

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Polytechnique



Département Génie Industriel
Mémoire de projet de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en management de l'innovation

**Amélioration de la qualité par la Maitrise Statistique des Procédés et
développement d'une application pour sa mise en œuvre**

Application au sein de SANOFI WINTHROP PHARMA SAÏDAL

Seyfeddine LEGHLAM

El Hassen DRIF

Sous la direction de :

Mme Nadjwa BOUKADOUM (ENP)

Mme Lila LAHRECHE (SANOFI)

Présenté et soutenu publiquement le (21/06/2017)

Composition du Jury :

Président	M. Wassim BENHASSINE	ENP
Examineur	M. Ali BOUKABOUS	ENP
Promotrice	Mme. Nadjwa BOUKADOUM	ENP
Co-Promotrice	Mme. Lila LAHRECHE	SANOFI

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Polytechnique



Département Génie Industriel
Mémoire de projet de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en management de l'innovation

**Amélioration de la qualité par la Maitrise Statistique des Procédés et
développement d'une application pour sa mise en œuvre**

Application au sein de SANOFI WINTHROP PHARMA SAÏDAL

Seyfeddine LEGHLAM

El Hassen DRIF

Sous la direction de :

Mme Nadjwa BOUKADOUM (ENP)

Mme Lila LAHRECHE (SANOFI)

Présenté et soutenu publiquement le (21/06/2017)

Composition du Jury :

Président	M. Wassim BENHASSINE	ENP
Examineur	M. Ali BOUKABOUS	ENP
Promotrice	Mme. Nadjwa BOUKADOUM	ENP
Co-Promotrice	Mme. Lila LAHRECHE	SANOFI

Je dédie ce travail :

À une femme exceptionnelle, ma mère, pour son amour, ses sacrifices et son apport de tout instant,

A toute ma famille,

A mes amis qui m'ont soutenu,

A tous ceux que j'aime.

Seyfeddine,

Je dédie ce travail :

À mes chers parents qui m'ont accompagné et soutenu, et sans lesquels rien n'aurait été possible,

À mes Chères sœurs et Chers frères.

À ma nièce et mon neveu,

A toute ma famille,

A toute personne qui m'aime et qui croit en moi,

A tous mes amis et mes collègues,

A toutes les personnes qui comptent pour moi et pour qui je compte.

El Hassen,

Remerciements

Nous tenons à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la foi et de nous avoir permis d'en arriver là.

Nos remerciements iront à notre promotrice Mme. N. BOUKADOUM, ses conseils et ses recommandations ont été d'un grand apport.

Nous exprimons notre gratitude à Mme. L. LAHRECHE, chef département optimisation des procédés de SANOFI Algérie, pour l'opportunité qu'elle nous a donné afin de réaliser ce présent travail.

Nos remerciements vont ensuite à l'ensemble du personnel de l'entreprise SANOFI Algérie, site OUED SMAR.

Nous remercions tous les enseignants du département Génie Industriel de l'École Nationale Polytechnique d'Alger pour leur soutien tout au long de notre formation.

Enfin, Merci à toute personne ayant contribué à élaborer ce travail.

ملخص

مساهمة الجودة في ربح الشركة هي حقيقة مثبتة، في هذا السياق Sanofi الجزائر تهدف الى تحسين فعالية نظام الجودة للموقع الصناعي لواد السمار من خلال تنفيذ مشروع للتحسين المستمر. هدفنا من خلال هذه الدراسة هو المساهمة في تحسين عمليات مراقبة الجودة أثناء الإنتاج من خلال استخدام أدوات الإتيقان الإحصائي للعمليات. وللاستجابة لهذا، الدراسة تمت على محورين: إنشاء نظام معلوماتي لإدارة بطاقات التحكم في كامل الشركة وتحسين نوعية منتج محوري بواسطة منهجية DMAIC. **كلمات مفتاحية:** مراقبة الجودة، التحسين المستمر، الإتيقان الإحصائي للعمليات، بطاقات التحكم، تطبيق إدارة.

Abstract

The contribution of quality to the profitability of the company is an established fact, in this context SANOFI Algeria aims to improve the quality system of the industrial site of Oued-Smar through the implementation of continuous improvement project.

Our objective through this study is the contribution to the improvement of the quality control procedures during manufacture in Sanofi Winthrop Saidal by the use of the Statistical Process Control tools, The study was carried out in two axes: The implementation of a system for the management of control charts in the whole of the company and improving the quality of a strategic product through the DMAIC approach.

Key words: quality control, Continuous Improvement, Statistical Process Control, control charts, Management Application.

Résumé

La contribution de la qualité à la rentabilité de l'entreprise est un fait avéré, Dans ce contexte SANOFI Algérie cherche à améliorer sa performance du système qualité du site industriel d'OUED-SMAR à travers la mise en place d'un projet d'amélioration continue.

Notre objectif à travers cette étude est la contribution à l'amélioration des procédés de contrôle qualité en cours de fabrication à Sanofi Winthrop Saidal par l'utilisation des outils de la maîtrise statistique des procédés. Pour y répondre, l'étude a été effectuée en deux axes: la mise en place d'un système informatique de gestion des cartes de contrôle dans la totalité de l'entreprise et l'amélioration de la qualité d'un produit stratégique par la démarche DMAIC.

Mot clés : contrôle qualité, Amélioration continue, MSP, carte de contrôle, Application

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE 11

CHAPITRE 1 PRESENTATION DE L'ENTREPRISE ET DE LA PROBLEMATIQUE

INTRODUCTION.....	14
1.1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE	14
1.1.1. Présentation de Sanofi Algérie	15
1.1.2. Les filiales de Sanofi Aventis Algérie.....	16
1.2. PRESENTATION DES PROCEDES DE FABRICATION, DE CONDITIONNEMENT ET DE CONTROLE QUALITE A WINTHROP PHARMA SAIDAL	18
1.2.1. Description du procédé de fabrication.....	18
1.2.2. Description du procédé de conditionnement	21
1.2.3. Description du procédé de contrôle qualité.....	22
1.3. ANALYSE SWOT DE LA PROCEDURE DE CONTROLE QUALITE.....	26
1.3.1. Forces	26
1.3.2. Faiblesses.....	27
1.3.3. Opportunités	27
1.3.4. Menaces.....	28
CONCLUSION ET PROBLEMATIQUE.....	29

CHAPITRE 2 ÉTAT DE L'ART

INTRODUCTION.....	31
2.1. LES OUTILS DE LA MAITRISE STATISTIQUE DES PROCEDES	31
2.1.1. Les cartes de contrôle	31
2.1.2. Mise en place des cartes de contrôle	35
2.1.3. Le diagramme de Pareto (DURET, 1998).....	41
2.1.4. Le diagramme d'ISHIKAWA (DURET, 1998)	41
2.1.5. Le diagramme de corrélation.....	42
2.2. METHODOLOGIE DE DEVELOPPEMENT DE LOGICIELS/APPLICATIONS.....	43
2.2.1. Définition.....	43
2.2.2. Classification de Logiciels	44
2.2.3. Cycle de développement d'un logiciel	45
CONCLUSION	47

CHAPITRE 3 ACTIONS D'AMELIORATION DE LA QUALITE

INTRODUCTION.....	49
3.1. DEMARCHE DE DEROULEMENT DE LA SOLUTION PROPOSEE	49
3.1.1. Expression et analyse du besoin	50
3.1.2. Analyse Fonctionnelle du Besoin	53
3.1.3. Spécifications techniques retenues	53
3.1.4. Identification des paramètres critiques.....	55

3.2. CONCEPTION DU SYSTEME INFORMATIQUE PROPOSE	56
3.2.1. Dictionnaire de données	56
3.2.2. Diagramme de cas d'utilisation	58
3.2.3. L'approche fonctionnelle	59
3.2.4. Implémentation en VBA	61
3.3. REALISATION ET MISE EN PLACE DU SYSTEME PROPOSE.....	61
3.3.1. Outils de développement	62
3.3.2. Présentation de quelques interfaces.....	62
3.4. PROCESSUS DMAIC.....	67
3.4.1. Définir	67
3.4.2. Mesurer.....	69
3.4.3. Analyser.....	69
3.4.4. Propositions d'amélioration	78
3.4.5. Contrôler.....	79
CONCLUSION	79
CONCLUSION GENERALE	81
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES	85

Liste des tableaux

Tableau 1-1 Les étapes de préparation du granulé	19
Tableau 1-2 La matrice SWOT du procédé de contrôle qualité.....	28
Tableau 2-1 Les règles de pilotage des cartes de contrôle	40
Tableau 2-2 l'utilité des outils de la MSP.....	43
Tableau 2-3 Méthode classique Vs Méthode agile	46
Tableau 3-1 Dictionnaire de données	56
Tableau 3-2 Nombre de cas hors limite générés	68
Tableau 3-3 Les paramètres d'échantillonnage.....	69
Tableau 3-4 La matrice de corrélation de pression	74
Tableau 3-5 Les limites de contrôle pour les différents lots	75
Tableau 3-6 Les indicateurs de capabilité pour les différents lots	76

Liste des figures

Figure 1-1 L'historique de SANOFI (SANOFI, 2017).....	15
Figure 1-2 L'organigramme de « Winthrop Pharma Sidal » (SANOFI, 2017).....	17
Figure 1-3 Processus de réception et de contrôle des matières (M. KADIRI, 2004).....	18
Figure 1-4 Etapes de la formation d'agglomérats de particules (M. KADIRI, 2004).....	19
Figure 1-5 L'opération de remplissage (M.D TOUATI et M.I AZIEZ, 2015)	20
Figure 1-6:cycle de compression du grain (M.D TOUATI et M.I AZIEZ, 2015)	21
Figure 1-7 Le schéma détaillé de fabrication des formes sèches. (SANOFI, 2017)	21
Figure 1-8 Conditionnement primaire (blister) (BAAZIZ. Y , CHELGHOUM. A, 2007) ..	22
Figure 1-9 Contrôle de la masse moyenne (SANOFI, 2017).....	23
Figure 1-10 Contrôle de la masse unitaire. (SANOFI, 2017)	24
Figure 1-11 Contrôle de l'épaisseur (SANOFI, 2017)	24
Figure 1-12 Contrôle de la dureté (SANOFI, 2017)	24
Figure 1-13 Contrôle de la friabilité (SANOFI, 2017).....	25
Figure 1-14 Contrôle de la désagrégation (SANOFI, 2017)	25
Figure 2-1 Les 5 M du Processus (PILLET, 2005)	32
Figure 2-2 Carte \bar{X} (PILLET, 2005).....	34
Figure 2-3 Carte d'étendue (PILLET, 2005).....	34
Figure 2-4 Pilotage à partir des tolérances (PILLET, 2005)	35
Figure 2-5 Mise sous contrôle d'un processus (PILLET, 2005).....	36
Figure 2-6 Matrice d'impact.....	37
Figure 2-7 Incidence de la fréquence d'échantillonnage	38
Figure 2-8 L'indicateur C_p	38
Figure 2-9 L'indicateur C_{pk}	38
Figure 2-10 Méthode de pilotage	39
Figure 2-11 Diagramme d'ISHIKAWA.....	42
Figure 2-12 Classification de Logiciels.....	44
Figure 2-13 Les phases de projet avec la méthode RAD.	47
Figure 3-1 Acteurs du projet	51
Figure 3-2 Diagramme « bête à cornes » du système de gestion des cartes de contrôle.....	51
Figure 3-3 Diagramme « pieuvre » du Système de gestion des cartes de contrôle.....	53
Figure 3-4 Identification des paramètres critiques	55
Figure 3-5 Cas d'utilisation de système de gestion des cartes.....	58
Figure 3-6 L'approche fonctionnelle pour SGCC	60
Figure 3-7 Menu principal du système de gestion des cartes.....	62
Figure 3-8 Production Menu	63
Figure 3-9 Quality Control Menu.....	63
Figure 3-10 Maintenance Menu	64
Figure 3-11 Compression Menu (Exemple d'un médicament).....	65
Figure 3-12 Les formulaires utilisés.....	65
Figure 3-13 Interface d'analyse (Exemple de masse unitaire)	66
Figure 3-14 Diagramme de Pareto correspondant aux points hors contrôle	68
Figure 3-15 Carte de contrôle de la dureté	69

Figure 3-16 Carte de la dureté après élimination des points en dehors des limites de contrôle	70
Figure 3-17 Courbe de Gauss de la dureté	71
Figure 3-18 Carte de contrôle de l'humidité après calibration	71
Figure 3-19 Le graphique de courbe de Gauss de l'humidité après calibrage	72
Figure 3-20 Processus de fabrication sous contrôle	73
Figure 3-21 Effets de la main d'œuvre sur la variabilité	73
Figure 3-22 Etude comparative Dureté/humidité	75
Figure 3-23 Carte de contrôle des différents lots	76
Figure 3-24 Diagramme d'Ishikawa de l'étape de Compression (La dureté).....	77
Figure 3-25 Diagramme d'Ishikawa de l'étape de granulation (Humidité).....	78

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AF	Analyse Fonctionnelle
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire.
CIP	Contrôle In Process
CQ	Control Qualité
C_P	Capabilité Potentielle
C_{PK}	Capabilité potentielle de décentrage de facteur K
DMAICS	Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser
ERP	Enterprise Resource Planning
E/A	Entités / Associations
FP	Fonctions Principales.
FC	Fonctions Complémentaires
IPC	In Process Control
LTS	Limite de Tolérance Supérieure
LTI	Limite de Tolérance Inferieure
LCI	Limite de Contrôle Inferieure
LCS	Limite de Contrôle Supérieure
MP	Matière Première
MSD	Merck Sharp and Dohme
MSP	Maitrise Statistique des Processus
NAPCS:	North American Product Classification System.
N°	Numéro
OF	Ordre de Fabrication.
PVC	Chlorure de Polyvinyle
RAD	Rapid Application Development
SWOT	Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats
VBA	Visual Basic for Applications
TCP/ IP	Transmission Control Protocol / (Internet Protocol).
WPS	Winthrop Pharma Sidal

Introduction générale

La qualité est un facteur de compétitivité important qui affecte la performance à long terme d'une entreprise. La qualité améliore la productivité, donc la position face à la concurrence et la garantie de la survie de l'entreprise. Il est donc indispensable de maîtriser, outre la qualité du produit proprement dit, le processus qui permet d'obtenir un produit de qualité aux meilleures conditions pour le client mais aussi pour l'entreprise.

