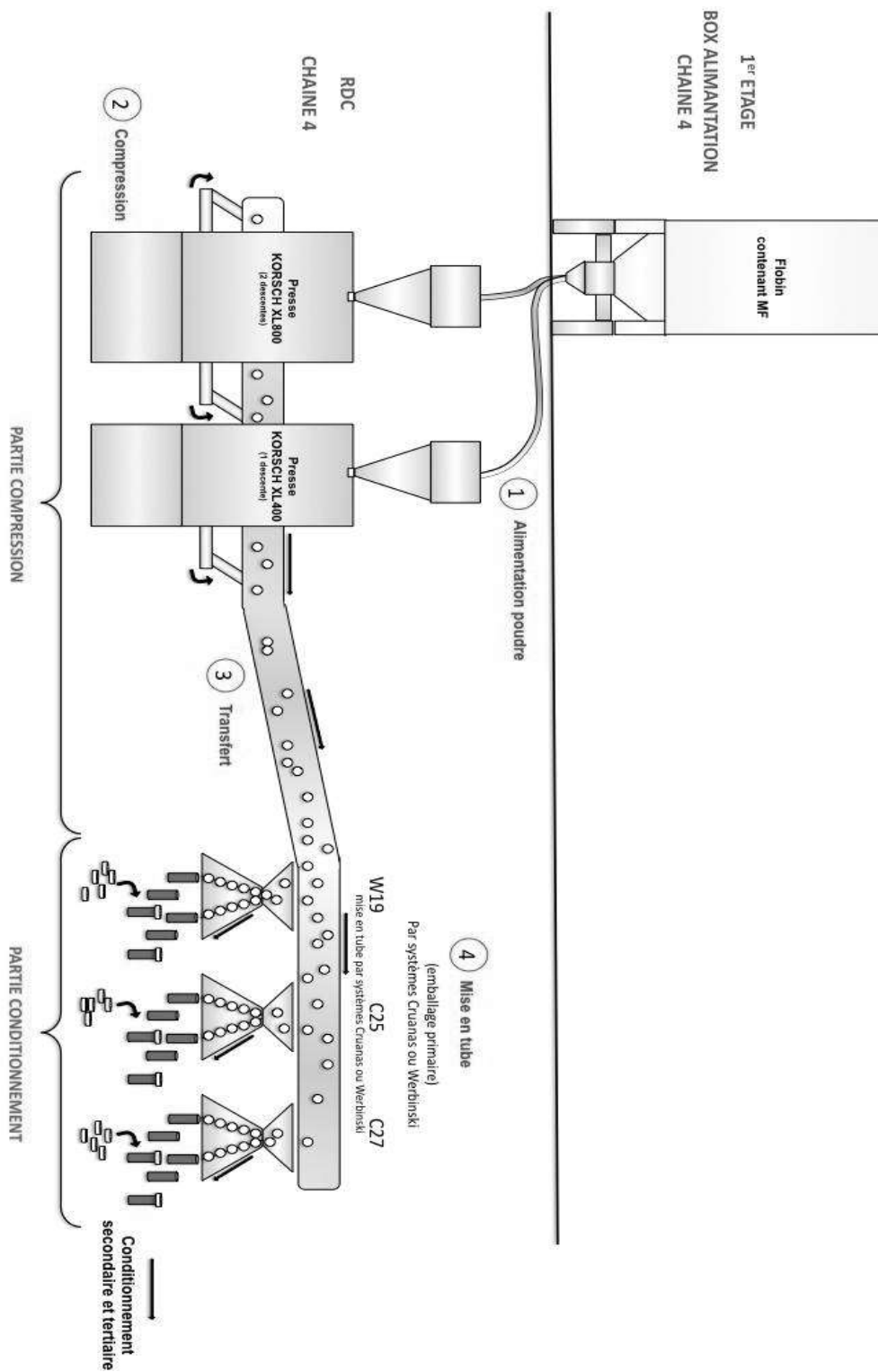
Annexe 1 : Schéma de fabrication de l'atelier de granulation des spécialités M1, M2 et M3



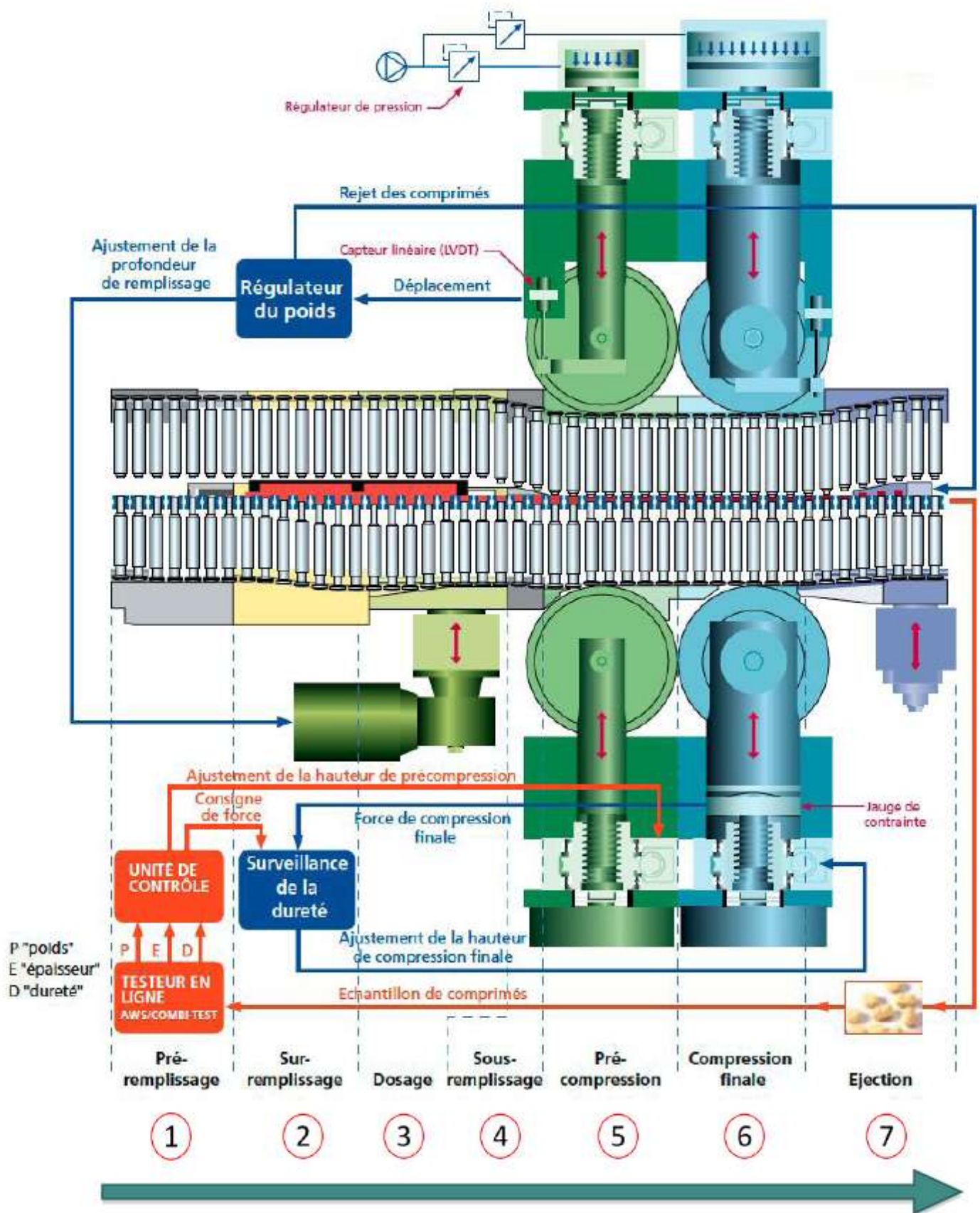
Annexe 2 : Schéma de fabrication de l'atelier de fabrication de la spécialité A



Annexe 3 : Schéma de conditionnement de la spécialité A



Annexe 4 : Schéma des étapes de compression d'une presse rotative



Annexe 5 : La charte Projet pour le projet Réduction variabilité dosage PA1

Site

Charte Cadre Projet

Process Robustness ATELIER M

Date: 15 / 10 / 2012

1

Situation actuelle & description du problème

1/ Situation actuelle / Contexte / Etat des lieux du périmètre concerné

- ❖ Les spécifications sur le dosage du PA1 sont de +/- 10% sur les formules M1/ M2 et M3. La spécification appliquée sur le dosage des autres principes actifs est de +/- 5% .
- ❖ Lors d'une mise à jour dossier en 2009, une question non suspensive a été émise >> requis réglementaire sur la restriction des normes de dosage (sans date butoir à ce jour)

2/ Quel est le problème / Que souhaite t'on améliorer?