Les laboratoires pharmaceutiques à l'instar des autres entreprises doivent s'assurer de la maîtrise de leurs procédés, cette maîtrise impose d'une part, un suivi et une supervision de toutes les caractéristiques clés du processus et d'autre part la réduction de la variabilité leur permettant d'accroître leur performance industrielle et la robustesse de leurs procédés. Ceci est d'autant plus important car l'enjeu au niveau de la santé publique que présente la production de médicaments nécessite, en dépit des réglementations strictes en la matière, la conception et le développement des systèmes capables de diagnostiquer l'état du processus à tout moment, et de pouvoir régler les paramètres pour assurer le bon fonctionnement et surtout l'insensibilité aux différentes perturbations.

Les techniques comme la maîtrise statistique des processus (MSP), fait partie intégrante des concepts visant à évaluer, régler et maintenir un processus capable de fournir des produits conformes aux spécifications. Elle permet entre autres de prendre les décisions pertinentes et adaptées à la situation étudiée, notamment au cours de la fabrication et de la production.

C'est dans ce contexte que Sanofi Algérie, plus précisément Winthrop Pharma Sidal (WPS) souhaite améliorer sa performance industrielle à travers le lancement de plusieurs projets d'amélioration continue de sa qualité en mobilisant les moyens nécessaires d'investigation et d'analyse pour leurs mises en œuvre.

S'inscrivant dans cette démarche, notre projet effectué au sein de l'entreprise Sanofi dans le site d'OUED-SMAR se propose de contribuer à cette amélioration de la qualité par la démarche Maitrise Statistique des Processus et ce en se focalisant sur le système qualité et le contrôle des processus dans les différents départements de l'entreprise. Il consiste dans un premier temps à développer un système informatique permettant la mise en place, la restitution automatique et la gestion des cartes de contrôle dans le but d'avoir plus de visibilité sur le déroulement du processus de fabrication ; et dans un deuxième temps à exploiter ces restitutions pour proposer une démarche d'analyse des cartes de contrôle et un plan d'actions pour pallier les dysfonctionnements constatés suite à l'analyse de capacité et de variabilité effectuée sur la production d'un médicament phare produit par l'entreprise choisi comme procédé pilote pour les besoins de l'analyse .

Pour mener à bien ce projet, une démarche de construction est essentielle c'est pour cette raison qu'il est nécessaire de rechercher les éléments adéquats qui permettront non seulement d'affiner notre contribution et nos compétences mais également de contribuer à l'amélioration et le développement de l'entreprise vers un niveau supérieur de qualité.

Ainsi nous avons structuré notre travail en trois chapitres reflétant notre démarche de construction.

Le premier chapitre dédié à l'état de lieu comporte les trois points suivant :

1. Une présentation générale de l'entreprise et ses activités.
2. Une présentation des procédés de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité au sein de Sanofi Winthrop pharma Sidal.
3. Un diagnostic SWOT de la procédure de contrôle qualité des comprimés à Winthrop pharma Sidal, et nous concluons par une présentation des résultats du diagnostic en listant l'ensemble des dysfonctionnements constatés qui constituent la genèse de la problématique.

Le deuxième chapitre dédié à l'état de l'art présente les différents concepts théoriques liés au travail effectué qui consiste principalement les concepts liés aux outils de la MSP et la méthodologie de développement d'une application.

Le troisième et dernier chapitre consacré aux solutions proposées, il comporte deux axe principaux :

1. Le premier est consacré au développement d'un système informatique qui, à travers la mise en place des cartes de contrôle pour la moyenne (Carte \bar{X}), aide à contrôler les différents processus au cours de la fabrication dans l'intégralité de l'entreprise. Ce travail a été réalisé en adoptant le modèle de cycle de vie RAD des méthodes agiles. Cette méthode nous a permis de capturer les besoins fonctionnels du système en déroulant une démarche d'analyse fonctionnelle. De plus ce modèle nous a permis de décrire la conception du nouveau système informatique.
2. Le deuxième axe a pour objectifs d'effectuer une étude approfondie du procédé contrôle qualité, d'identifier les paramètres critiques influençant la qualité et les pertes matières et d'établir des procédures permettant d'améliorer la qualité au niveau de l'entreprise en se basant sur les restitutions du système informatique que nous avons développé et pour ce faire nous avons opté pour un produit pilote qui est le Doliprane 500 mg et nous avons :
 - Analysé le procédé de fabrication et identifié les paramètres critiques qui influencent les étapes de fabrication notamment la granulation et la compression.
 - Proposé une démarche d'analyse des cartes de carte de contrôle basée sur la méthode DMAIC
 - Analysé les causes de variabilité en utilisant le diagramme d'Ishikawa (Démarche 5M) relatives aux paramètres critiques identifiés.
 - Et proposer un plan d'actions pour pallier les différents dysfonctionnements constatés à l'issue des analyses effectuées.

Enfin, une conclusion générale viendra clôturer notre travail et proposer quelques perspectives pour compléter notre étude.

Chapitre 1

Présentation de l'entreprise et de la Problématique

Introduction

Ce chapitre a pour objectif de présenter l'étude de l'existant effectué au sein de Sanofi, qui a permis d'aboutir à la problématique traitée. Cette présentation se décline en trois parties. La première partie permet de faire connaissance de l'entreprise Sanofi et sa filiale en Algérie, La deuxième partie consiste à présenter les procédures de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité des comprimés adoptée par Sanofi.

La troisième partie quant à elle, consiste à présenter les résultats de l'analyse SWOT de la procédure contrôle qualité au sein de l'entreprise, ainsi que les différents problèmes et dysfonctionnements qui ont permis de cerner la problématique traitée.

1.1.Présentation de l'entreprise

Sanofi est une entreprise mondiale des sciences de la vie engagée dans l'amélioration de l'accès à la santé et l'accompagnement des personnes qu'elle sert tout au long du continuum des soins. De la prévention au traitement, Sanofi transforme l'innovation scientifique en solutions de santé, des vaccins à usage humain aux traitements contre les maladies rares, la sclérose en plaques, le cancer, le diabète et les maladies auto-immunes, infectieuses et cardiovasculaires, en passant par les produits de santé grand public, Sanofi et ses plus de 100 000 collaborateurs s'emploient à faire une différence dans le quotidien des patients, où qu'ils soient dans le monde, pour leur permettre de vivre en meilleure santé.¹

Sanofi possède plusieurs laboratoires commercialisant des médicaments sous leur propre nom de marque et compte plusieurs filiales principales dont les suivantes :

- Sanofi Pasteur Merck Sharp and Dohme (MSD) pour les vaccins,
- Zentiva et Medley pour les médicaments génériques,
- Sanofi Pasteur MSD dans les vaccins détenus en copropriété avec le laboratoire Merck & Co.
- Genzyme dans les biotechnologies.
- Chattem dans l'automédication et les médicaments en vente libre aux États-Unis.
- Merial dans la santé animale.
- Zentiva dans les médicaments génériques.

Le digramme qui suit décrit sommairement le développement de Sanofi :

¹ SANOFI 2017. Nous connaître. [En ligne]. [Consulté le 18/04/ 2017]. Disponible sur <http://www.sanofi.com/groupe/groupe.aspx>.

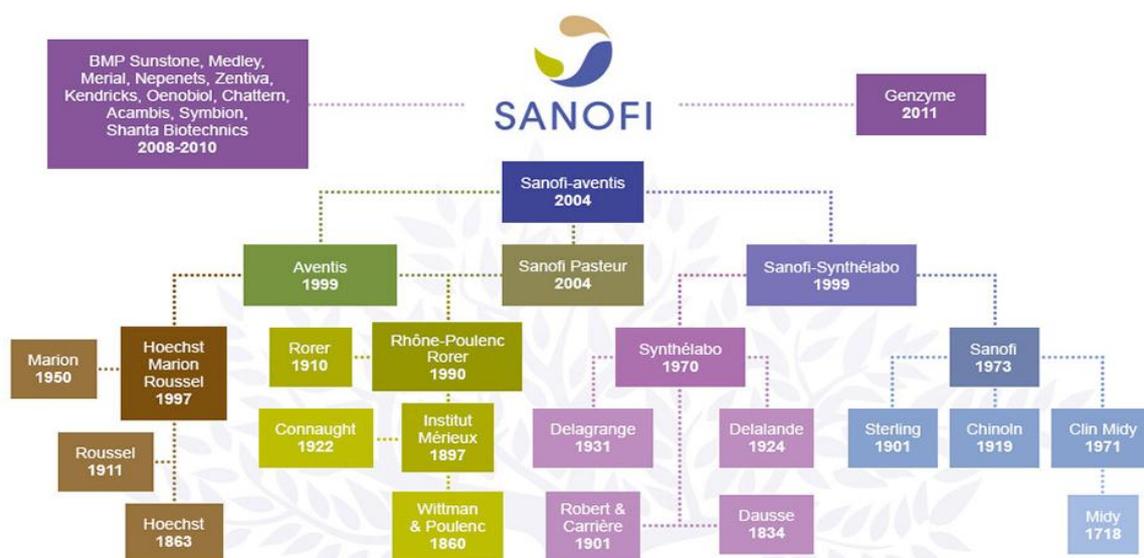


Figure 1-1 L'histoire de SANOFI (SANOFI, 2017)

1.1.1. Présentation de Sanofi Algérie

Le laboratoire Sanofi est présent en Algérie depuis le début des années 90. Ayant pour objectif la production de médicaments à usage humain issus de la recherche et par le biais d'un transfert technologique complet il possède : un bureau de liaison Sanofi Winthrop Industrie, deux unités de fabrication et un grand complexe industriel en cours de construction, Sanofi est le premier laboratoire dans le classement des ventes de médicaments en Algérie en 2015 (SAN 2015). Cette tendance de croissance est confirmée pour la fin 2017 car on prévoit une évolution des ventes qui atteindra les 100 millions d'unités lorsque la nouvelle usine de Sidi Abdellah entrera en production (fin 2017).

En 2015 Sanofi Algérie emploie plus de 722 collaborateurs et son portefeuille en Algérie comporte 150 médicaments (144 princeps et 6 génériques), dont 52 produits localement (43 princeps et 9 génériques) sur ses propres sites et 8 dans les sites de ses partenaires locaux².

Sanofi Algérie se fixe les missions suivantes :

- Contribuer au développement économique et social de l'Algérie à travers ses usines de production et sa joint-venture avec Saïdal.
- Découvrir et mettre à la disposition des patients des médicaments et des vaccins issus de la recherche novatrice de Sanofi.

² SANOFI 2015. *Communiqués de presse*. [En ligne]. [Consulté le 19/04/ 2017]. Disponible sur <http://dz.sanofi.com/l/dz/fr/layout.jsp?scat=BBC81554-626B-4227-B30E-BA5B92862F1A>.

1.1.2. Les filiales de Sanofi Aventis Algérie

1.1.2.1. Sanofi Aventis à Ain Bénian

Une usine, détenue par Sanofi Aventis, située à Ain Benian produisant les formes liquides et fait l'objet d'investissements réguliers depuis 2004 dont un laboratoire de contrôle moderne.

1.1.2.2. L'usine Sanofi de Sidi Abdallah

Sanofi s'est engagé à mettre ce site en exploitation avant la fin 2017.³

- ✓ Implantée sur un terrain de 6,5 hectares au sein du pôle pharmaceutique et biotechnologique de la ville nouvelle de Sidi Abdallah.
- ✓ Un investissement de 6,6 Milliards de dinars.
- ✓ Une usine dédiée à la fabrication des médicaments destinés au marché Algérien.
- ✓ Une capacité de production et de distribution de 100 millions d'unités par an. Principalement des formes sèches et liquides.
- ✓ A terme, elle produira en Algérie 80% des volumes distribués dans le pays.
- ✓ Créera 130 nouveaux emplois directs, en plus des 680 collaborateurs de Sanofi Algérie
- ✓ Participera au transfert de savoir-faire pour la fabrication locale

1.1.2.3. Sanofi Winthrop Pharma Saïdal à OUED-SMAR

Le partenariat qui a été conclu le 07 juillet 1997 entre le Groupe SAIDAL et l'entreprise française Sanofi Aventis a permis la création en septembre 1999 de WINTHROP PHARMA SAIDAL (W.P.S).

Cette Société conjointe dont le capital est détenu à 30% par le Groupe SAIDAL a pour objet social la préparation, la fabrication, le façonnage et la commercialisation en Algérie des spécialités pharmaceutiques à usage humain.

Winthrop s'engage dans le marché du générique par le lancement d'une large gamme de produits de différentes spécialités (Infectiologie, hypertension artérielle, Cardiovasculaire, diabétologie...).

La fabrication de génériques obéit à l'approche régionale de Sanofi-Aventis consistant à développer une offre complète de médicaments de qualité, adaptée aux besoins de l'Algérie, et de privilégier les partenaires locaux.⁴

³ SANOFI 2015. *SANOFI RÉALISE SES ENGAGEMENTS EN ALGÉRIE*. [En ligne]. [Consulté le 19/04/ 2017]. Disponible sur <http://dz.sanofi.com/1/dz/fr/layout.jsp?cnt=407614FD-A212-4F78-99F4-ADECB95536A7>.

⁴ SAIDAL 2011. *Partenariat groupe Saïdal*. [En ligne]. [Consulté le 19/04/ 2017]. Disponible sur <https://www.saidalgroup.dz/partenariat/partenaires/item/149-sanofi-aventis?tmpl=component>.

L'organigramme de l'usine est présenté ci-dessous :

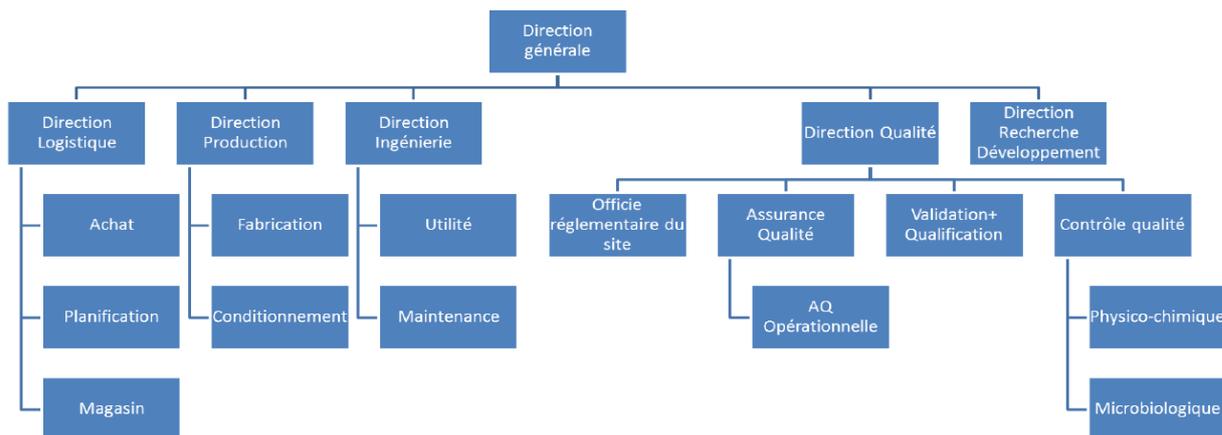


Figure 1-2 L'organigramme de « Winthrop Pharma Sidal » (SANOFI, 2017)

Les principaux produits fabriqués actuellement sur le site d'OUED SMAR, site dédié exclusivement à la fabrication des formes sèches (comprimés), sont les suivants :

- ✓ Doliprane® 500 et 1000 mg comprimé et Co-doliprane 500-30 mg
- ✓ Rovamycine® 1,5 et 3 MUI
- ✓ Sectral ® 200 mg et 400 mg
- ✓ Profénid® 100 mg
- ✓ Triatec® 1.25 mg ,2.5mg ,5,10 mg
- ✓ Telfast® 30 mg,120 mg et 180 mg
- ✓ Amarel® 1 mg,2 mg,3 mg,4 mg,6 mg
- ✓ Plavix® 75 mg,
- ✓ Solian® 200mg ,400 mg
- ✓ Aprovel® 150mg, 150-12.5 mg ,300 mg ,300-12.5mg,300-25mg
- ✓ Aprovasc® 150-5 mg, 150-10 mg, 300-5 mg, 300-10 mg,
- ✓ Birodogyl® 1.5 M.U. I-250 MG
- ✓ Corvasal® 2 mg,4 mg.
- ✓ Tritazid®e 5-12,5 mg,10-12.5mg,10-25mg
- ✓ Zemiglo® 50 mg.
- Lancer et développer des gammes génériques de qualité.

C'est au sein de cette usine que va être effectué notre travail et c'est la raison pour laquelle nous allons dans ce qui suit développer uniquement les procédés de fabrication et de contrôle qualité relatives à cette dernière.

1.2.Présentation des procédés de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité à Winthrop Pharma Sidal

Cette partie est consacrée à la description du processus de fabrication de l'entreprise qui fait l'objet de notre étude, le but étant de mieux comprendre les différents aspects opérationnels et les spécifications liées à cette industrie.

1.2.1.Description du procédé de fabrication

Le flux de production comprend cinq phases successives :

1.2.1.1.Réception des matières premières

La matière première se distingue en deux types :

- ✓ **Prémix** : ce sont des produits semis finis (mélange préparé).
- ✓ **Récipients** : « principes actifs et excipients », les principes actifs ce sont les molécules qui possèdent l'effet thérapeutique, par contre les excipients se sont les substances qui ne sont pas définies par une formule chimique particulière mais par leur but d'utilisation (faciliter la compression, la conservation, le transport, etc.).

La matière première est stockée dans une zone de quarantaine en attente de contrôle. Si le contrôle s'avère concluant, la matière est recensée en lui attribuant un numéro de contrôle et stockée dans le magasin.

Puis elle sera transférée vers le sas magasin (Compartiment étanche qui sépare des milieux où la pression n'est pas la même) et stockée dans des « cages palette ». Chaque cage palette est dédiée pour un lot spécifique pour éviter les *mixups*.

Après le pesage et le stockage vient la première étape dans le processus de production « la Préparation ».

Les contrôles de réception permettent de surveiller le respect des exigences des cahiers des charges et sont décrits dans le cahier des charges. Le schéma suivant représente le processus de réception et de contrôle des matières :



Figure 1-3 Processus de réception et de contrôle des matières (M. KADIRI,

2004)

1.2.1.2.Préparation du mélange

Avant de commencer la production de n'importe quel lot, une fiche de route (ordre de fabrication) est délivrée par la production vers le magasin avec toutes les MP (matière premières) et articles de conditionnement nécessaires (toute MP entrée dans le sas magasin doit être validée et acceptée par le CQ). Les MP sont acheminées vers l'atelier de fabrication, pour la préparation du grain.

Dans une cuve thermostatée, le mélange est agité jusqu'à la dissolution de l'eau purifiée avec un excipient.

Et après avoir rempli la cuve de chargement par les différentes poudres (principe actif, excipients), l'opération mélange est lancée pour une durée T_1 .

1.2.1.3.Préparation du granulé

La granulation consiste à agglomérer de la poudre pour former des grains ou des granulés

Elle comporte les étapes suivantes :

Tableau 1-1 Les étapes de préparation du granulé

La granulation.	Consiste à pulvériser la solution liante qui est pompée de la cuve avec un jet d'air. Cela pour une durée T_2 , de façon à obtenir des grains.
Le séchage.	Le mélange est séché avec de la vapeur pendant une durée T_3 , d'une façon à avoir un taux d'humidité conforme.
Le calibrage.	Consiste à calibrer le mélange, d'une façon à obtenir un mélange homogène en matière de texture des grains. Cela pour une durée T_4 .
Lubrification – mélange final (appelée aussi homogénéisation)	Après le calibrage, le granulé va être mélangé dans un mélangeur (CUVE ou BIN) pour homogénéiser les matières.

Le produit semi fini obtenu après cette étape (préparation du mélange) est appelé **le granulé**, Il y a deux types de granulé :

- ✓ **Granulé Humide** : les poudres primaires sont mélangées avec une solution de mouillage (l'eau ou bien l'eau et un excipient externe), puis séchées dans un sécheur pour avoir que la poudre finale (le granulé).
- ✓ **Granulé Sec** : les poudres primaires sont mélangées à sec (sans l'ajout de la solution liante), les produits pour lesquels la matière première est mélangée à sec sont les Prémix.

1.2.1.4. Compression du grain

La compression est l'opération visant à réduire le volume d'un lit de poudre sous l'effet d'une contrainte, appelée force de compression, pour obtenir un système cohésif (comprimé) Elle comporte 3 étapes :

- ✓ Etape 1: rapprocher les particules entre elles en chassant l'air inter-particulaire.
- ✓ Etape 2: augmenter les surfaces de contact entre particules en les déformant.
- ✓ Etape 3: Agglomérer les particules entre elles par formation de liaisons (ponts solides ou forces d'attraction).

L'atelier fabrication possède 5 machines de compression sont : 'KORSHS I', 'KORSHS II', FETTE 1200, FETTE 2200 et la machine SEJONG.

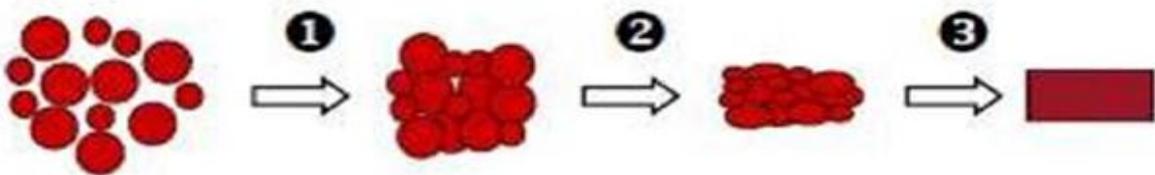


Figure 1-4 Etapes de la formation d'agglomérats de particules (M. KADIRI, 2004)

- La compression du grain passe par cinq étapes :

a. Le remplissage.

La rotation de la tourelle entraîne l'outillage (poinçon supérieur, matrice et poinçon inférieur) au niveau du distributeur de poudre. Il alimente de façon forcée les matrices en poudre par rotation de pales qui garantissent une distribution régulière du grain et donc une homogénéité de masse. Le poinçon supérieur reste en position haute tandis qu'une came de guidage fait descendre le poinçon inférieur à sa position la plus basse. Le volume de poudre

dans la matrice est alors maximal et supérieur à la quantité de poudre nécessaire pour un comprimé.

Le schéma ci-dessous résume les différentes étapes de l'opération de remplissage :

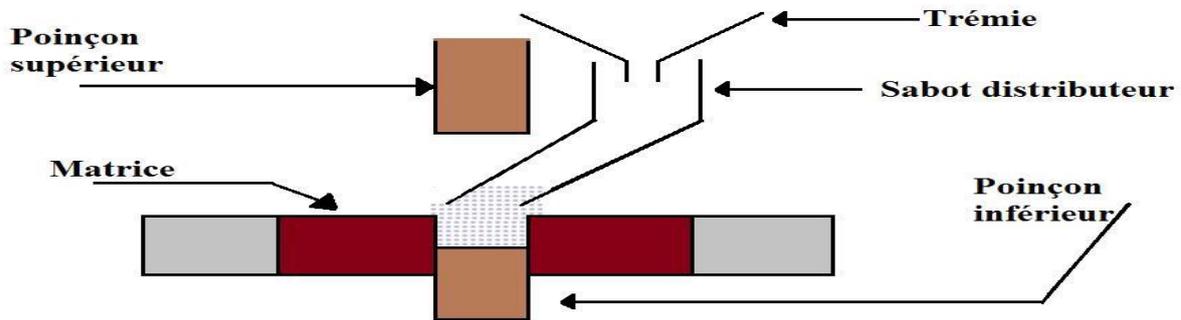


Figure 1-5 L'opération de remplissage (M.D TOUATI et M.I AZIEZ, 2015)

b. Le dosage.

La tourelle continue sa rotation et arrive au niveau de la came de dosage. Le poinçon inférieur remonte légèrement jusqu'à la position qui correspond exactement à la masse de poudre désirée. Puis, en sortie de distributeur, une patte d'arasage évacue le surplus de poudre dans une goulotte de récupération. L'excès de poudre sera réintégré dans le distributeur par la suite.

c. La pré-compression

Après son passage sur la came de dosage le poinçon inférieur redescend légèrement. Cette position de sous-remplissage permet d'éviter un jaillissement de poudre lorsque le poinçon supérieur pénètre dans la matrice. Le poinçon supérieur est guidé par sa came de descente et pénètre ainsi progressivement dans la matrice. Lorsque la rotation de la tourelle amène les poinçons au niveau des galets de pré-compression supérieur et inférieur, ils exercent tous les deux une pression sur le lit de poudre car le poinçon inférieur remonte et le poinçon supérieur descend dans la matrice. La poudre est alors tassée par élimination de l'air interparticulaire.

d. La compression

Immédiatement après la pré-compression, la rotation de la tourelle amène les poinçons au niveau des galets de compression supérieur et inférieur. La pression exercée sur la poudre est alors encore plus forte car l'écart entre les 2 poinçons est réduit, la taille des galets de compression étant supérieure à ceux de pré-compression. Le comprimé est formé.

e. L'éjection

Le poinçon supérieur se remet à hauteur maximale, sa position pour un nouveau cycle. Le poinçon inférieur remonte et éjecte le comprimé formé vers la sortie machine par une barrette d'éjection. Les comprimés hors normes sont éjectés via un déflecteur de triage puis un déflecteur de sortie.

Le schéma ci-dessous résume le cycle de compression du grain :

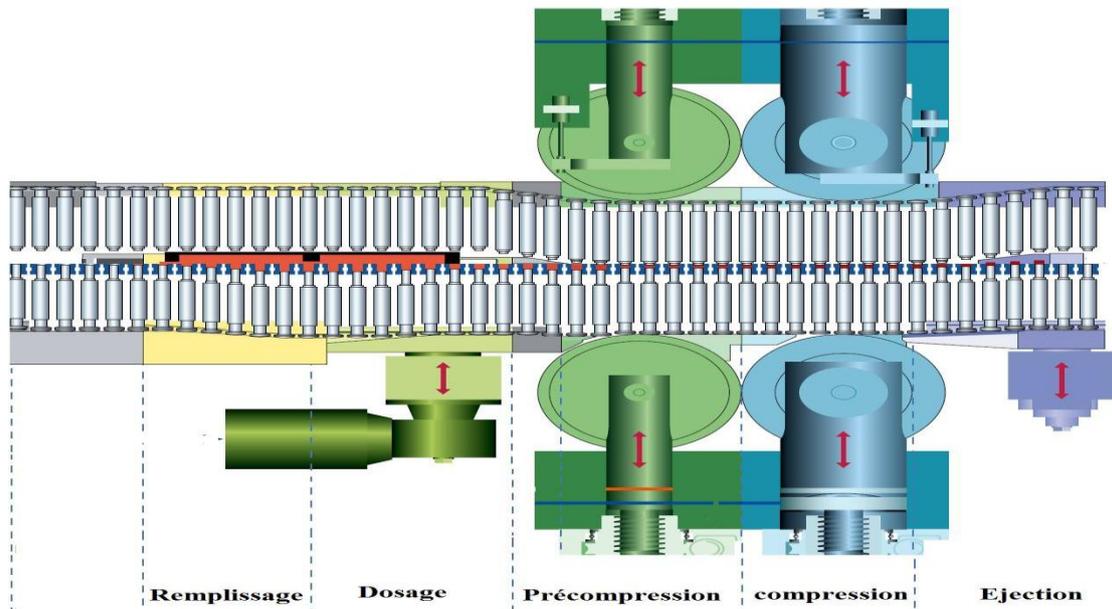


Figure 1-6: cycle de compression du grain (M.D TOUATI et M.I AZIEZ, 2015)

1.2.1.5. Pelliculage

Après la compression, une partie des comprimés reste nue et passe directement vers l'autre atelier « conditionnement », et le reste passe par l'étape de pelliculage.

Dans cette étape, les comprimés seront couverts par des matières spéciales (en général un film polymère très fin) pour obtenir un effet particulier (comme la gastro-résistance et la résistance de l'humidité) ou pour cacher la couleur ou un goût désagréable ou encore, avoir une couleur commerciale.

La figure suivante représente le schéma détaillé de fabrication des formes sèches :

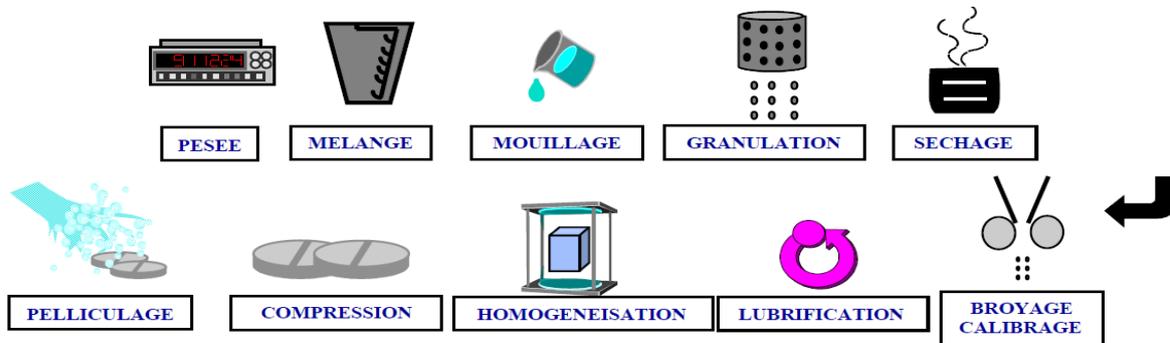


Figure 1-7 Le schéma détaillé de fabrication des formes sèches. (SANOFI, 2017)

1.2.2. Description du procédé de conditionnement

Le conditionnement est un ensemble d'opérations qui à partir d'un produit semi-ouvré et d'article de conditionnement, conduisent à un produit fini.