- ❖ En l'état actuel du process de fabrication, appliquer une spécification à +/- 5% sur le dosage du PA1 ne représente un risque important d'OOS (évalué à 40 lots sur la base des résultats APR 2011).
- ❖ On souhaite améliorer la robustesse du process de fabrication de façon à mettre en application la spécification à +/- 5% sans risque d'OOS associé.

2

Projet Process Robustness Module8

Mission / Objectif		Scope Projet / Périmètre	
Améliorer la robustesse du process de fabrication pour mise en application de la spécification sur le dosage en PA1 à +/-5 %		Formule M1/ M2/ M3 fabriquées au module M et conditionnées sur les chaînes sachets 15/18/20	
Données d'entrée du projet		Hors scope	
- Données des APR - Données de fabrication - Données de conditionnement - Données issues d'études DPI		- Amélioration du confinement du process de de préparation et de pulvérisation de la solution asol - Amélioration du process de nettoyage de la station de préparation et de pulvérisation. Ces 2 points font partie d'un projet Minor séparé.	
Performances attendues / Livrables		Considérations / Approches	
Suite à la mise en place de la spécification à +/-5% : - Dosage en PA1 recentré sur la théorie avec un Ppk ≥ 1.33 - Pas d'OOS sur le dosage en PA1 - Méthode analytique du dosage en PA1 robuste et validée		- Impact du changement de la station de pulvérisation (projet minor) sur le process/fonctions de la pulvérisation. - Alimenter le cahier des charges de la station de pulvérisation sur les paramètres de la pulvérisation - Hétérogénéité observée sur les formules M1/ M2/ M3 lors d'analyse exceptionnelle 10 points sur PSO - Reformulation M3 - Utilisation de la méthode DMAIC	
Durée		Budget alloué	
De Novembre 2012 à Juin 2014		XX K€ + XX K€ lots essai+industrialisation?	
		Risques identifiés / Points de vigilance	
		- Taille des campagnes à au module M prendre en compte dans le cadre des modifications recettes/paramètres du process de fabrication - Evolution du process de pulvérisation à venir dans le cadre du projet minor Cleaning Process Optimization - Possibles questions de l'ANSM lors des prochains dépôts avec injonction ou mise en demeure d'appliquer les +/-5%	

Composition Equipe Projet

Sponsor	Responsable de Projet
Ph.D	C.D
Membres permanents	Membres Ad 'hoc
- DPI : S.B - AQProd :D.E - BU : N.O - AQ Règlementaire: C.S - AQ DEQ: S.S - CQ: V.C	- AQ Système: X.G - MOP : E.R - Supply Chain: E.V - Validation/QT : L. C - BU Cond : F.L

Annexe 6 : SIPOC du projet Lean Six Sigma réduction variabilité dosage PA1

SIPOC						
Projet: Process Robustness Module M					ref:sipoc-6sigma	
		Process		Customers/clients		
Suppliers fournisseurs	Input entrée	Requirements Besoins	description	Outputs	Requirements Besoins	description
6	5	7	1	2	4	3
LI/Fournisseur	MP	conformes aux spécifications	MP	rapport de lot	traçabilité des paramètres critiques	AQ
MI	EP/Air pharma / Electricités	conformes aux spécifications/utilisation équipement		dossier de lot	traçabilité des paramètres critiques	AQ
Fabrication/MOP/Fournisseur	Equipements de fabrication	qualifiés, sous contrôle MOP et métrologie (ensemble des équipements sous contrôle métró???)	Process de fabrication (recette; pesées; imprégnation; séchage; refroidissement ; transfert flobin; mélange)	poudre en flobin	conforme aux spécifications(absence de contaminant, d'agréats, LOD)	conditionnement
Fab/MOP	Personnel de fabrication et MOP	Formé et habilité		contrôles LOD	conforme à la spécification sur MB < 0,20% et MF0,40% +specPARA25	AQ
Fabrication/MOP/Fournisseur	Procédures	applicables et appliquées		données Spirale	analyse des arrêts	fabrication
MI	CTA	hygrométrie; Température et pression conformes aux spécif		données Maximo	analyse intervention	MOP/PROD
PROD	Dossier de lot	en vigueur / AMM		cadences	respect des cadences budget	fabrication
PROD	Recette de fabrication	Validée AQ		perte MP	performance financière (budget)	fabrication
				encrassement	restent fonctionnels	fabrication
			PSO	rendement	Conforme aux paramètres dossiers	AQ
Fabrication	PSO	contrôle LOD conforme et durée de stockage conforme	conditionnement	PF	produit de qualité	patient
LI/Fournisseur	AC	conformes aux spéc		dossier de lot	traçabilité des paramètres critiques	AQ
Fabrication	dossier de lot PSO	conforme		analyses CQ libératoires	conformes à l'AMM	AQ
Conditionnement /Mop/	Equipements	qualifiés, sous contrôle métrologie et MOP		prélèvements	conforme au plan de prélèvement	CQ
Cond/MOP	Personnel de Conditionnement et MOP	Formé et habilité		contrôle en cours	conforme aux dossiers de spécificités	AQ/PROD
Conditionnement	Procédures	applicables et appliquées		données Spirale	analyse des arrêts	conditionnement
MI	CTA	hygrométrie; Température et pression conformes aux spécif		données Maximo	analyse intervention	MOP/PROD
conditionnement	fiches de réglages	en vigueur , appliquées	PF	cadences	respect des cadences budget	conditionnement
				perte MP	performance financière (budget)	conditionnement
				rendement/réconciliation	conforme aux paramètres dossier	AQ

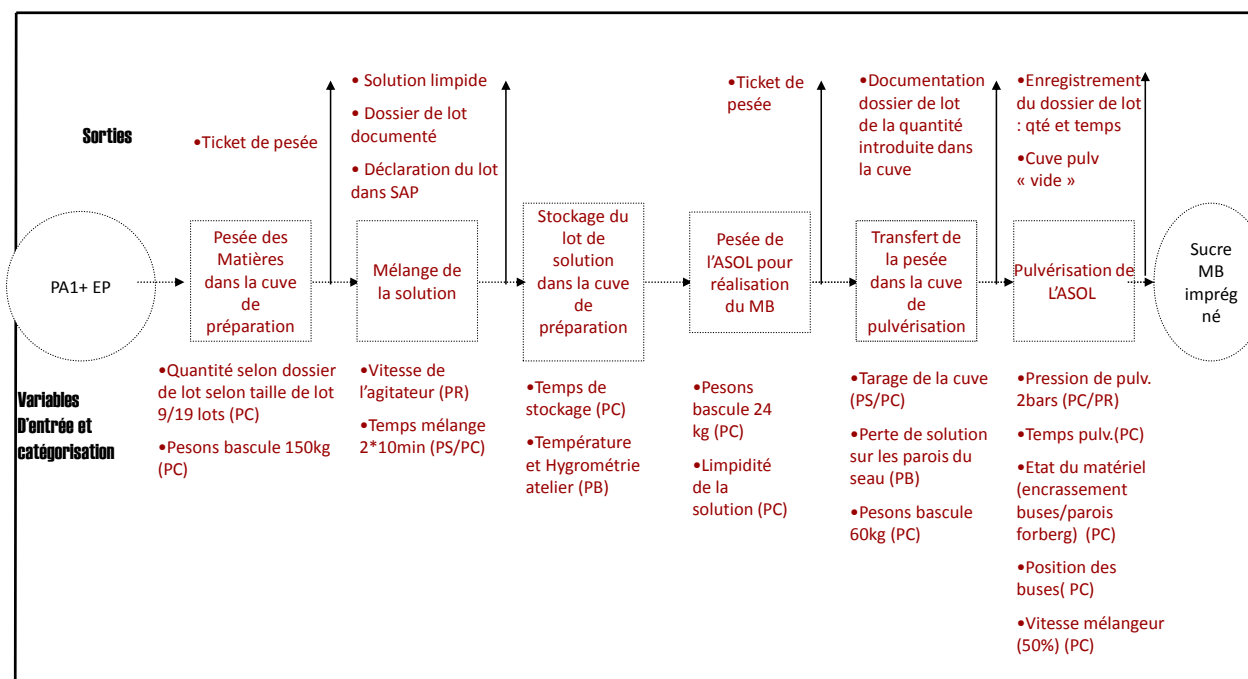
Annexe 7 : Cartographie du process de fabrication module M