Du point de vue commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement.

Le conditionnement se distingue en trois types en fonction de son rôle envers le produit semi-ouvré.

Les différents types de conditionnement sont :

1.2.2.1. Le conditionnement primaire

C'est « le récipient ou tout autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi-ouvré est placé dans son enveloppe de protection est délicate puisqu'il est encore en contact Avec le milieu extérieur.

Les formes galéniques sèches du type comprimé ou gélules sont conditionnées en Blisters. Ce sont des emballages composés D'aluminium IPVC (Chlorure de Polyvinyle) le plus fréquemment, qui sont thermoformés (PVC) et thermosondés sur la ligne de conditionnement à partir de rouleaux pré-imprimés si besoin. Des emballages en strips, tubes, ou flacons existent également pour ce type de forme.

Les matériaux utilisés pour le conditionnement primaire sont choisis pour garantir au mieux la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.



Figure 1-8 Conditionnement primaire (blister) (BAAZIZ. Y , CHELGHOU. A, 2007)

1.2.2.2. Le conditionnement secondaire

Il est représenté en général par l'étui. Ce type de conditionnement n'est pas en contact direct avec le médicament mais il le protège. Il peut comporter plusieurs conditionnements primaires (blisters) ainsi qu'une notice.

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing.

1.2.2.3. Le conditionnement tertiaire

C'est la dernière étape d'emballage avant l'envoi aux clients (gros-sistes/répartiteurs, officines). Il comprend :

- Une mise en fardeau éventuelle des conditionnements secondaires (regroupement de plusieurs conditionnements secondaires)
- Un regroupement en caisse pour le transport.

Les caisses sont ensuite regroupées en palettes.

1.2.3. Description du procédé de contrôle qualité

Le contrôle de la qualité se fait en deux étapes. La première s'effectue en cours de fabrication (les tests IPC « In Process Control »), et la deuxième au niveau de laboratoire CQ.

1.2.3.1. Le contrôle en cours de fabrication

Pour les contrôles en cours de fabrication, le laboratoire in-process utilise les appareils suivants :

- **Balances :**

Ce sont des balances de précision (affichage électronique) de petite portée (210 à 310 g) utilisée pour le contrôle du poids individuel et du poids moyen.

- **Friabilimètre :**

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer le taux de friabilité. La friabilité est exprimée en terme de perte de masse. Le but de ce test est de s'assurer que pendant la manutention du produit, il ne peut être endommagé, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques.

- **Dessiccateur à infrarouge :**

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer le taux d'humidité sous une température de 105°C, avec un poids et un temps donné.

- **Duromètre :**

C'est un appareil de précision utilisé pour mesurer l'épaisseur, le diamètre et la dureté des comprimés. Tous les résultats sont imprimés (voir annexe n°3). La mesure des dimensions est importante pour l'enrobage et le conditionnement.

Le laboratoire **in-process control** effectue les contrôles suivants :

A. La masse moyenne :

Ce contrôle consiste à prendre chaque 15 minute la masse moyenne de 10 comprimés et enregistre les résultats dans le dossier de l'IPC (voir annexe n°2).

La figure ci-dessous représente l'appareil (la balance) et la méthode utilisée pour le contrôle de la masse moyenne :



Figure 1-9 Contrôle de la masse moyenne (SANOFI, 2017).

B. Contrôle de l'aspect

En utilisant le même échantillon, ce contrôle est effectué visuellement pour vérifier la couleur et la forme des comprimés.

C. Contrôle de la masse unitaire

Chaque 30 minutes vingt comprimés sont pesés successivement à l'aide d'une balance sensible, les résultats seront imprimés avec la statistique de l'échantillon (taille de l'échantillon, somme, moyenne, écart-type, écart-type relatif, étendu, etc.)

La figure ci-dessous représente l'appareil (La balance) et la méthode utilisée pour le contrôle de la masse unitaire:



Figure 1-10 Contrôle de la masse unitaire. (SANOFI, 2017)

D. Contrôle de l'épaisseur

La mesure des dimensions est importante pour l'enrobage et le conditionnement. Chaque 30 minute à l'aide d'un pied à coulisse dix comprimés sont mesurés, et les mesures sont enregistrées manuellement dans une fiche. La figure ci-dessous représente l'appareil (Un pied à coulisse) et la méthode utilisée pour le Contrôle de l'épaisseur:



Figure 1-11 Contrôle de l'épaisseur (SANOFI, 2017)

E. Contrôle de la dureté

Ces mêmes dix comprimés (mesurés) passent par le test de dureté qui est un test destructif, ce test s'effectue à l'aide d'un duromètre, les résultats seront imprimés avec la statistique de l'échantillon (taille de l'échantillon, somme, moyenne, écart-type, écart-type relatif, étendu, etc.). La figure ci-dessous représente l'appareil (Un duromètre) et la méthode utilisée pour le Contrôle de la dureté.



Figure 1-12 Contrôle de la dureté (SANOFI, 2017)

F. Contrôle de la friabilité

Ce test consiste à prendre le poids de dix comprimés 2 fois par jour (poids initial). Les soumettre à un mouvement rotatif dans le tambour (disque constitué d'un polymère synthétique) pendant un quart d'heure à raison de 100 tours. Dès que le mouvement s'arrête toute la poussière sera éliminée. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, les dix comprimés seront pesés une deuxième fois (poids final). Le taux de friabilité est calculé comme suit :

$$f = \frac{p_i - p_f}{p_f} \times 100$$

f : Taux de friabilité

p_i : Poids initial

P_f : Poids final

En règle générale l'essai est effectué sans répétitions. Toutefois si les résultats sont ambigus ou si le taux de friabilité est supérieur à 1% l'essai est répété à deux reprises et on tient compte de la moyenne des trois résultats.

La figure ci-dessous représente l'appareil et la méthode utilisée pour le contrôle de la friabilité:

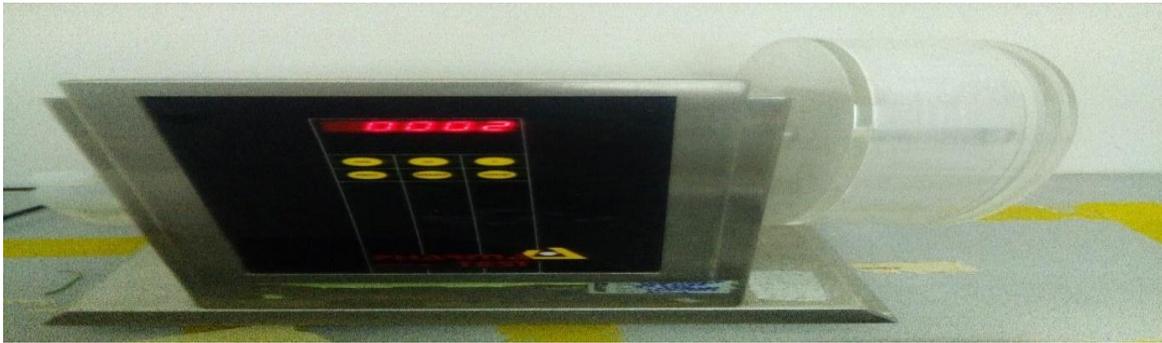


Figure 1-13 Contrôle de la friabilité (SANOFI, 2017)

G. Contrôle de désagrégation:

C'est un test destructif qui se fait pour six comprimés 2 fois par jours pour voir le temps que met le comprimé pour se désagréger dans un bain d'eau à $(37(+/-)1)$ °C « la température normale de l'estomac ». La désagrégation est atteinte lorsqu'il n'y a plus de résidu. Selon les normes de la **pharmacopée**, la désagrégation ne doit pas dépasser les 15 min et ça c'est pour tous les comprimés. La figure ci-dessous représente l'appareil et la méthode utilisée pour le contrôle de la désagrégation.



Figure 1-14 Contrôle de la désagrégation (SANOFI, 2017)

1.2.3.2. Contrôle en cours de conditionnement

Ce contrôle se fait parallèlement au processus de conditionnement, toutes les 30 minutes un agent du service qualité procède au contrôle sans interruption de la chaîne de production.

Il contrôle :

A. Les blisters (Conditionnement primaire):

Les tâches effectuées sont les suivantes :

- Contrôler la forme des blisters visuellement.
- Mesurer les dimensions des blisters (longueur et largeur).
- Mesurer la masse des blisters
- Assurer que tous les emplacements des blisters sont remplis de médicament.

B. L'étiquette :

L'étiquette est un élément important quant à l'assurance et au contrôle de qualité des médicaments, elle constitue la carte d'identité pour chaque médicament, le contrôle de l'étiquette consiste à contrôler et assurer l'exactitude des informations suivantes:

- Le nom du médicament.
- La composition, la forme galénique, la quantité du produit dans le récipient.
- Le numéro du lot de fabrication.
- Les dates de fabrication et d'expiration (explicitement ou sous forme de code).
- Les conditions de conservation et de manutention du médicament si cela s'avère nécessaire.
- Les instructions et précautions pour le meilleur usage du médicament.
- L'adresse complète du fabricant en indiquant surtout le lieu et le pays d'origine.
- L'Autorisation de Mise au Marché (AMM) dans le pays d'origine.

1.2.3.3. Contrôle du laboratoire Contrôle Qualité

Contrôle des matières premières

Après la réception des matières premières (principes actifs et les excipients), Elles sont stockées dans une zone quarantaine en attente de contrôle, Ce contrôle consiste à mesurer les variables sensibles comme l'humidité et le dosage des principes actifs et les excipients, Si le contrôle s'avère concluant, les matières sont recensées en leur attribuant un numéro de contrôle et stockées dans la zone de stockage.

Contrôle des produits finis

Lorsque la fabrication d'un lot est finie l'équipe prélève un échantillon (la taille et comment) des produits finis, toutes les tests « galéniques » faits en cours de compression (masse, dureté...) sont refaits après au niveau du laboratoire CQ, en plus de ces tests, il y a d'autres tests physico-chimiques, par exemple :

- La mesure du teneur en eau à travers la méthode de **Karl Fisher**.
- La mesure de la teneur résiduelle.
- La mesure de dosage : voire la proportion du principe actif dans le comprimé.
- La dissolution.
- L'impureté.

1.3. Analyse SWOT de la procédure de Contrôle Qualité

Dans le cadre du projet d'amélioration de procédure de CQ de Sanofi, nous avons réalisé un diagnostic général de cette procédure, ça nous a permis de sortir avec l'analyse SWOT suivante.

1.3.1. Forces

Les forces sont les facteurs qui influencent positivement la performance industrielle. Ce sont les points positifs internes à l'usine qui lui procurent un avantage durable. Pour le cas de Sanofi les forces peuvent être résumées dans ce qui suit :

- **Respect des Bonnes Pratiques de fabrication (BPF)** (voir annexe n°4)

Tout le personnel au niveau de laboratoire et au niveau du site de fabrication veille à la bonne application des bonnes pratiques de fabrication (BPF) les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

- **Compétence du personnel :**

Les ingénieurs et les techniciens de l'entreprises sont compétents, ils possèdent les qualifications nécessaires et ont une expérience significative dans le domaine pharmaceutique.

- **Simplicité et la facilité de procédure :**

La démarche de contrôle qualité est très simple et facile et donc facilement assimilée et pratiquée par les employés même ceux nouvellement recrutés qui généralement via une courte formation il peut effectuer facilement le contrôle.

- **Position favorable sur le marché algérien :**

Sanofi a une expérience importante dans le domaine pharmaceutique et ces médicaments sont approuvés par les laboratoires de santé, cette réputation aide l'entreprise à envahir le marché algérien avec une position favorable par rapport aux concurrents.

1.3.2.Faiblesses

Les faiblesses sont les facteurs qui influencent négativement la performance industrielle. Ces faiblesses offrent d'importants potentiels d'amélioration dans l'usine. Pour le cas de Sanofi les faiblesses peuvent être résumées dans ce qui suit :

- **Pas de maîtrise statistique des procédés :**

L'absence de l'utilisation des méthodes de contrôle statistiques efficaces pour la recherche et de l'analyse des sources des fluctuations de la qualité des produits, donc lorsque la qualité se dégrade on ne peut pas trouver la cause de la dégradation, c'est-à-dire il ne dispose pas d'un outil lui permettant de faire clairement la distinction entre un état stable et instable. Il y a une absence des cartes de contrôle.

- **La résistance des employés aux changements :**

Les employés ne supportent pas beaucoup les changements pour l'amélioration continue au sein de l'entreprise donc ils résistent contre les initiatives d'amélioration.

- **La non maîtrise des outils informatiques**

Les personnels de SANOFI n'ont pas une bonne connaissance informatique surtout les nouveaux logiciels de gestion comme les Enterprise Resource Planning (ERP).

- **Gaspillage de temps**

C'est la faiblesse la plus évidente et c'est celle qui a le plus grand impact sur la performance car elle pénalise littéralement l'entreprise. Le gaspillage du temps concerne principalement :

- Le remplissage du dossier de lot englobant toutes les étapes de fabrication ainsi que les contrôles effectués qui se fait manuellement à cause de la non existence de logiciels permettant la collecte et la restitution des données ce qui engendre une perte de temps considérable.
- Changement des équipes : Nous avons remarqué un retard de plus de 15 min dans le changement des équipes, cela influe significativement sur la production.

1.3.3.Opportunités

Les opportunités sont les facteurs extérieurs ou les situations dont l'entreprise peut tirer un bénéfice, Pour le cas de Sanofi les opportunités décelées peuvent être résumées dans ce qui suit :

- **Possibilité de formation des employés :**

Le personnel recruté au sein de Sanofi possède la qualification nécessaire qui lui permet de suivre aisément des formations et des stages pour améliorer que ce soit la maîtrise des procédés ainsi que leur niveau en informatique.

- **Technologies innovantes :**

L'innovation technologique fait une entrée fracassante dans le secteur pharmaceutique, provoquant une transformation de fond chez tous les acteurs de santé en développant des nouveaux médicaments ou des nouvelles méthodes de fabrication.

- **Les dépenses de santé en augmentation :**

Le marché algérien est en augmentation permanent, le taux d'accroissement du marché du médicament s'élevant annuellement à 10%.

- **Augmentation de l'espérance de vie des algériens :**

L'espérance de vie des algériens connaît une augmentation importante dans les dernières décennies (58 en 1980 à 75 en 2016) cette augmentation exige un soin de santé sage.

- **Projets d'amélioration continue :**

Des projets d'amélioration ont été mené au sein de l'entreprise tel que l'application du Lean management, seulement ces projets n'ont pas été concrétisés et donc il devient opportun de les mettre en œuvre.

1.3.4. Menaces

Les menaces sont les facteurs extérieurs ou les situations qui peuvent menacer le fonctionnement de l'entreprise, les principales menaces sont :

- **L'apparition des nouvelles lois et durcissement des réglementations existantes notamment celles liées à l'homologation des médicaments:**

Le domaine pharmaceutique est très sensible à la qualité donc des nouvelles lois ou des nouvelles exigences peuvent apparaître et qui nécessitent des méthodes de contrôle plus sévères.

- **Concurrence des médicaments génériques**

Depuis les dix dernières années, de nombreuses molécules brevetées dans les années 1980 par les grandes firmes pharmaceutiques tombent dans le domaine public et deviennent ainsi copiables. Ces copies des médicaments princeps dont le brevet a expiré, appelées médicaments génériques, gagnent des parts de marché importantes du fait de leurs prix compétitifs et représentent un manque à gagner pour les *Big Pharma*.

- **Baisse du niveau de vie : donc actions sur triptyque qualité délais et coût**

La baisse de niveaux de vie des algériens surtout après la baisse de prix de pétrole menace le marché des médicaments donc une perte des investissements qui sont déjà mise en place.

- **Accroissement de la contrefaçon**

La contrefaçon de médicaments tue et entraîne des conséquences graves pour la santé des personnes trompées. Il est difficile de se défendre contre cette activité criminelle organisée, La contrefaçon concerne aujourd'hui 10 % du marché mondial, soit 45 milliards de dollars. Dans certains pays d'Afrique, jusqu'à 50 % des médicaments disponibles sont contrefaits.

- **Démotivation des personnels :**

La démotivation peut générer beaucoup de problèmes sur le bon fonctionnement de l'entreprise donc il faut toujours motiver les employés.

L'analyse SWOT peuvent être résumées dans un schéma de la matrice SWOT suivant :

Tableau 1-2 La matrice SWOT du procédé de contrôle qualité

Forces	Faiblesses
-Respect des BPF -Compétence du personnel -Simplicité et la facilité de procédure -Position favorable sur le marché algérien	-Pas de maîtrise statistique des procédés -La résistance des employés aux changements -La non maîtrise des outils informatiques -Gaspillage de temps

Opportunité -Possibilité de formation des employés -Technologies innovantes -Les dépenses de santé en augmentation -Augmentation de l'espérance de vie des algériens -Projets d'amélioration continue	Menaces -L'apparition des nouvelles lois -Concurrence des médicaments génériques -Baisse du niveau de vie -Accroissement de la contrefaçon -Démotivation des personnels
---	---

L'analyse SWOT nous a aidé à approfondir nos connaissances sur la procédure CQ de Sanofi et nous a permis de dresser le constat des insuffisances au niveau de CQ ces insuffisances concernent principalement :

- a. La non-utilisation des outils d'analyse statistique, plus précisément les cartes de contrôle qui justifie les dysfonctionnements et les déviations liées à la qualité pour certains produits.
- b. La non utilisation des outils informatiques pour faciliter les tâches d'enregistrement des résultats de contrôle puisque le service qualité traite les données de contrôle manuellement et il y a beaucoup des documents qui doivent être enregistrés dans l'archive de l'entreprise qui prennent beaucoup de place pour les stocker et beaucoup de temps pour les organiser.

Et nous avons détecter quelque opportunité qui peut être exploité comme un piste d'amélioration comme l'exploitation des technologies et des outils innovants et lancer des projet d'amélioration continue pour maîtriser la procédure CQ.

Conclusion et problématique

A travers ce chapitre nous avons présenté l'entreprise Sanofi ainsi que ses activités et le contexte dans lequel elle évolue.

Nous avons décrit le processus de fabrication, de conditionnement et le processus de contrôle qualité au sein de l'entreprise.

Le Diagnostic SWOT du processus CQ et les résultats de ce diagnostic qui ont permis l'émergence de la problématique objet de l'étude ont été également présentés.

En guise de résumé nous pouvons affirmer que la démarche de CQ chez Sanofi en dépit de sa clarté et sa simplicité ne permet pas de répondre aux exigences d'amélioration continue et de validation des procédures de fabrication pratiquées dans l'industrie pharmaceutique. On a constaté plusieurs manques concernant le processus de CQ dont principalement l'absence de l'utilisation des cartes de contrôle, l'absence de l'utilisation des outils et des applications informatiques pour simplifier le travail et pour analyser et traiter les différentes données.

D'où vient notre problématique Comment développer et utiliser une application permettant la collecte, la restitution et l'analyse des données pour exploiter les outils de la MSP.

Afin de résoudre cette problématique nous préconisons un certain nombre de solutions que nous développerons dans le chapitre III du présent document. Ces solutions reposent sur l'utilisation des outils qu'offre la démarche MSP et que nous passerons en revue dans la partie suivante consacrée à l'état de l'art.

Chapitre 2

État de l'art

Introduction

Ce chapitre est dédié à l'état de l'art, son objet est de passer en revue les concepts théoriques qui englobent les notions élémentaires du cadre théorique du système qualité.

Dans un premier temps, nous focaliserons notre attention sur des aspects relevant de la MSP comme un outil efficace d'amélioration de la qualité et principalement sur les cartes de contrôle, avec une explication détaillée sur la démarche de leurs mises en place.

On terminera par présenter notre axe final qui concerne l'étude de méthodologie de développement des logiciels d'aide à la décision en entreprise.

Ces parties nous permettront de définir les bases méthodologiques que nous appliquerons pour apporter les éléments de réponse adéquats à la problématique traitée.

2.1. Les outils de la maîtrise statistique des procédés

2.1.1. Les cartes de contrôle

La Maîtrise Statistique de Processus est l'ensemble des méthodes et des actions permettant d'évaluer de façon statistique les performances d'un processus de production, et de décider de le régler, si nécessaire, pour maintenir les caractéristiques des produits stables et conformes aux spécifications retenues.

2.1.1.1. Définition d'un processus (GOGUE, 2012)

Un processus est un ensemble de conditions, ou un ensemble de causes, qui agissent ensemble pour produire un résultat donné. Sur un site de fabrication, C'est la combinaison des éléments suivants :

- ✓ Equipements de production et de tests
- ✓ Hommes et organisations
- ✓ Matière première à transformer
- ✓ Méthodes et instructions
- ✓ Procédures
- ✓ Le tout dans un environnement social et économique donné

Il est également caractérisé par :

- ✓ Une entrée mesurable
- ✓ Une valeur ajoutée
- ✓ Une sortie mesurable
- ✓ Une répétabilité

2.1.1.2. Contrôle statistique de la qualité (GOGUE, 2012)

Le mot "statistique" signifie que nous avons affaire à des nombres, et plus particulièrement qu'il s'agit de traiter des nombres pour en tirer des conclusions.

Le mot "qualité" ne signifie pas seulement qu'un produit est bon ou mauvais. Il concerne les caractéristiques d'un objet ou d'un processus qui est mis à l'étude.

Le mot "contrôle" signifie qu'il faut garder une chose entre certaines limites, ou qu'il faut conduire une chose à se comporter comme voulu.

Quand ces trois mots sont mis ensemble, le contrôle statistique de la qualité, appliqué à une opération de fabrication, signifie l'étude des caractéristiques du processus afin qu'il se comporte comme voulu.

2.1.1.3. Causes des défauts du produit (PILLET, 2005)

Tous les processus, quels qu'ils soient, sont incapables de produire toujours exactement le même produit, quelle que soit la machine étudiée, la caractéristique observée, on note toujours une dispersion dans la répartition de la caractéristique. Une cote sur un lot de pièces

ne fera jamais exactement 10 mm , mais sera répartie entre $9,97$ et $10,03\text{ mm}$ par exemple. Un lot de résistances électriques dont la valeur nominale est de 10 ohms , aura en fait des valeurs comprises entre $9,9$ et $10,1\text{ ohms}$. Cette variabilité est incontournable et il faut être capable de « vivre avec ».

Ces variations proviennent de l'ensemble du processus de production. L'analyse des processus de fabrication permet de dissocier 5 éléments élémentaires qui contribuent à créer cette dispersion. On désigne généralement par les **5M** ces 5 causes fondamentales responsables de dispersion, et donc de non-qualité :



Figure 2-1 Les 5 M du Processus (PILLET, 2005)

La méthode MSP a pour objectif la maîtrise des processus en partant de l'analyse de ces 5 M. Elle apporte une plus grande rigueur et des outils méthodologiques qui vont aider les opérateurs et la maîtrise dans leur tâche d'amélioration de la qualité.

La dispersion est séparée en deux catégories :

- ✓ Les dispersions dues aux causes communes,
- ✓ Les dispersions dues aux causes spéciales.

A. Les causes communes

Ce sont les nombreuses sources de variation attribuables au hasard qui sont toujours présentes à des degrés divers dans différents processus. Les statistiques étant l'étude des phénomènes perturbés par le hasard, on sait modéliser le comportement des causes aléatoires, et par conséquent, prévoir la performance d'un processus qui n'est soumis qu'à des causes communes de dispersion.

De toutes manières, ces causes étant toujours présentes et de plus, en grand nombre, il faudra « vivre avec ». L'ensemble de ces causes communes forme la variabilité intrinsèque du processus.

- ✓ **Problèmes d'organisation** : manque de formation, manque d'encadrement, problèmes de communication, procédures pas à jour, pas de processus de résolution de problèmes efficaces.
- ✓ **Machine ou produit inadapté à la situation** : mauvaise conception, mauvais état, vibrations, procès non conforme aux exigences, mauvais réglages...
- ✓ **Mauvaises conditions de travail** : manque d'éclairage, vibrations, humidité, zone de travail encombrés, problèmes d'ergonomies, problèmes d'approvisionnements...

B. Les causes spéciales

Ce sont les causes identifiables de dispersion, souvent irrégulières et instables, et par conséquent difficiles à prévoir. L'apparition d'une cause spéciale nécessite une intervention

sur le processus. Contrairement aux causes communes, les causes spéciales sont en général peu nombreuses.

Exemple de causes spéciales : dérèglement d'un outil ; usure d'un outil ; mauvaise lubrification, erreur humaine, problème de qualité de la matière, panne... Tout l'enjeu est de pouvoir les identifier pour les éliminer.

Lorsqu'on analyse les causes spéciales qui interviennent sur le processus, on s'aperçoit qu'on peut classer les causes spéciales en 2 catégories :

- celles qui agissent sur **la position** de la valeur surveillée (dérèglement d'un outil par exemple).
- celles qui agissent sur **la dispersion** et donc sur la capacité du processus (défaut de lubrification par exemple).

Un processus « **sous contrôle** » est un processus dans lequel seules subsistent les causes communes. Un processus « **hors contrôle** » est soumis à la présence de causes spéciales.

Les cartes de contrôle ont pour objectifs de prévenir l'apparition des causes spéciales et de dissocier celles qui ne nécessiteront qu'un réglage de celles qui risquent de modifier la capacité habituellement rencontrée.

2.1.1.4. Le principe des cartes des contrôles

Le Dr. Shewhart résume ainsi le principe des cartes de contrôle : « *Emmener un processus dans un état de « contrôle statistique » où il y a uniquement des variations naturelles, et le garder sous contrôle, est nécessaire pour prédire les résultats et manager un processus avec efficacité.* »

Une carte de contrôle représente dans le temps l'évolution des paramètres que nous avons décidé de mettre sous contrôle. A une certaine fréquence, on vient prélever k échantillons de taille n et on reporte ensuite sur un graphique les données, en construisant :

Une ligne centrale qui représente la moyenne et qui permet d'identifier la « localisation » du processus pour détecter les décrochages et évolutions.

Une limite supérieure et inférieure (limites naturelles) qui sont placées à équidistance, 3σ de la ligne centrale, et qui permet de mesurer le niveau de variabilité du processus.

2.1.1.5. Objectif des cartes de contrôle (PILLET, 2005)

L'objectif des cartes de contrôle est de donner une image de la façon dont le processus de fabrication se déroule. Cette image permet de discerner si, à un moment donné, il y a présence d'une cause spéciale ou si les variations observées ne sont dues qu'à des causes communes.

Les cartes de contrôles permettent donc de suivre les différents paramètres d'une fabrication, et servent à :

- Déterminer les moments opportuns pour un réglage éventuel en utilisant les cartes comme base de décision ;
- Connaître la capacité du procédé, c'est-à-dire le niveau de qualité qu'on peut attendre de celui-ci tant qu'il est sous contrôle.
- S'assurer que cette capacité n'évolue pas et déclencher une action dans le cas contraire.
- Stimuler l'amélioration constante de la qualité du procédé.

2.1.1.6. Types de cartes de contrôle (NIC,1986)

- **Carte \bar{x}**

Une carte de contrôle pour la moyenne (Carte \bar{X}) comporte une ligne centrale, des limites de surveillance supérieure et inférieure, et des limites d'action supérieure et inférieure.

Une des cartes les plus utilisées et les plus simples est la carte de contrôle pour la moyenne qui se base sur la distribution des valeurs de contrôle autour d'une valeur cible. La carte peut être utilisée pour surveiller la combinaison d'effets systématiques et aléatoires sur les valeurs de contrôle, se fondant sur des résultats individuels ou sur la moyenne obtenue par des analyses multiples.