[illegible]

Annexe 8 : Cartographie du process de préparation/pulvérisation ASOL

Cartographie du processus

Nom du processus : Pulvérisation de l'ASOL



Annexe 9 : La charte Projet pour le projet comprimés ébréchés

Lean Sigma only	Initiative Leadership		Key Stakeholders		Impact Estimation	
	Initiative Name	Influence des paramètres de granulation et compression sur l'aspect visuel des comprimés d' A	Name	Department/Role	Recurring Run Rate Savings (\$M)	TBD
	Initiative Sponsor	Ph.D	PR.D	QA	One-Time Implementation Costs (\$M)	Pour expertise, sous lots d'essai, prvt de MP
	Initiative Manager	A.S	E.R	BU GA1	Net Headcount Reduction/Avoidance (FTE)	TBD
	Initiative Finance Lead	F.Q	X	DPI	Implementation Duration (months)	6
	Deployment Lead	C.C			Proposed Launch Year	2011
	Project Coach	M.F			Team Size	TBD
	Process Owner	A.S			Other	

Initiative Description	Roadmap Description		Core Project Team			
	les opérations de mise en tubes de l'A sur Ch4 génèrent des défauts d'aspects (comprimés ébréchés, comprimés cassés,...). Ce qui entraîne des réclamations clients (jusqu'à rappel de lot, arrêt de distribution, arrêt de commercialisation sur certains marchés). Réduction des défauts d'aspect liés à l'opération de mise en tubes.		Team Member	Business Area	Team Member	Business Area
			A.S	GA1 Business Unit	P.J	EHS (Ad Hoc)
			E.R	GA1 Business Unit (Ad Hoc)	DE	Quality (Ad Hoc)
			AE MOP D.L	GA1 Business Unit (Ad Hoc)	Comprimeurs	GA1 Business Unit (Ad Hoc)
			AE fab MB	GA1 Business Unit	S.B	DPI
			Coordo Cond	GA1 Business Unit	C.C	Réclamation
			MG	GA1 MOP (Ad Hoc)	SB	DPI
			Interdependencies, Risks, Change Management Issues To Be Managed			
	Initiative Scope	Granulation sur process Module 2, et compression sur presses chaîne 4 Produit A Point de départ : MP, granulation module 2 point d'arrivée : sortie presses chaîne 4	Interdependencies	Division		Dependency
projet CI "Amélioration de l'aspect visuel des comprimés" sur A						
Risk				Mitigation		
Goals / Success Criteria	Définir les paramètres critiques de granulation et de compression afin de diminuer le nombre de défauts d'aspect	Risks	pas d'étude d'impact post "Mise en tube" (fin du conditionnement, transfert, distribution)			
			Issue		Mitigation	
			Reste à évaluer: change control à initier suivant modification de process		changement de paramètres de conduite de la PAC (norme interne)	
Financial Assumptions	N/A	Change Management Issues				
			BMS Corporate Policies Impacted			
Processes impacted	Granulation Compression Conditionnement	Other issues	Etude en parallèle par le DPI, pour nouvelle formulation A sur process tour, base mélange de base A.			

Annexe 10 : Cartographie de processus du conditionnement en tubes

[illegible]

Matrices remplies avec la quantité de poudre dosée		Comprimé pré-formé dans la matrice		Comprimé d'épaisseur et de dureté conforme		Caractéristiques des comprimés (épaisseur, durée, friabilité, LOD, ...)	
Dosage		Pre-compression - éjection de l'air de la poudre		Compression		Ejection	
XL400	XL800 D	XL400	XL800 D	XL400	XL800 D	XL400	XL800 D
XL800 G	XL800 G	XL800 G	XL800 G	XL800 G	XL800 G	XL800 G	XL800 G
• Poudre : (PC) - Granulométrie - Homogénéité de mélange - Écroulement - Humidité - Densité		• Poudre : (PC) - Comprimabilité - Densité		• Poudre : (PC) - Comprimabilité - Densité		• Comprimés : - Dureté - Absence de collage	
• Poignons inférieurs : (PC, PB) - Position : point le « bas » - Lubrification - État d'usure - Forme du poinçon	• Poignons inférieurs : (PC, PB) - Position : point le « bas » - Lubrification - État d'usure - Forme du poinçon	• Poignons inférieurs et supérieurs : (PC, PR) - Position de pré-compression (PR, PC) - Lubrification - État d'usure • Matrices : (PB, PC) - Forme (conique ou non) • Galles de pré-compression supérieure et inférieure (PR, PC) • 1. moteur : (PR, PC) - Réglage hauteur chambre - Réglage écartement des poignons	• Poignons inférieurs et supérieurs : (PC, PR) - Position de pré-compression (PR, PC) - Lubrification - État d'usure • Matrices : (PB, PC) - Forme (conique ou non) • Galles de pré-compression supérieure et inférieure (PR, PC) • 1. moteur : (PR, PC) - Réglage hauteur chambre - Réglage écartement des poignons	• Poignons inférieurs et supérieurs : (PR, PC) - Hauteur de la tranche (PC) - Lubrification - État d'usure • Matrices : (PB, PC) • Galles de compression supérieure et inférieure (PR, PC) • 1. moteur : (PR, PC) - Réglage hauteur chambre - Réglage écartement des poignons	• Poignons inférieurs et supérieurs : (PR, PC) - Hauteur de la tranche (PC) - Lubrification - État d'usure • Matrices : (PB, PC) • Galles de compression supérieure et inférieure (PR, PC) • 1. moteur : (PR, PC) - Réglage hauteur chambre - Réglage écartement des poignons	• Matrices : (PB, PC) • Rampe d'éjection (PR, PC) • Dog d'éjection (PR, PC) - Angle • Goutte d'éjection (PB) - Air comprimé : éjection des rebus et des contrôles • Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression	• Matrices : (PB, PC) • Rampe d'éjection (PR, PC) • Dog d'éjection (PR, PC) - Angle • Goutte d'éjection (PB) - Air comprimé : éjection des rebus et des contrôles • Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression
• Secteur de dosage : (PR, PC) - Moteur et axe de déplacement - Hauteur (PR)	• Secteur de dosage : (PR, PC) - Moteur et axe de déplacement - Hauteur (PR)	• Vitesse de la boudelle : (PR, PC) • Moteur + axes de déplacement (PR, PC) • Automate : réglage de la masse (hauteur du poinçon int) (PR, PC) • Dog d'arasage du sabot (PB) • Vitesse de la boudelle (PR, PC)	• Vitesse de la boudelle : (PR, PC) • Moteur + axes de déplacement (PR, PC) • Automate : réglage de la masse (hauteur du poinçon int) (PR, PC) • Dog d'arasage du sabot (PB) • Vitesse de la boudelle (PR, PC)	• Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression	• Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression	• Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression	• Conditions atmosphériques : (PB) - Température - Humidité - Pression

Annexe 11 : Protocole du banc de chute

	<u>DATE :</u> 26/02/2013
<u>AUTEUR :</u> M A	<u>PROJET :</u> CI comprimés ébréchés
<u>SERVICE :</u> Fabrication	<u>PRODUIT :</u> A
<u>TITRE :</u> Amélioration Continue comprimés ébréchés – Essais de production à 5.5mm d'épaisseur	
<u>RESUME :</u> Mise en place d'un essai de production des comprimés d'A à une épaisseur de 5.5mm. Des tests de contrôle seront réalisés au fur et à mesure de la production pour suivre les caractéristiques des produits. Notamment le test du banc de chute qui permettra d'identifier une amélioration ou non du nombre d'ébréchés par rapport aux essais précédents réalisés.	
<u>LISTE DE DISTRIBUTION :</u> A S – M – H D – M G – C G – S B	

I Objectif

Dans le cadre de la problématique d'amélioration continue sur les comprimés ébréchés de la formule A, différents tests ont été réalisés afin de trouver les conditions qui pourront réduire ce problème.