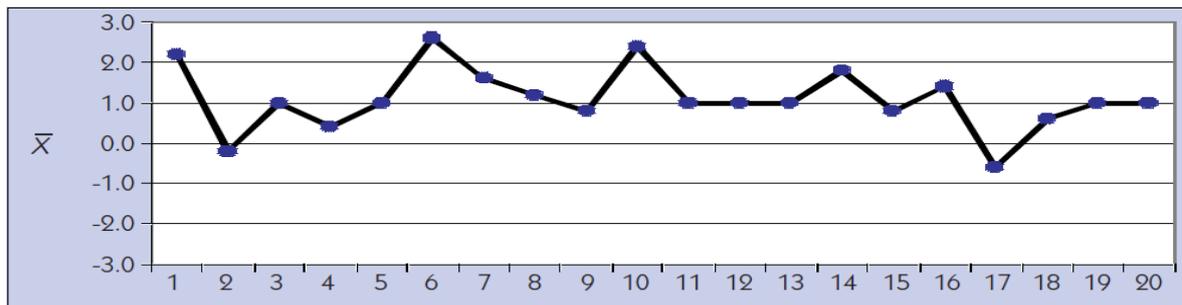


Figure 2-2 Carte \bar{X} (PILLET, 2005)

- **Cartes d'étendue**

Une carte d'étendue R comporte une ligne centrale, une limite de surveillance supérieure et une limite d'action supérieure.

La carte \bar{X} montre à quel point les valeurs de contrôle (valeurs moyennes obtenues à travers des analyses multiples ou valeurs individuelles) se situent à l'intérieur des limites de contrôle. Par contraste les cartes d'étendue sont essentiellement utilisées pour effectuer des contrôles de répétabilité. L'étendue est définie comme la différence entre le résultat individuel le plus petit et le plus grand pour deux ou plusieurs échantillons.

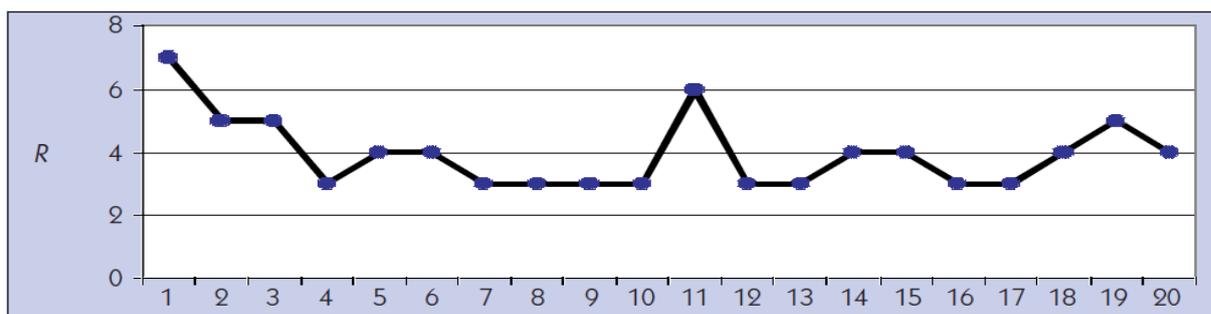


Figure 2-3 Carte d'étendue (PILLET, 2005)

2.1.1.7. Limites naturelles Vs limites de tolérance (PILLET, 2005)

Les tolérances servent à déterminer si les pièces qu'on vient de faire sont bonnes ou mauvaises. Elles servent à agir sur les pièces pour décider de l'acceptation ou du refus des pièces que l'on a fabriquées. On regarde en arrière.

Les limites naturelles servent à déterminer si le processus de fabrication est toujours centré sur la cible. Elles servent à agir sur le processus pour que les prochaines pièces à réaliser restent bonnes. On regarde en avant.

Souvent, les opérateurs pilotent les processus à partir des limites de tolérance plutôt que d'utiliser les limites naturelles. Cela peut conduire à deux types d'erreurs illustrées par la figure en dessous :

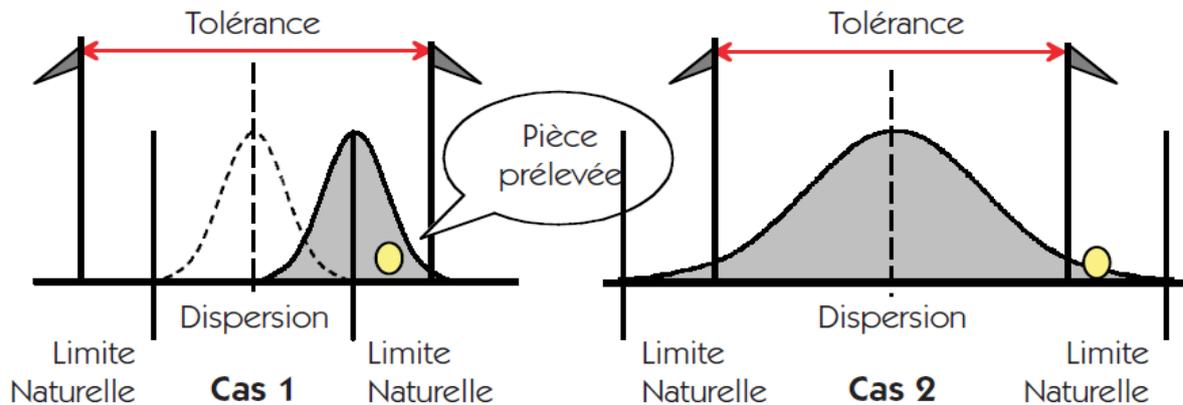


Figure 2-4 Pilotage à partir des tolérances (PILLET, 2005)

- **Dans le cas 1**, processus capable, l'opérateur prélève une pièce qui se situe à l'intérieur des tolérances. Traditionnellement, cette pièce étant « bonne », il continue sa production. Pourtant, la pièce est en dehors des limites naturelles, Le processus n'est pas centré sur la cible, il faut régler.
- **Dans le cas 2**, processus non capable, l'opérateur prélève une pièce qui se situe à l'extérieur des tolérances. Traditionnellement, cette pièce étant « mauvaise », il règle le processus. Pourtant, la pièce est dans les limites naturelles. Il est possible que le processus soit parfaitement centré. Dans ce cas on ne doit pas toucher au processus.

2.1.2. Mise en place des cartes de contrôle

La mise en œuvre d'une carte de contrôle pour la proportion de non-conformes est relativement simple. Les étapes à suivre (Démarche DMAICS) ; (PILLET, 2005)

La figure suivante illustre les étapes de mise sous contrôle d'un processus. On note sur ce diagramme les deux étapes préalables très importantes qui sont :

- Définir le choix des caractéristiques à suivre.
- L'étude de la capacité du moyen de mesure.

En fait la mise sous contrôle d'un processus consiste à suivre la démarche DMAICS (Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser) de Six Sigma. Les étapes Analyser et Améliorer pouvant parfois être court-circuitées lorsque les capacités du processus sont bonnes.

Les étapes sont résumées à la figure 2-5.

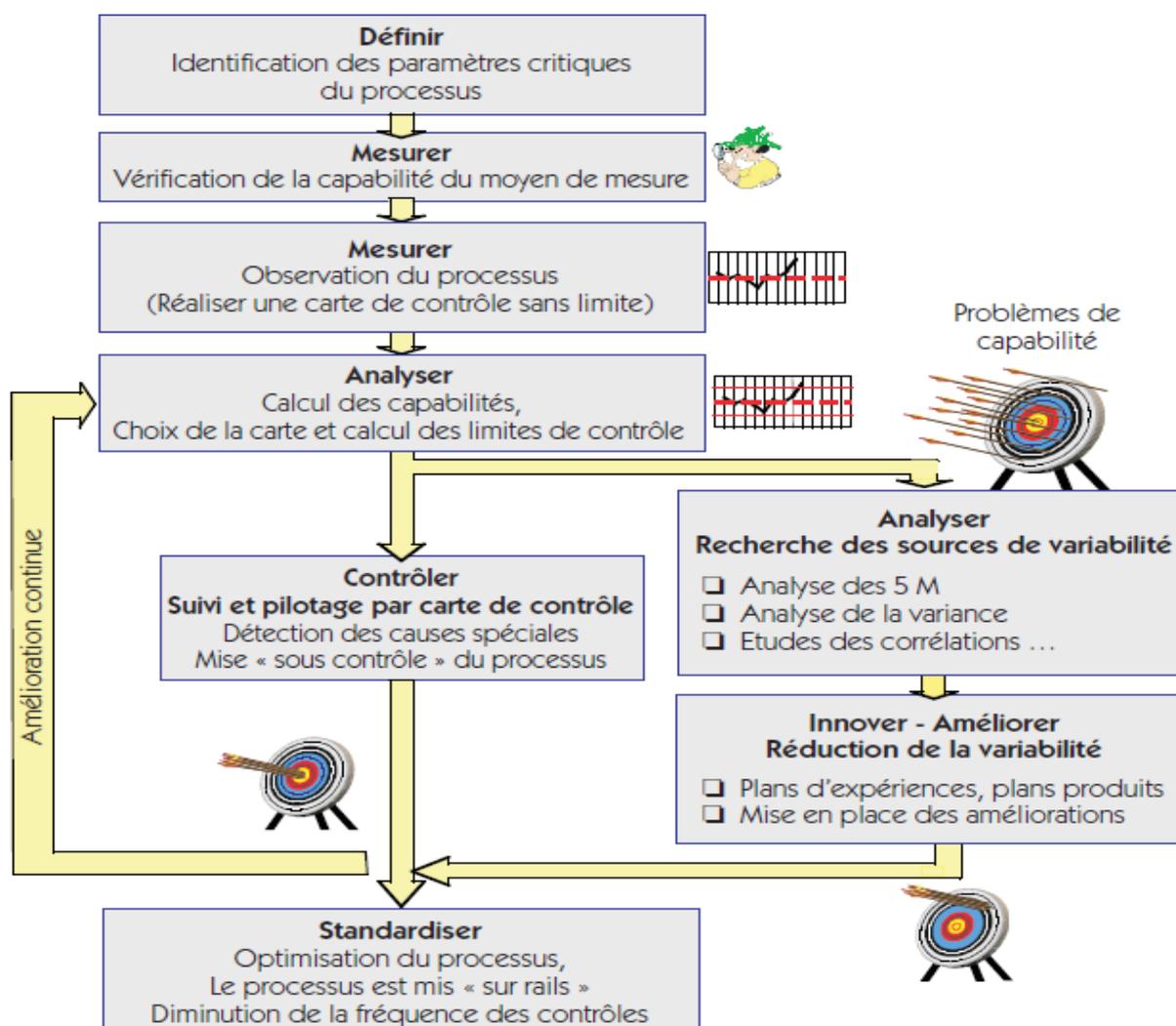


Figure 2-5 Mise sous contrôle d'un processus (PILLET, 2005)

2.1.2.1. Définir

Le nombre de caractéristiques suivies en production est en règle générale très important et il n'est pas concevable ni même souhaitable de suivre toutes les caractéristiques par cartes de contrôle. La première étape consiste donc à choisir les caractéristiques candidates au suivi par carte.

- **Le choix des caractéristiques à piloter**

En règle générale, on retient trois critères de sélection de ces caractéristiques candidates :

1. L'importance de la caractéristique pour la satisfaction du client.
2. L'historique de non-qualité sur cette caractéristique
3. La corrélation existante entre plusieurs caractéristiques.

- **La matrice d'impact**

La matrice d'impact est un outil permettant de choisir les caractéristiques les plus importantes à suivre sous MSP. L'objectif de cet outil est de rechercher les caractéristiques qui ont un impact fort sur la satisfaction des clients.

Caractéristiques client sur le produit (Tous les clients Assemblage, produit fini...)	Importance	Pièce A			Pièce B			
		Largeur 10	Parallélisme	Hauteur 8	Profondeur 2	Diamètre 2	Longueur	Diam7tre4
Fonctionnement souple	5	9					9	
Pas de jeu visible	3	9	3		9	3		
Assemblage sans forcer	2			3			1	9
Fiabilité	5		3	1		9		
Importance		72	24	11	27	54	47	18
Capabilité prévisionnelle Ppk		⊗	☺	☺	⊗	⊗	☺	☺

L'impact est noté 1 (Faible); 3 (Moyen); 9 (Fort)

Figure 2-6 Matrice d'impact

2.1.2.2. Mesurer

Ce point est un point essentiel dans la réussite de la mise sous contrôle d'un processus. Il est inutile de placer une carte de contrôle si la dispersion de l'instrument de mesure occupe déjà la presque totalité de la tolérance comme nous l'avons vu parfois ! La première étape consiste à vérifier si on sait mesurer dans de bonnes conditions de répétabilité et de reproductibilité.

- **Observation du processus**

Les cartes de contrôle ont pour objectif de surveiller que les variations observées sur le processus ne sont pas supérieures aux variations « normales » générées par les causes communes. Il faut donc connaître, avant de mettre en place une carte de contrôle, quelles sont ces variations. C'est le but de cette phase d'observation.

Une méthode très simple pour réaliser cette phase d'observation consiste à remplir une carte de contrôle sur laquelle aucune limite n'aura été portée. Les prélèvements s'effectuent par petits sous-groupes de taille constante et identique à celle qui sera retenue pour la carte de contrôle

Le but de ce travail étant d'éliminer toutes les variabilités qui peuvent être supprimées par la simple observation du processus.

- **Sélection de la taille des échantillons**

Le choix de la taille se fera en respectant ces deux conditions

1. les pièces à l'intérieur de chacun des sous-groupes doivent être produites dans des conditions très similaires sur un très court intervalle de temps. Il est donc hors de question qu'un réglage ait lieu à l'intérieur d'un prélèvement. Mais, il est tout à fait possible de réaliser des corrections entre deux prélèvements.
2. la taille des échantillons doit demeurer constante pour tous les sous-groupes.

- **Fréquence d'échantillonnage**

L'image de l'évolution réelle du processus va dépendre de la fréquence d'échantillonnage que l'on va choisir. Dans l'image suivante il est évident que la solution « points noirs » est meilleure que la solution « points blancs ». On remarque également qu'une fréquence plus élevée ne donnerait que peu d'informations supplémentaires. Il est donc nécessaire de connaître la fréquence d'évolution du processus pour déterminer la fréquence d'échantillonnage.

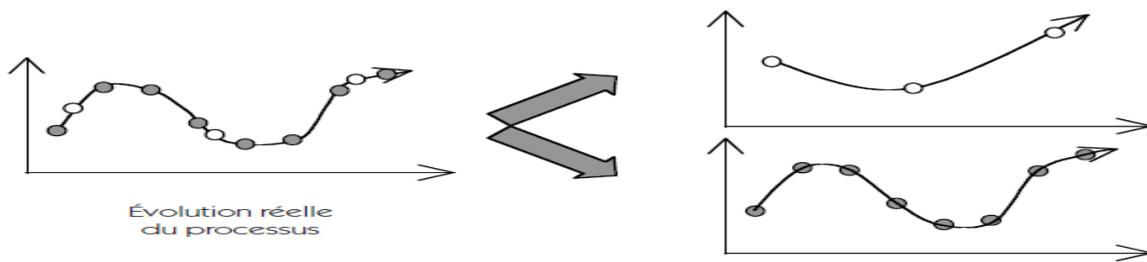


Figure 2-7 Incidence de la fréquence d'échantillonnage

Analyser la capacité se mesure par le rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'une machine ou d'un procédé

Elle permet de mesurer la capacité d'une machine ou d'un procédé à réaliser des pièces dans l'intervalle de tolérance fixé par le cahier des charges.

Nous distinguons deux indicateurs de capacité procédée à savoir :

- ✓ Capacité intrinsèque du procédé C_p
- ✓ Indicateur de dérèglement C_{pk}

• **Capacité intrinsèque du procédé (C_p)**

Cet indicateur compare la performance du procédé (intervalle de tolérance) et la performance obtenue

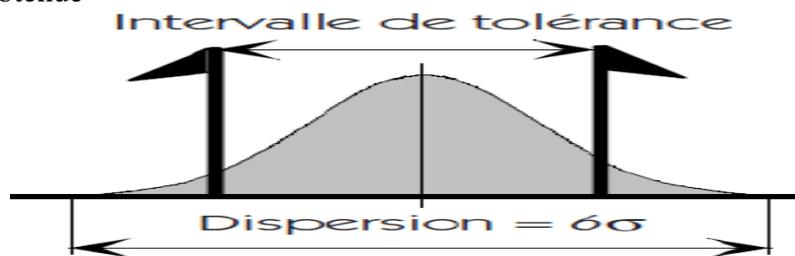


Figure 2-8 L'indicateur C_p

Il est calculé par la formule suivante : $C_p = \frac{(T_s - T_i)}{6\sigma}$

σ : Écart type

La longueur $T_s - T_i$ représente l'intervalle de tolérance $[T_i, T_s]$.

• **Indicateur de dérèglement C_{pk}**

Cet indicateur tient compte du dérèglement du procédé par rapport à la valeur cible, il compare les deux distances D_1 et D_2 (voir figure 2-9).

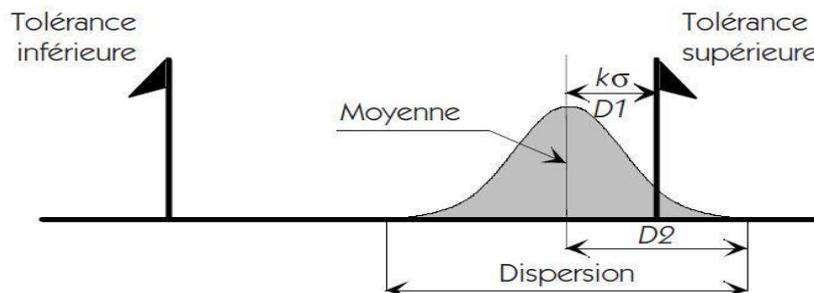


Figure 2-9 L'indicateur C_{pk}

Dans le cas d'un dérèglement du côté inférieur à la moyenne, ce n'est plus la distance DI qu'il faudra considérer, mais une distance $D'I$ (Moyenne – Tolérance inférieure).

La formule de calcul du C_{pk} est : $C_{pk} = \frac{(\text{Distance Moyenne-Limite la plus proche})}{3\sigma}$

- **Calcul des limites de contrôle :**

Les limites de contrôle se calculent en utilisant les formules suivantes :

- Pour les moyennes :

Limite de contrôle supérieure : $LSC_{\bar{x}} = \text{Cible} + A \cdot \sigma$

Limite de contrôle inférieure : $LIC_{\bar{x}} = \text{Cible} - A \cdot \sigma$

- Pour la carte de l'étendue

$LSC_r = D_1 \cdot \sigma$

$LSC_r = D_2 \cdot \sigma$

A c'est une constante à déterminer,

D_1, D_2 sont des constantes à calculer en fonction de taille et nombre de l'échantillon.

Généralement en prendre $A=3$ puisque statistiquement 3σ nous permet d'avoir 99,7% de chance de contenir les valeurs attendues. Autrement dit, nous n'avons que 0,3% de chances que la prochaine valeur ne soit pas dans l'intervalle. Ce qui est très faible et qui nous permettrait effectivement de dire que si elle est en dehors de cette limite, il doit y avoir une cause identifiable

2.1.2.3. Contrôler

Lors de cette phase, le processus est piloté en observant les cartes de contrôle. Pour une efficacité maximale des cartes de contrôle, il est indispensable que les décisions d'actions sur le processus soient dictées par les cartes. Le pilotage par cartes de contrôle doit se substituer et non s'ajouter aux méthodes empiriques de pilotage.

De très nombreuses applications de cartes de contrôle ont échoué faute d'avoir mis en pratique cette remarque.

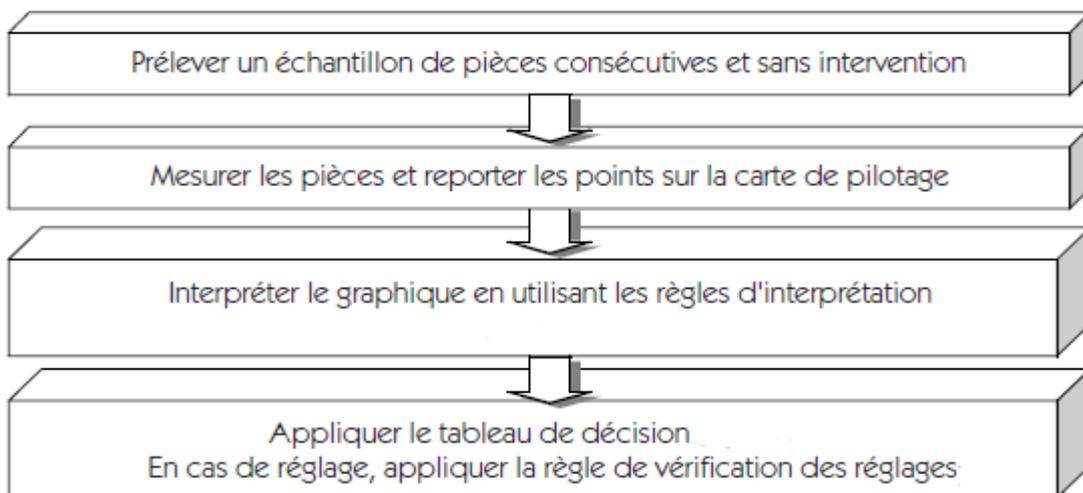
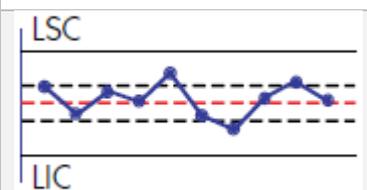
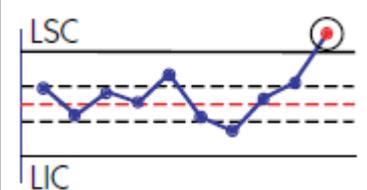
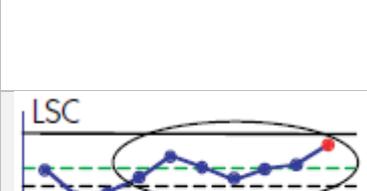
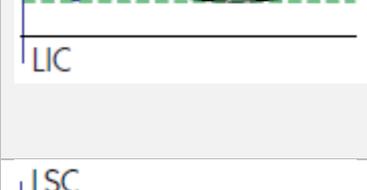
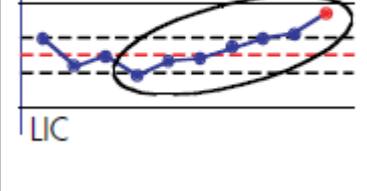


Figure 2-10 Méthode de pilotage

La phase de pilotage consiste donc à observer les cartes, les interpréter afin de détecter l'apparition de causes spéciales et de réagir avant de générer des produits hors spécification.

Tableau 2-1 Les règles de pilotage des cartes de contrôle

Graphique	Description	Décision carte des moyennes	Décision carte des étendues
	<p>Processus sous contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les courbes X et R oscillent de chaque côté de la moyenne. • 2/3 des points sont dans le tiers central de la carte. 	<p>Production</p>	<p>Production</p>
	<p>Point hors limites</p> <p>Le dernier point tracé a franchi une limite de contrôle.</p>	<p>Régler le processus</p> <p>De la valeur de l'écart qui sépare le point de la valeur cible.</p>	<p>Cas limite supérieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. • Il y a une erreur de mesure <p>Cas limite inférieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore • Le système de mesure est bloqué
	<p>Tendance croissante ou décroissante</p> <p>7 points consécutifs sont en augmentation régulière ou en diminution régulière.</p>	<p>Régler le processus</p> <p>si le dernier point approche les limites de contrôle de l'écart qui sépare le dernier point à la valeur cible</p>	<p>Cas tendance supérieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. <p>Cas tendance inférieure</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.
	<p>Tendance croissante ou décroissante</p> <p>7 points consécutifs sont en augmentation régulière ou en diminution régulière.</p>	<p>Régler le processus</p> <p>si le dernier point approche les limites de contrôle de l'écart qui sépare le dernier point à la valeur cible</p>	<p>Cas série croissante</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir. <p>Cas série décroissante</p> <ul style="list-style-type: none"> • La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.
	<p>1 point proche des limites</p> <p>Le dernier point tracé se situe dans le 1/6 au bord de la carte de contrôle</p>	<p>Confirmer</p> <p>En prélevant immédiatement un autre échantillon. Si le point revient dans le tiers central – production</p> <p>Si le point est également proche des limites ou hors limites, régler de la valeur moyenne des deux points</p>	<p>Cas limite supérieure</p> <p>Surveiller la capacité</p> <p>Si plusieurs points de la carte sont également proches de la limite supérieure, la capacité se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.</p>

En cas de réglage : un nouvel échantillon est mesuré et marqué sur la carte. Pour être acceptable, le point doit se situer dans le tiers central de la carte des moyennes

• **Décision sur la production**

En fonction de l'échantillonnage qui a été réalisé, il faut décider si la production peut être acceptée ou si elle doit donner lieu à un tri. Pour prendre cette décision, il faut tenir compte de la capacité court terme du processus exprimé par le C_p .

- En cas de mauvaise capacité ($C_p < 1,33$), Le processus n'est pas capable, on doit systématiquement trier la production pour obtenir un résultat correct.
- En cas de bonne capacité ($C_p > 1,67$), Le processus est capable, on peut produire sans trier même si on constate un point hors contrôle.
- Dans les cas intermédiaires ($1,33 < C_p < 1,67$), Le processus est capable, mais il faut qu'on ne trie la production que dans les cas où on constate un point hors contrôle.

2.1.2.4. Analyser et Innover

En parallèle avec le suivi et le pilotage par carte de contrôle, ces deux étapes sont indispensables à la mise sous contrôle d'une caractéristique lorsque la capacité s'avère insuffisante à l'issue de la phase « Mesurer ». Ces étapes nécessitent l'utilisation d'outils statistiques relativement sophistiqués tels que les études de régression, les plans d'expériences, l'analyse des 5 M, analyse de la variance, études des corrélations...etc.

2.1.2.5. Standardiser

Les cartes étant en place, il faudra interpréter celles-ci afin de détecter l'apparition des causes spéciales. Nous serons alors dans la phase d'utilisation des cartes de contrôle. L'utilisation des cartes de contrôle motive les opérateurs et l'encadrement à améliorer le processus et ainsi, à diminuer la variabilité naturelle de celui-ci. Lorsque cette variabilité aura diminué, il faudra alors recalculer les cartes... et continuer à améliorer. Nous entrons alors dans la phase d'amélioration continue qui est en fait l'objectif de la MSP. Le but est de mettre le processus sous contrôle, nous utilisons le mot « sur rails » pour bien imaginer le but de ce travail : limiter au maximum le nombre d'interventions nécessaires pour maintenir la caractéristique sur la cible.

Toutes les bonnes pratiques qui ont été mises en place dans le projet doivent être dupliquées aux autres processus. Les démarches de pilotage doivent être formalisées afin de garantir la pérennité de la mise sous contrôle.

2.1.3. Le diagramme de Pareto (DURET, 1998)

Le Diagramme de PARETO permet de représenter l'importance relative de différents phénomènes lorsqu'on dispose de données quantitatives.

Il prend la forme d'un graphique qui aide le travail d'analyse, en déterminant l'importance relative des différents faits et en établissant des ordres de priorité sur les causes.

2.1.3.1. But

C'est un outil de visualisation, d'analyse et d'aide à la prise de décision. En soulignant la répartition des faits par ordre d'importance, il permet de faire un choix et de concentrer l'action autour des problèmes à traiter en priorité. Il s'utilise pour des données mesurables, quantitatives.

2.1.3.2. Principe

Le diagramme de Pareto est un diagramme en colonnes, exposant et classant, par ordre décroissant d'importance, les causes d'un problème (par exemple). La hauteur des colonnes est alors proportionnelle à l'importance de chaque cause.

2.1.4. Le diagramme d'ISHIKAWA (DURET, 1998)

Pour tenter de diminuer ou d'anéantir un problème de qualité, il faut connaître toutes les causes qui peuvent lui donner naissance, puis en cherchant leur poids relatif, on peut déterminer sur quelles causes agir en priorité.

2.1.4.1. Description :

Le diagramme d'ISHIKAWA est un outil qui permet d'identifier les causes possibles d'un effet constaté et donc de déterminer les moyens pour y remédier.

Le diagramme causes – effets est une représentation graphique simple qui, pour un effet (un défaut, une caractéristique, un phénomène...) tente d'identifier l'ensemble des causes, des facteurs potentiels pouvant l'affecter.

Cet outil se présente sous la forme d'arêtes de poisson classant les catégories de causes inventoriées selon la loi des 5 M (matière, main d'œuvre, matériel, méthode, milieu).

Il est utilisé pour :

- ✓ Comprendre un phénomène, un processus.
- ✓ Analyser un défaut; remonter aux causes probables puis identifier la cause certaine.
- ✓ Identifier l'ensemble des causes d'un problème et sélectionner celles qui feront l'objet d'une analyse poussée afin de trouver des solutions.
- ✓ Il peut être utilisé comme support de formation de communication.
- ✓ Il peut être vu comme une base de connaissances.