Une des hypothèses qui expliquerait ce nombre de comprimés ébréchés important serait le nombre de chute qu'ils subissent sur la chaîne de conditionnement. Ainsi pour rendre les comprimés plus résistants des essais sont réalisés sur les paramètres de compression. Pour pouvoir caractériser le paramètre « chute », un nouveau test appelé « banc de chute » a été mis en place.

Les études précédentes faites sur le banc de chute nous ont montré que les comprimés d'épaisseur 5.5mm présentent un nombre d'ébréchés plus important que les comprimés d'épaisseur 5.4mm. Nous avons donc modifié l'épaisseur de nos comprimés en compression afin de diminuer le nombre d'ébréchés.

C'est pour vérifier ce résultat que nous réaliserons l'étude suivante lors des campagnes de production d'A.

Description matériel

Matériel de compression

Machine	Format Equipement
KORSCH XL400	Ø 23 mm
KORSCH XL800 D et G	Ø 23 mm

Matériel de test

Epaisseur : Pieds à coulisse

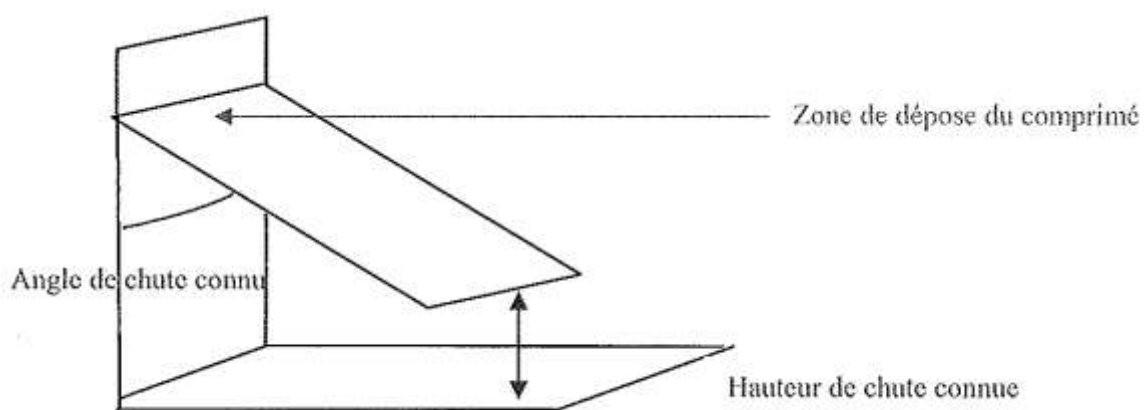
Masse : Balance

Dureté : Duromètre

Friabilité : Balance et Friabilimètre

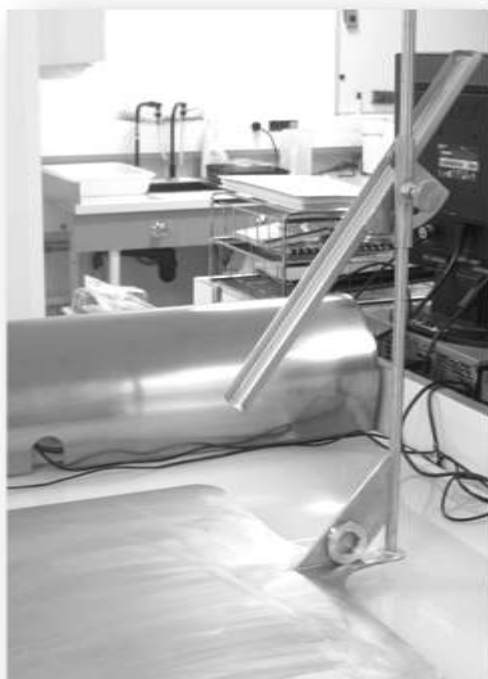
NB : les résultats de masse, dureté et friabilité seront enregistrés sous Pharma XXI.

BANC DE CHUTE

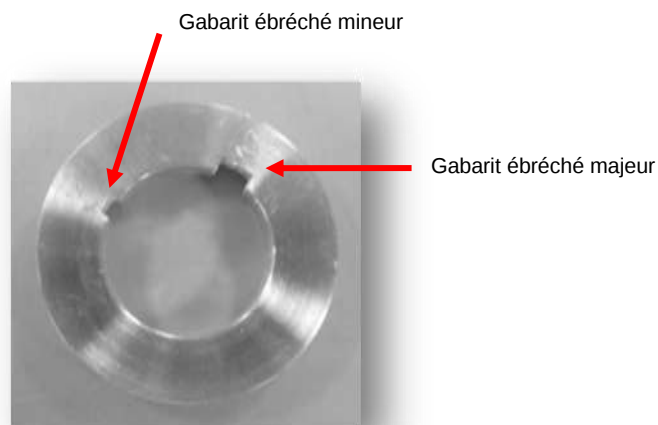


Angle de chute : 36°

Hauteur de chute : 5,5cm



← Dépose du comprimé



Gabarit ébréché mineur

Gabarit ébréché majeur

DESCRIPTION DES ESSAIS

1. Rappel des tests de contrôle à réaliser

A chaque début de lot

Test	Nombre de comprimés nécessaires
Epaisseur	10
Masse	20
Dureté	10
Friabilité	10
Banc de chute	35

NB : Tests à réaliser à 60kN sur tous les lots sur la XL400 et sur 3lots définis sur la XL800.

En milieu de lot

Test	Nombre de comprimés nécessaires
Epaisseur	10

Masse	20
Dureté	10
Friabilité	10
Banc de chute	35

NB : Tests à réaliser à 50kN sur tous les lots sur la XL400 et sur les mêmes 3lots définis de la XL800.

Tests de routine

Test	Nombre de comprimés nécessaires	Fréquence
Dureté	5	Toutes les 30minutes
Friabilité	10	Toutes les 30minutes
Désagrégation	6	Début, milieu et fin de lot

NB : Tests à réaliser sur une seule sortie

2. Protocole des tests de contrôle

En présence ou non d'une personne faisant parti du groupe de travail CI comprimés ébréchés, le compresseur réglera à chaque début de lot la compression de la poudre d'A sur la XL400, pour tous les lots, et la XL800, sur 3 lots définis au préalable, aux conditions suivantes :

Fc	60 kN
Fpc	10 kN

Une fois les paramètres définis, une poche d'environ 100 comprimés sera prélevée à la sortie de presse : XL400, pour tous les lots, et aux sorties XL800 Droite et XL800 Gauche, pour les 3 lots définis. Ces comprimés serviront à réaliser tous les tests de contrôle de début de lot (voir 3.2). Le surplus de production à 60kN sera jeté.

Une fois que les prélèvements à 60kN sont faits, la compression sera continuée dans les conditions normales de compression soit avec une force de compression aux alentours de 50kN, et les comprimés fabriqués seront alors conditionnés.

A chaque milieu de lot, dans ces conditions de compression « normales » une poche d'environ 100 comprimés sera prélevée à la sortie de presse XL400 pour tous les lots, et aux sorties de presse XI800 D et G, pour les 3 lots définis, également pour réaliser les tests de contrôle.

De plus, toutes les 30 minutes un prélèvement d'environ 20 comprimés devra être fait pour suivre la dureté et la friabilité des comprimés le long du process.

3. Protocole de test du banc de chute

Pour un souci de répétabilité, nous gardons le même angle (36°) et la même hauteur de chute (5,5cm) que pour les essais précédents.

Pour réaliser ce test nous avons besoin de 35 comprimés issus d'un même lot, prélevés d'une des sorties de la presse à comprimer.

Indiquer le numéro de lot

Qualifier l'aspect des comprimés.

Noter le nom du fournisseur de Bicarbonate de Sodium

Prendre un comprimé et le placer de manière à voir la barre de sécabilité.

Le maintenir en haut de la rampe du banc de chute à l'aide d'une pression de l'index puis le lâcher sans donner de vitesse.

Laisser glisser ce comprimé le long du banc de chute et le laisser tomber sur la surface.

Constater l'aspect du comprimé après la chute à l'aide du gabarit. (Intact, ébréché mineur, ébréché majeur).

Réitérer cette action avec le même comprimé pour arriver à un total de 10 chutes.

Remplir le tableau Excel mis en **Annexe** de la manière suivante.

Indiquer le nombre de chutes nécessaires à l'apparition du premier ébréché mineur dans la colonne qui lui est réservé. On ne signale que l'apparition du premier ébréché mineur. On ne tient pas compte des suivants. Si aucun ébréché mineur apparaît au bout des 10 chutes, on note 11 dans la colonne des ébréchés mineurs.

Indiquer le nombre de chutes nécessaires à l'apparition du premier ébréché majeur. Le test s'arrête alors. Si aucun ébréché majeur apparaît au bout des 10 chutes, on note 11 dans la colonne des ébréchés majeurs.

Si un ébréché majeur apparaît avant un ébréché mineur, noter le nombre de chutes nécessaires à son apparition dans la colonne ébréchés majeurs et noter 11 dans la colonne réservée aux ébréchés mineurs.

Si aucun ébréché n'apparaît, noter 11 dans chacune des colonnes.

La pondération est calculée automatiquement grâce à la formule suivante :

$$Pondération = \frac{11 - E_{min}}{4} + \frac{11 - E_{maj}}{1,5}$$

La moyenne des pondérations est également calculée automatiquement à partir des 35 valeurs obtenues.

V Annexe

Tableau des pondérations

	Lot n° Fournisseur			Lot n° Fournisseur			Lot n° Fournisseur		
Epaisseur	5,4 mm			5,5 mm			5,4 mm		
Aspect									
CPS	E _{min}	E _{maj}	Pondération	E _{min}	E _{maj}	Pondération	E _{min}	E _{maj}	Pondération
1			10,8			10,8			10,8
2			10,8			10,8			10,8
3			10,8			10,8			10,8
4			10,8			10,8			10,8
5			10,8			10,8			10,8
6			10,8			10,8			10,8
7			10,8			10,8			10,8
8			10,8			10,8			10,8
9			10,8			10,8			10,8
10			10,8			10,8			10,8
11			10,8			10,8			10,8
12			10,8			10,8			10,8
13			10,8			10,8			10,8
14			10,8			10,8			10,8
15			10,8			10,8			10,8
...			10,8			10,8			10,8
22			10,8			10,8			10,8
23			10,8			10,8			10,8
24			10,8			10,8			10,8
25			10,8			10,8			10,8
26			10,8			10,8			10,8
27			10,8			10,8			10,8
28			10,8			10,8			10,8
29			10,8			10,8			10,8
30			10,8			10,8			10,8
31			10,8			10,8			10,8
32			10,8			10,8			10,8
33			10,8			10,8			10,8
34			10,8			10,8			10,8
35			10,8			10,8			10,8
Moyenne			10,8			10,8			10,8

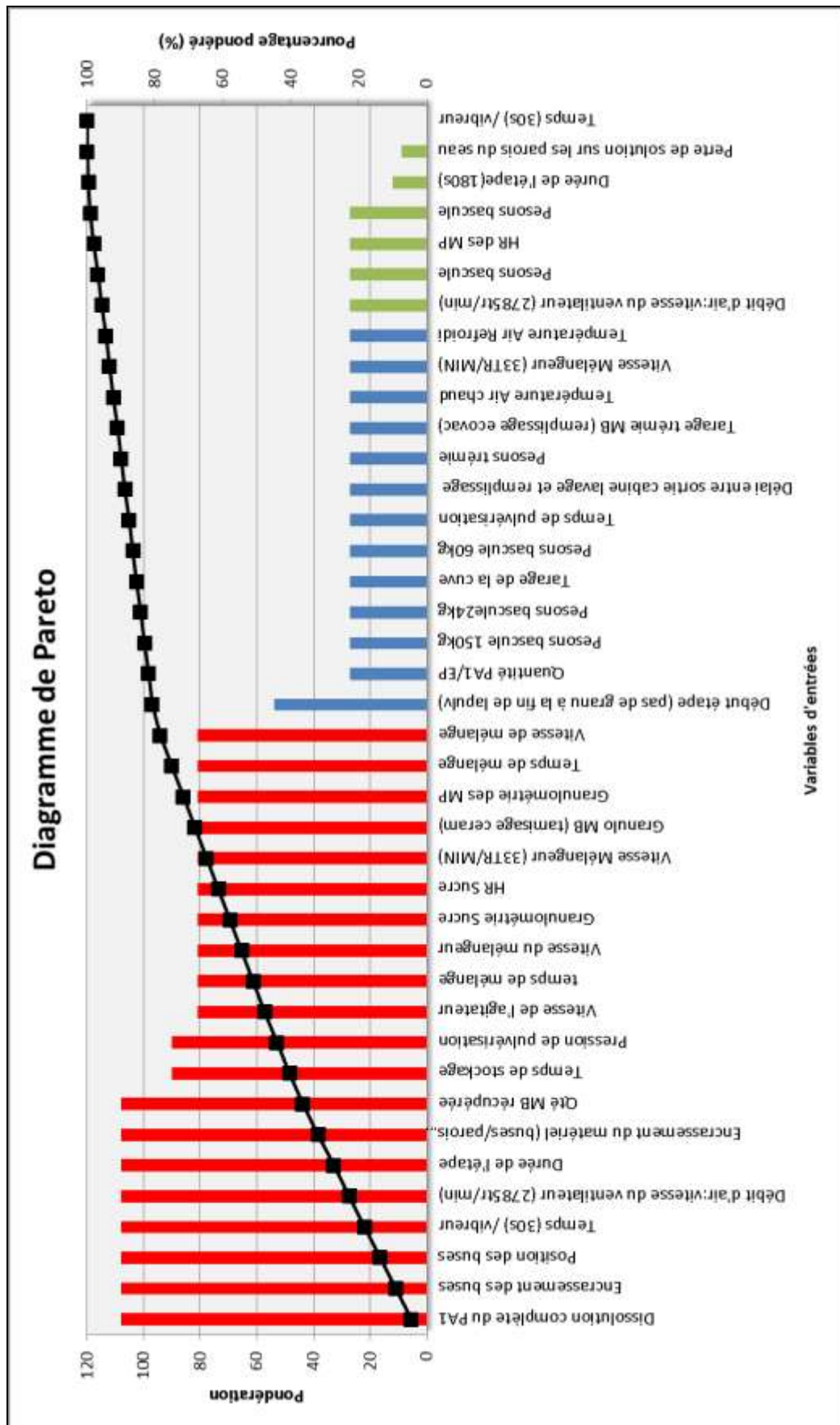
Annexe 12 : Matrice C&E du projet réduction variabilité dosage PA1

				Dosage en PA1 à la théorie	Homogénéité Dosage PA1	SORTIES DU PROCESSUS	Commentaires
				10	10	====<Importance de 1 à 10	
Etapes du processus	Variables	Classif.		Corrélations entre entrées et sorties		Total	
				Echelle: 0=aucune; 1=basse;3=modérée;9=forte			
Pesées des MP	Quantité PA1/EP	PC	PS	9	0	90	
	Pesons bascule 150kg	PC	PS	9	0	90	
Mélange de la solution	Vitesse de l'agitateur	PC	PR	0	9	90	
	temps de mélange	PC	PS	0	9	90	
Stockage de la solution avant utilisation	Temps de stockage						
		PC	PS	3	9	120	validé à 6jr;question validation haut milieu bas de la cuve??
Pesée de l'asol pour MB	Pesons bascule 24kg	PC	PS	9	0	90	
	Dissolution complète du PA1 (Limpidité de la solution)	PC	PB	9	9	180	revoir données de validation
Transfert de la pesée dans la cuve de pulv	Tarage de la cuve	PC	PS	9	0	90	
	Perte de solution sur les parois du seau	PC	PB	3	0	30	peu de variabilité
	Pesons bascule 60kg	PC	PS	9	0	90	
Pulvérisation de l'asol	Pression de pulvérisation	PC	PR	3	9	120	
	Temps de pulvérisation						
		PC	PS	9	0	90	automatisé à 180s max. si la solution est pulvérisé avant les 180s, il y a une phase de soufflage.Impact de cette phase de soufflage??
	Encrasement des buses	PC	PB	9	9	180	crôte MB analysé: surdosage en PA1 à confirmer
	Position des buses	PC	PR	9	9	180	cf étude DPI
	Vitesse du mélangeur	PC	PS	0	9	90	A mesurer?
Mise à disposition Flobin vide	Délai entre sortie cabine lavage et remplissage	PC	PB	0	3	30	
Remplissage Trémies en Sucre	Granulométrie Sucre	PC	PB	0	9	90	collecte données granulo laser CQ
	HR Sucre	PC	PB	0	9	90	collecte données LOD CQ
Mélange à vide/Décroustage	Temps (30s) /vibreux						
		PC	PS	9	9	180	n=1 cuve vide; n=2,3,...,x cuve contient "MB gratté" et récupéré sur lot n+1
ENCRASSEMENT		PC	PS			0	
Transfert Sucre MB ds forberg	Pesons trémie	PC	PS	9	0	90	
	Tarage trémie MB (remplissage ecovac)	PC	PR	9	0	90	
Séchage MB	Vitesse Mélangeur (33TR/MIN)	PC	PS	0	9	90	
	Température Air chaud	PC	PS	0	3	30	
	Débit d'air:vitesse du ventilateur (2785tr/min)	PC	PS	9	9	180	
	Début étape (pas de granu à la fin de lapulv)	PC	PS	9	3	120	
	Durée de l'étape	PC	PS	9	9	180	
	Encrasement du matériel (bu	PC	PB	9	9	180	
Refroidissement MB	Vitesse Mélangeur (33TR/MIN)	PC	PS	0	3	30	
	Température Air Refroidi	PC	PB	0	3	30	
	Durée de l'étape(180s)	PC	PS	1	1	20	
	Débit d'air:vitesse du ventilateur (2785tr/min)	PC	PS	0	3	30	
Transfert MB ds flobin	Pesons bascule	PC	PS	9	0	90	
	Granulo MB (tamisage ceram)	PC	PS	0	9	90	
Grattage forberg	Qté MB récupérée	PC	PB	9	9	180	teneur PA1 de la qté grattée
Pesées MF	Granulométrie des MP	PC	PB	0	9	90	
	HR des MP	PC	PB	9	0	90	
	Pesons bascule	PC	PS	9	0	90	
Mélange MF	Temps de mélange	PC	PS	0	9	90	
	Vitesse de mélange	PC	PS	0	9	90	

Annexe 13 : Tableau de cotation de la matrice C&E du projet réduction variabilité dosage PA1

Etapes du processus	Variables	SORTIES DU PROCESSUS	POURCENTAGE CUMULE	
Pesée de l'asol pour MB	Dissolution complète du PA1	108	4,57	Classe A
Pulvérisation de l'asol	Encrassement des buses	108	9,15	
Pulvérisation de l'asol	Position des buses	108	13,72	
Mélange à vide/Décroustage	Temps (30s) /vibreux	108	18,30	
Séchage MB	Débit d'air:vitesse du ventilateur (2785tr/min)	108	22,87	
Séchage MB	Durée de l'étape	108	27,45	
Séchage MB	Encrassement du matériel (buses/parois cuve mobile et caisson filtre)	108	32,02	
Grattage forberg	Qté MB récupérée	108	36,59	
Stockage de la solution avant utilisation	Temps de stockage	90	40,41	
Pulvérisation de l'asol	Pression de pulvérisation	90	44,22	
Mélange de la solution	Vitesse de l'agitateur	81	47,65	
Mélange de la solution	temps de mélange	81	51,08	
Pulvérisation de l'asol	Vitesse du mélangeur	81	54,51	
Remplissage Trémies en Sucre	Granulométrie Sucre	81	57,94	
Remplissage Trémies en Sucre	HR Sucre	81	61,37	
Séchage MB	Vitesse Mélangeur (33TR/MIN)	81	64,80	
Transfert MB ds flobin	Granulo MB (tamisage ceram)	81	68,23	Classe B
Pesées MF	Granulométrie des MP	81	71,66	
Mélange MF	Temps de mélange	81	75,10	
Mélange MF	Vitesse de mélange	81	78,53	
Séchage MB	Début étape (pas de granu à la	54	80,81	
Pesées des MP	Quantité PA1/EP	27	81,96	
Pesées des MP	Pesons bascule 150kg	27	83,10	
Pesée de l'asol pour MB	Pesons bascule 24kg	27	84,24	
Transfert de la pesée dans la cuve de pulv	Tarage de la cuve	27	85,39	
Transfert de la pesée dans la cuve de pulv	Pesons bascule 60kg	27	86,53	
Pulvérisation de l'asol	Temps de pulvérisation	27	87,67	
Mise à disposition Flobin vide	Délai entre sortie cabine lavage et remplissage	27	88,82	
Transfert Sucre MB ds forberg	Pesons trémie	27	89,96	Classe C
Transfert Sucre MB ds forberg	Tarage trémie MB (remplissage ecovac)	27	91,11	
Séchage MB	Température Air chaud	27	92,25	
Refroidissement MB	Vitesse Mélangeur (33TR/MIN)	27	93,39	
Refroidissement MB	Température Air Refroidi	27	94,54	
Refroidissement MB	Débit d'air:vitesse du ventilateur (2785tr/min)	27	95,68	
Transfert MB ds flobin	Pesons bascule	27	96,82	
Pesées MF	HR des MP	27	97,97	
Pesées MF	Pesons bascule	27	99,11	
Refroidissement MB	Durée de l'étape(180s)	12	99,62	
Transfert de la pesée dans la cuve de pulv	Perte de solution sur les parois du seau	9	100,00	133
ENCRASSEMENT	Temps (30s) /vibreux	0	100,00	

Annexe 14 : Diagramme de Pareto projet réduction variabilité dosage PA1



Annexe 15 : AMDEC projet comprimés ébréchés

		Process :		Détection		Gravité		Fréquence		Criticité					
Equipement	Equipement	ETAPE	Mode de Défaillance		Effet de la défaillance (Sur l'étape ou sur le process complet)		Causes du Mode (Connues et vérifiées) Quelle est la cause directe du mode de défaillance ?		Contrôles courants Quels contrôles existent pour détecter le mode de défaillance ?		Cause première A choisir dans les 6 M (Matière, Milieu, Moyen, Man d'Œuvre, Méthode, Mesure)	Actions Potentielles pour améliorer la Criticité (Identifier les actions qui amélioreront le niveau de risque et accepter la plus efficace)			
Position du doigt d'éjection	PAC	Ejecter le comprimé de la PAC	mauvais accompagnement des comprimés en sortie PAC	2	choc comprimé / doigt d'éjection	3	mauvais réglage	1		6			déclai action		
Angle et géométrie de la descente vers trémie			comprimés accéléré dans la descente	2	comprimés ébréchés par la chute et la vitesse	4	trop forte inclinaison , variabilité comprimé	5	pas de contrôle	40		définition d'une déclinaison optimale (30°) et modification des descentes	prendre en compte modification descentes	définition géométrie S22 Biron + Fabien	pris en compte par projet Transfert Presses
Hauteur de chute des cps entre sortie descentes et niveau ds trémie			Chute de comprimés les uns sur les autres	2	création de comprimés ébréchés ou cassés	5	conception trémie	5		50		abaisssement de la hauteur du tapis principal; modification de la trémie en diminuant la profondeur (réserve minimale)	prendre en compte modification trémiés	définition géométrie S22 Biron + Fabien	pris en compte par projet Transfert Presses
			blocage de comprimés dans les glissières	2	Remplissage des tubes mais avec des cps ébréchés	4	Décoincement manuel par l'opératrice des comprimés bloqués dans les glissières	4	Pas de contrôle	32		méthodologie à mettre en place pour décoincer les comprimés sans les ébrécher	Méthodologie à déterminer	Fabien S30	
Détecteur de métal (surface et hauteur/ouverture/géométrie)	Détecteur	Contrôler l'absence de métal dans les	contrainte sur le flux de comprimés	2	Chocs entre comprimés + chocs sur la bouche du détecteur	3	détecteur non adapté au flux de comprimé.	5		30		Installation de détecteurs sur descentes	1 détecteur /par descente	positionnement sur la configuration à adopter : S20 Philippe LAJUGIE + alain DAGIELX	
Positionnement Tapis	Tapis	Transférer les comprimés	Flux discontinu	2	chocs entre comprimés	3	positionnement 90° entre les tapis	5		30		suppression du positionnement 90°	positionnement XL800 : voir possibilité de pivoter la PAC -1ère sortie : directe sur tapis principale avec détecteur ch11 -2ème sortie : nouveau tapis +détecteur à plat XL400 : récupération Tapis sortie XL800 2 descentes PAC à refaire	positionnement sur la configuration à adopter : S20 Philippe LAJUGIE + alain DAGIELX	- rallongement du tapis / proposé non pris en compte par projet transfert - Rotation de la presse non pris en compte - 2 descentes PAC à refaire : non pris en compte - Modification de tapis pour la sortie externe PAC XL800 non pris en compte
Largeur de la bande (tapis 2 et 4)		Transférer les comprimés	Accumulation de comprimés sur les bandes	2	chocs entre comprimés	3	largeur de la bande	5		30		gérer les flux par descentes en distribuant sur le nouveau tapis principal	distribution de chaque descente sur le tapis principale (globalement 1/3 équivalent)	positionnement sur la configuration à adopter : S20 Philippe LAJUGIE + alain DAGIELX	
Positionnement Bande		Transférer les comprimés	zone de rétention hors bande	2	comprimés érodés ébréché	1	guides mal placés, guides non adaptés	5		10					
Positionnement Tapis		Transférer les comprimés	mauvais positionnement des tapis	2	perturbations des flux :comprimés ébréchés cassées.	3	pas de mise en référence des tapis.	2		12					
Vitesse des tapis (hors 4)		Transférer les comprimés								0					
Guide capot pour recentrer cps (présence, matière, géométrie et état)		Transférer les comprimés	zone de rétention sur bande	2	comprimés érodés ébréché	1	comprimés sur tranche suite à transfert (sans déversoir)	5		10					
Hauteur de chute		Transférer les comprimés	pas d'accompagnement et continu	2	chocs entre comprimés	3	pas d'accompagnement entre les tapis / descentes non adaptées	5		30		mise en place de toboggans	2toboggans suppression 5 chutes sans toboggan		

		Process :		Défaillance		Gravité		Fréquence		Criticité					
Equipement	Equipement	ETAPE	Mode de Défaillance		Effet de la défaillance (Sur l'étape ou sur le process complet)		Causes du Mode (Connues et vérifiées) Quelle est la cause directe du mode de défaillance ?		Contrôles courants Quels contrôles existent pour détecter le mode de défaillance ?		Cause première A choisir dans les 6 M (Matière, Milieu, Moyen, Main d'Œuvre, Méthode, Mesure)	Actions Potentielles pour améliorer la Criticité (Identifier les actions qui amélioreront le niveau de risque et accepter la plus efficace)			
Position du doigt d'éjection	PAC	Rectifier le comprimé de la PAC	mauvais accompagnement des comprimés en sortie PAC	2	choc comprimé / doigt d'éjection	3	mauvais réglage	1		6				déclai action	
Position du capot tapis 1		Transférer les comprimés								0					
Déversoir du tapis 4 : Géométrie		Transférer les comprimés	2 flux de comprimés se rencontrent	2	chocs sur comprimés	4	mauvaise conception de l'entrée Tapis à godet	5		40		suppression du déversoir	suppression du déversoir		
Fixation des Capots		Transférer les comprimés	retention sur bande	2	primés érodés, ébréchés	1	capots non adaptés pour la fonction de guide.	5		10					
Vitesse et géométrie Tapis		Transférer les comprimés								0					
"Déversoir" (amortisseur de cps) sortie 7 (matière, géométrie et état)	Tapis 7	Transférer les comprimés tapis 7	Accumulation de cps dans le déversoir	2	Chocs entre comprimés	4	conception du transfert par godet + effet entonnoir	5		40		suppression du tapis à godet	suppression du tapis à godet		
Vitesse du tapis 4	Tapis 4	transférer les comprimés+ Contrôler l'absence de métal dans les comprimés	Accumulation de cps en début Tapis	2	Chocs entre comprimés	3	vitesse trop basse	5		30		suppression des zones d'accumulation et gérer les flux par descentes	distribution de chaque descente sur le tapis principale (globalement 1/3 équivalent)		
Géométrie du système de recentrage comprimé		Transférer les comprimés tapis 8	Accumulation des comprimés dans le "X"	2	Chocs entre comprimés	4	conception du "X" - transfert tapis 7 vers 8	5		40		suppression du X par suppression du tapis à godets.	suppression du X par suppression du tapis à godets. Remplacement par tapis principal		
Positionnement du système de recentrage comprimé	Tapis 8		Mauvaise répartition des comprimés sur le tapis	2	Mauvaise alimentation des machines -> augmentation des	2	conception du "X"	5		20					
Positionnement de la porte de l'alignage	système d'alignage	Diriger les comprimés	blocage de comprimés	5	comprimés qui continuent leur transfert mais dégradés après coincement	1	porte mal ajustée (espace entre bande et porte) longueur et poids de la porte, un seul point de rotation.	3		15					
										0					
déplacement de l'alignage			mauvaise calibration du flux des comprimés	2	atteinte des niveaux limites des niveaux haut/ bas de la trémie	2	trop de déplacement de l'alignage	5		20					
Angle et géométrie de la descente vers trémie	descentes	Faire descendre les comprimés dans les	comprimés arrêtés dans la descente/	2	les comprimés sont ébréchés par les comprimés suivants	1	trop faible inclinaison , variable comprimé	2	pas de contrôle	4					
			comprimés arrêtés dans la descente/	2	les comprimés sont ébréchés par les comprimés suivants	1	Inversion du flux par rapport au tapis (entonnoirs sous le tapis ou d e l'autre coté du tapis	2		4					
Hauteur entre tapis et trémies		Stocker les comprimés								0					
Gestion de remplissage de la trémie (niveau max.)	trémies		volume de comprimés trop bas dans la trémie	2	création de comprimés ébréchés ou cassés par choc sur la paroi de la trémie	5	Absence de niveau Mini , mauvais positionnement ou défaillance de la cellule mini	4	Contrôles visuels des opératrices ou cellule mini	40	Absence de niveau Mini ou défaillance de la cellule mini	Mettre un niveau mini sur les trémies	mise en place d'un niveau mini		reste en interne
Géométrie de la trémie										0					
Méthode de remplissage										0					
Volume de la trémie			accumulation trop importante dans la trémie	1	création de comprimés ébréchés et cassés en sortie pelle	3	niveau haut de la trémie mal placé	4	contrôle par la cellule niveau haut	12					
Reglage de la courroie (hauteur)		insérer les comprimés	absence de nivelage en courroie en	2	création de comprimés cassés	4	mauvais réglage de la courroie	1	Contrôles visuels des opératrices	8					
										0					
Conception des doigts de remplissage	complètes		décalage du lacher des comprimés	2	Remplissage des tubes mais avec des cps ébréchés	4	accumulation de poudre ou présence d'un morceau de comprimé	5	contrôles visuels des opératrices	40		suppression du système tricotage	suppression W12		
										0					

Annexe 16 : Modes de défaillances listés dans la norme AFNOR X 60510

1	Défaillance structurelle (rupture)	19	Ne s'arrête pas
2	Blocage physique ou coincement	20	Ne démarre pas
3	Vibrations	21	Ne commute pas
4	Ne reste pas en position	22	Fonctionnement prématuré
5	Ne s'ouvre pas	23	Fonctionnement après le délai prévu (retard)
6	Ne se ferme pas	24	Entrée erronée (augmentation)
7	Défaillance en position ouverte	25	Entrée erronée (diminution)
8	Défaillance en position fermée	26	Sortie erronée (augmentation)
9	Fuite interne	27	Sortie erronée (diminution)
10	Fuite externe	28	Perte de l'entrée
11	Dépasse la limite supérieure tolérée	29	Perte de la sortie
12	Dépasse la limite inférieure tolérée	30	Court-circuit (électrique)
13	Fonctionnement intempestif (inopportun)	31	Court-ouvert (électrique)
14	Fonctionnement intermittent (discontinu)	32	Fuite (électrique)
15	Fonctionnement irrégulier	33	Autres conditions de défaillance exceptionnelles suivant les caractéristiques du système, les conditions de fonctionnement et les contraintes opérationnelles
16	Indication erronée		
17	Ecoulement réduit		
18	Mise en marche erronée		

Annexe 17 : Protocole du plan d'expérience pour le projet réduction variabilité dosage PA1

	PERIODE COUVERTE : Avril 2013	DATE : 10/04/2013
SERVICE : Développement Industriel	CODE PROJET : M1 M2	REFERENCE : 13-033
UNITE : Assistance Production	PRODUIT OU NOM DU PROJET : Réduction variabilité dosage PA1	
TITRE : PRESENTATION DU PLAN D'EXPERIENCE « MODIFICATION DES PARAMETRE DE MOUILLAGE DU SUCRE » POUR LE MELANGE DE BASE M1/M2		
AUTEUR(S) : S. B		
RESUME : Ce protocole présente le plan d'expériences réalisées dans le cadre de l'étude d'une modification de paramètre de mouillage du sucre lors de la fabrication des mélanges de base M1/M2		
MOTS CLES : M1 M2 Product Robustness	LISTE DE DISTRIBUTION : C. D	
REFERENCES ESSAIS :	S. S V. C	

I INTRODUCTION

Ce protocole a pour objectif de décrire les expériences à réaliser dans le cadre des essais de modification des paramètres de pulvérisation de la solution de PA1 lors de la fabrication du mélange de base M1/M2.

Ces essais ont été définis à partir de la cartographie du procédé de fabrication qui a permis d'identifier les paramètres influents sur la capabilité du dosage en PA1 soit :

Type de buse (2 angles : 60° et 90 °)

Temps de granulation

Rinçage des tuyauteries après la phase de pulvérisation (500 ml)

Durée d'imprégnation (de 150 s à 180 s)

Soufflage des canalisations après la phase de pulvérisation (et/ou rinçage)

Vitesse de rotation constante (50 %)

DESCRIPTION DES ESSAIS

Ces essais seront engagés dans l'ordre suivant :

N° d'essai	Type de buse ⁽¹⁾	Temps de granulation (min)	Rinçage
1	B	0	Non
2	A	10	Non
3	B	10	Non
4	B	0	Non
5	A	10	Oui
6	B	0	Oui
7	A	0	Oui
8	B	0	Non
9	A	10	Oui
10	B	10	Oui
11	A	0	Non
12	A	10	Oui

Les essais démarreront sur équipements encrassés, derrière une campagne de production de M1.

Le Forberg sera « gratté » comme pratiqué habituellement entre les sous lots.

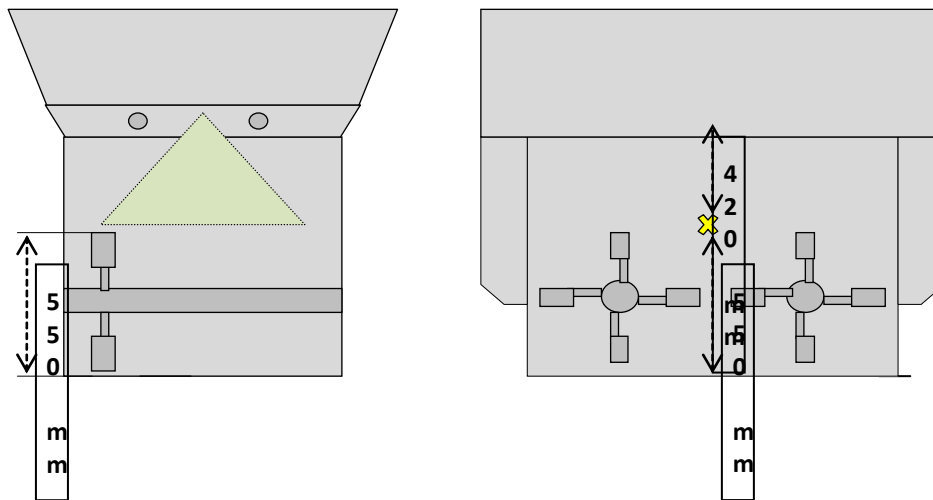
Après chaque lot, le forberg et les pâles seront « grattés » mais ce MB ne sera pas incorporé dans le lot suivant comme cela est pratiqué en routine. Cette matière sera isolée et conservée pour d'éventuelles analyses.

Lors des 4 premiers essais, le temps de soufflage présent entre la fin de la pulvérisation de la solution (considéré lors de la stabilisation de la bascule de pesée) et la fin de l'étape de pulvérisation (soit à 180s après le lancement de l'étape de pulvérisation) sera mesuré.

Ce même temps sera appliqué lors de chacun des essais présentant un rinçage de la tuyauterie par apport de 500mL d'EP. Ce temps de soufflage sera réalisé après le rinçage EP et sera également mesuré.

A l'issue de chaque essai, des prélèvements 10 points seront réalisés pour dosage et uniformité de teneur en PA1.

CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES



Positionnement buse:

vertical au lit de poudre

Distance de la cible :

42 cm

Pression de distribution :

3 bars

Type de Buse

Type de buse	A : JBQ 1233 B31	B : JAU1233B3
Angle de buse	60 °	90 °
Recouvrement théorique	48 cm	80 cm
Débit (eau) (L.min ⁻¹)	2.33	2.33
Débit réel (L.min ⁻¹)	2.185	2.185

PRELEVEMENTS ET ANALYSES

Opération de fabrication	Prélèvements	Contrôles
Fabrication du Mélange DE BASE	10 points répartis dans le FORBERG	Dosage Uniformité de teneur en PA1
Perte à la dessiccation	1 point	IR : 15g/85°C/16min (Norme AMM ≤ 0.20 %)
Fabrication du Mélange DE BASE	100 g	Analyses granulométriques

Le dernier lot de la campagne de M1 précédent ces essais fera également l'objet d'un prélèvement 10 points dans le forberg pour dosage du PA1 et d'un prélèvement pour analyse granulométrique.

De plus le grattage des parois du dernier lot de campagne sera détruit pour ne pas fausser les résultats d'analyse du premier essai.

Les échantillons seront disponibles pour analyses à compter de la semaine 17

V DOCUMENTATION

La fabrication de chacun de ces lots sera documentée dans un dossier de lot.

Un document de suivi sera également mis en place de façon à assurer une exploitation exhaustive de ces essais.

Annexe 18 : Résultats du plan d'expérience pour le projet réduction variabilité dosage PA1

ORDRE ESSAI	N° LOT	TYPE DE BOULE	TEMPS DE GRAVATION (0 ou 10 min)	PRELEVEMENT 10 POINTS MB										SOLUTION AQL/EP				RENDIMENT (%)	QUANTITE RECUPEREE DANS LE FLOHM (kg)	quantité de croûte recupérée	récompense n quantité MB = C VW	PRELEVEMENT GRANULO	PETITE ALA DESSICATION (norme 5 0.2%)	Photos et observations																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MOYENNE	CV	Poids de la cuve de pré-sélection (kg)	Poids de la cuve après ajout EP (kg)							Poids de la cuve après ajout EP par rapport AQL +/- EP (%)	Variation de la quantité par rapport AQL +/- EP (%)	Caisson supérieur	Caisson mobile avant grattage	Caisson mobile après grattage																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
1	314782	B (007)	0	MON	23.9	23.9	23.7	24.0	24.1	23.9	24.0	24.0	24.3	23.5	0.9	6.235		0.014	6.221	93.10	198.50	0.05%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				</

Nom - Prénom : JULES Pauline

Titre de la thèse :

La méthodologie Lean Six Sigma au service de la qualité dans une unité de production de formes sèches et effervescentes

Résumé de la thèse :

Aujourd'hui, face aux contraintes industrielles de qualité, de coûts et de délai, les laboratoires pharmaceutiques se doivent d'adopter un modèle de production souple et réactif. Le challenge à relever est d'accroître les parts de marché tout en améliorant la qualité des produits fabriqués. La démarche d'amélioration continue Lean Six Sigma permet de répondre à ces exigences.

Un projet Lean Six Sigma a pour objectif de résoudre une problématique impactant la qualité et la productivité d'un produit par l'étude du processus concerné.

La méthodologie Lean Six Sigma est la combinaison de deux approches d'amélioration continue différentes mais complémentaires. Le Lean Management se concentre sur le gain en vitesse par la réduction des gaspillages tandis que le Six Sigma travaille sur l'amélioration de la qualité par la diminution de la variabilité du processus.

La mise en place d'un projet Lean Six Sigma requiert une motivation véritable et une communication efficace de la part de l'équipe projet pour mener à terme le projet et mettre en place des solutions adaptées.

MOTS CLÉS

AMELIORATION LEAN SIGMA QUALITE PRODUCTIVITE

JURY

PRÉSIDENT : Mr Gaël GRIMANDI, Professeur de Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Hélène Gautier, Maître de Conférences de Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Carole DAL-MAS, Pharmacien Responsable de Production

Adresse de l'auteur : 29100 LE JUCH