L'emploi des **5 M** peut économiser un trop long débat :

- **M** comme **M**achines, c'est-à-dire tout ce qui exige un investissement et donc sujet à amortissement. On peut dire aussi Matériel. Locaux, gros outillages, équipements pédagogiques lourds... font parties de cette catégorie.
- **M** comme **M**ain d'œuvre : c'est le personnel, les membres, la hiérarchie... toute personne qui contribue à la marche de l'entreprise
- **M** comme **M**éthodes : la façon de faire, les modes opératoires, les instructions, les programmes, les procédés, écrits ou non, imposés ou non, personnels ou collectifs.
- **M** comme **M**atières : c'est tout ce qui est consommable, les fluides, les matières premières, le papier...
- **M** comme **M**ilieu : l'environnement physique et humain, l'ambiance de travail, les contacts avec l'extérieur.

Ce diagramme peut être illustré comme suit :

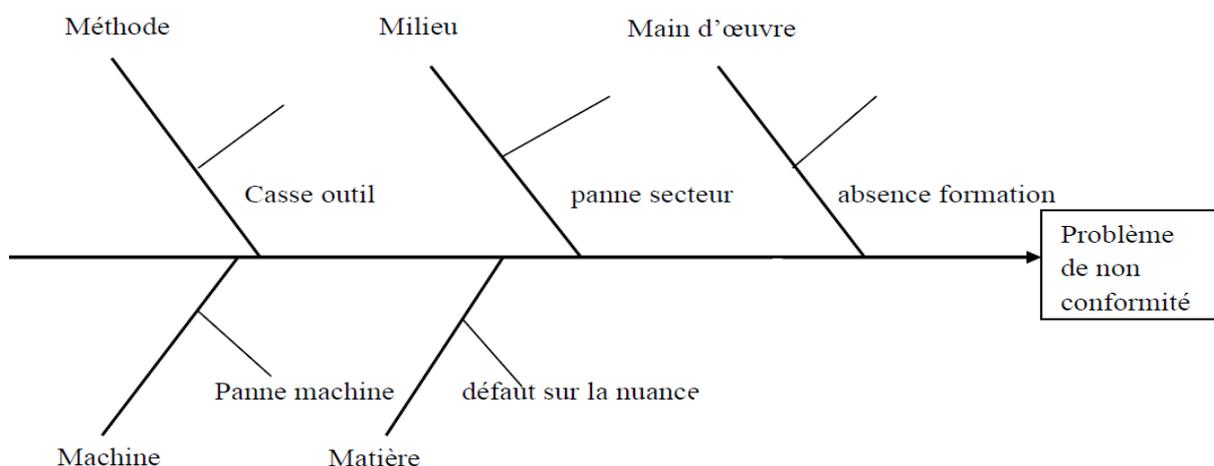


Figure 2-11 Diagramme d'ISHIKAWA

L'avantage de cette méthode est que les causes principales des erreurs sont énumérées assez rapidement.

2.1.5. Le diagramme de corrélation

Le diagramme de corrélation est également un outil connu mais trop peu utilisé. Il permet de savoir si deux variables évoluent de façon commune. Le principe du diagramme est le suivant:

- On représente les mesures sur un diagramme dont les axes représentent les deux variables
- Chaque mesure représente un point, le relevé de plusieurs mesures forme un nuage de points ;
- La corrélation apparaîtra si le nuage est orienté suivant une droite.

Généralement, lorsqu'on parle de relation entre deux types de données, nous parlons :

1. Ou d'une relation entre cause-et-effet,
2. D'une relation entre cause et une autre,

Par exemple la relation entre le niveau d'éclairage et les erreurs de contrôle.

A partir ces définitions, La MSP est une véritable démarche globale qui comprend méthodes et outils. Ces derniers sont nombreux, leur utilisation dépend de l'évolution et de l'état d'avancement de cette dernière. La MSP est un outil de prévention et la prévention est la clé de l'amélioration continue de la qualité.

Le tableau suivant représente l'utilité de chaque outil de la MSP :

Tableau 2-2 l'utilité des outils de la MSP

Outils	utilité
Carte de contrôle	Evaluer de façon statistique les performances d'un processus pour stabiliser les caractéristiques des produits.
Diagramme de Pareto	Représenter l'importance relative de différents phénomènes
Diagramme d'ISHIKAWA	Identifier les causes possibles qui agit sur a variabilité de procédés
Matrice de corrélation	Etudier la relation entre deux variables pour faire l'investigation

2.2.Méthodologie de développement de logiciels/Applications

Le génie logiciel est la discipline informatique rassemblant l'ensemble des techniques et méthodes permettant la mise en œuvre d'un produit logiciel.

En suivant cette définition, la préoccupation du génie logiciel est de rationaliser la production du logiciel afin d'optimiser les contraintes de coût, de temps et de qualité. Pour cela, un intérêt particulier est porté à la façon de modéliser les systèmes logiciels et leurs architectures. Différentes approches ont été proposées telles que l'approche orientée objet, l'utilisation de Framework ou de langages de description d'architectures.

2.2.1.Définition

2.2.1.1.Système informatique

Le système informatique est un moyen de mettre en œuvre un système d'information. Nous distinguons les catégories d'applications suivantes :

Les systèmes d'information en gestion sont caractérisés par un stockage important d'informations et de nombreux traitements en consultation, mise à jour de ces informations. Les systèmes actuels intègrent une composante réseau (accès distant) qui intervient plus dans l'implantation du système que dans sa modélisation.

Le calcul scientifique se caractérise par de nombreux calculs. Une base d'information peut servir à stocker les informations de base ou les résultats mais intervient assez peu dans le calcul lui-même. La difficulté principale est la description de modèles mathématiques par des modèles informatiques. Un critère important est la rapidité du traitement.

L'informatique temps-réel se caractérise par une réactivité très forte du système d'information. L'interface entre le système d'information et son objet naturel (le processus) prend ici une grande importance. Elle inclut des aspects matériels non négligeables : capteurs pour récupérer les informations, actionneurs pour piloter un objet naturel, bus de communications.

2.2.1.2. Modélisation

Un modèle est une représentation explicite par son utilisateur de la compréhension d'une situation ou un système par des données quantitative ou qualitative. Il peut être exprimé par des mathématiques, des symboles, des mots, mais essentiellement, c'est une description d'entités et de relations entre entités. Le terme représentation est aussi utilisé. Ainsi, modéliser revient à élaborer une vue partielle, plus ou moins abstraite, de l'existant. Un modèle est correct s'il permet de répondre aux questions qu'on se pose. Un modèle est opérationnel s'il peut être exécuté par une machine.

La recherche d'une bonne représentation lors de la résolution de problème est presque toujours une étape indispensable vers la solution. Il faut donc savoir changer de représentation pour mieux modéliser le problème. La modélisation en informatique est le passage du domaine du problème à celui de sa solution informatique. Ses difficultés sont : appréhender la sémantique du monde réel et la transformer en signes manipulables par les ordinateurs.

2.2.1.3. Méthode de développement

Une méthode est une technique de résolution de problèmes. Le terme de méthode recouvre plusieurs notions. Dans la littérature, le terme méthodologie est souvent, et à tort, synonyme de méthode. Une méthode est à la fois une philosophie dans l'approche des problèmes, une démarche ou un fil conducteur dans la résolution, des outils d'aide et enfin un formalisme ou des normes.

2.2.2. Classification de Logiciels

Il n'existe pas une classification mais plusieurs, l'une des classifications les plus célèbres est celle du NAPCS :

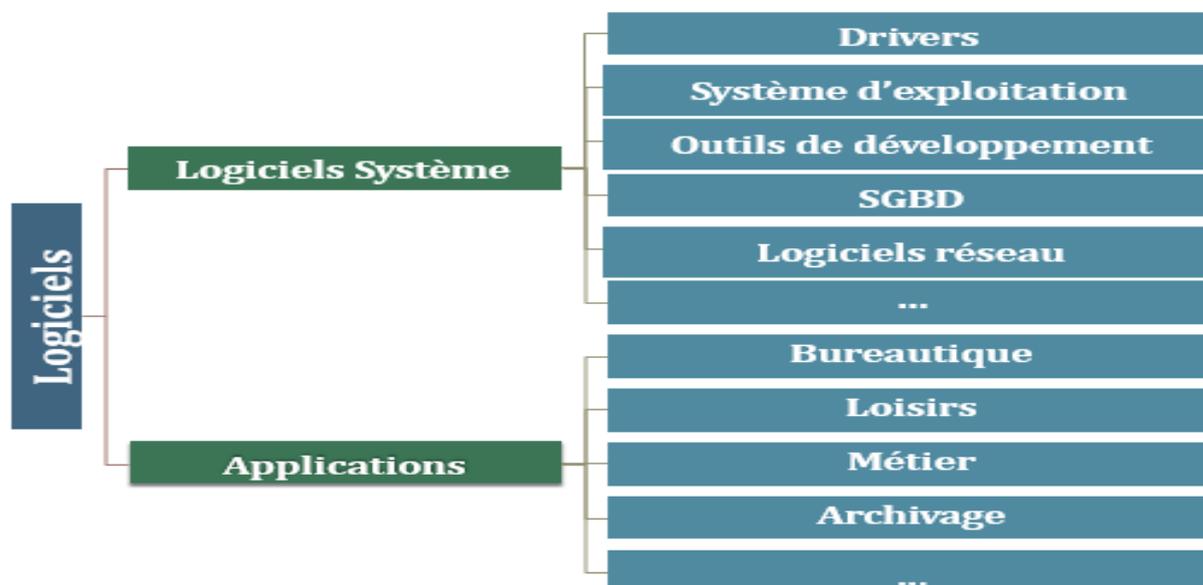


Figure 2-12 Classification de Logiciels

Cette classification décompose les systèmes logiciels en deux classes :

- ✓ Logiciels Système : Le logiciel système est un ensemble de programmes informatiques et de bibliothèques logicielles qui fournit un environnement permettant de créer et d'exécuter des logiciels applicatifs.

- ✓ Applications : Une application est un programme (ou un ensemble logiciel) directement utilisé par l'utilisateur pour réaliser une tâche, ou un ensemble de tâches élémentaires d'un même domaine ou formant un tout.

2.2.3. Cycle de développement d'un logiciel

Le cycle de développement d'un projet s'inscrit dans le cadre plus vaste des activités d'une organisation. Cette activité concerne un ensemble de projets (non disjoints). Un projet est caractérisé par des objectifs et un déroulement. Les phases d'un projet sont :

- ✓ L'expression du besoin. On exprime les objectifs et les principales contraintes.
- ✓ La définition du projet. Une étude de faisabilité permet d'évaluer les objectifs et contraintes en fonctions d'hypothèses. Ensuite, on sélectionne une approche globale en considérant tous les aspects du développement sans réaliser le projet.
- ✓ L'organisation. Lorsque le projet est accepté (objectifs, coûts et délais sont fixés), on planifie le développement du projet.
- ✓ *Le développement.*
- ✓ L'achèvement. On vérifie la conformité du projet par rapport aux objectifs (tout au long du développement).

2.2.3.1. Étapes du développement

Le processus de développement d'un système d'information couvre l'intégralité de son cycle de vie. Ce cycle de vie contient différentes activités dans différentes phases du développement du logiciel, en particulier, il y a cinq étapes (même si des variantes existent, elles sont surtout des différences de terminologie) : analyse des besoins, analyse conceptuelle, conception technique, réalisation, maintenance. Dans les méthodes à objets, le développement du logiciel est souvent découpé en quatre activités bien séparées : analyse des besoins, analyse et conception, conception détaillée et programmation, tests et intégration.

2.2.3.2. Cycles de vie

Il existe différents types de cycles de développement entrant dans la réalisation d'un logiciel. Ces cycles prendront en compte toutes les étapes de la conception d'un logiciel.

✓ Méthodes classiques

Les méthodes classiques ou traditionnelles se basent sur des approches structurées, fondées sur des processus rigoureux afin de livrer des projets selon des exigences strictes et établies d'avance avec le client. On distingue les deux modèles les plus connus et les plus utilisés de cette famille, modèle en cascade (voir annexe 10) et modèle en V (voir annexe 11).

✓ Méthodes agiles :

Contrairement aux méthodes classiques ou traditionnelles basées sur les modèles en cascade ou en V, sans rétroaction possible, les méthodes agiles utilisent un principe de développement itératif qui consiste à découper le projet en plusieurs étapes qu'on appelle « itérations ». Le but est d'assumer le fait que l'on ne peut pas tout connaître et anticiper quel que soit notre expérience.

Parmi les méthodes agiles, on distingue les deux modèles les plus utilisés de nos jours par excellence à savoir la méthode Scrum (voir annexe 12) et la méthode Rapid Application Développent (RAD).

Les méthodes agiles seront plus utilisées pour les gros projets car elles offrent une meilleure adaptabilité, visibilité et gestion des risques. Elles pourraient tout aussi bien être utilisées pour les projets où il n'y pas de documentations détaillées, le client peut alors voir l'évolution du projet et l'adapter selon ses besoins.

En revanche, les méthodes classiques seront plus utilisées si vous avez une idée très précise de votre projet avec un cahier des charges et planning très détaillé où vous avez anticipé tous les risques possibles.

Voici un tableau récapitulatif des différences entre les deux méthodes :

Tableau 2-3 Méthode classique Vs Méthode agile

Thème	Approche traditionnelle	Approche agile
Cycle de vie	En cascade ou en V, sans rétroaction possible, phases séquentielles.	Itératif et incrémental.
Planification	Prédictive, caractérisée par des plans plus ou moins détaillés sur la base d'un périmètre et d'exigences définies et stables au début du projet.	Adaptative avec plusieurs niveaux de planification (macro- et microplanification) avec ajustements si nécessaires au fil de l'eau en fonction des changements survenus.
Documentation	Produite en quantité importante comme support de communication, de validation et de contractualisation.	Réduite au strict nécessaire au profit d'incrément fonctionnels opérationnels pour obtenir le feedback du client.
Équipe	Une équipe avec des ressources spécialisées, dirigées par un chef de projet.	Une équipe responsabilisée où l'initiative et la communication sont privilégiées, soutenue par le chef de projet.
Qualité	Contrôle qualité à la fin du cycle de développement. Le client découvre le produit fini.	Un contrôle qualité précoce et permanent, au niveau du produit et du processus. Le client visualise les résultats tôt et fréquemment.
Changement	Résistance voire opposition au changement. Processus lourds de gestion des changements acceptés.	Accueil favorable au changement inéluctable, intégré dans le processus.
Suivi de l'avancement	Mesure de la conformité aux plans initiaux. Analyse des écarts.	Un seul indicateur d'avancement : le nombre de fonctionnalités implémentées et le travail restant à faire.
Gestion des risques	Processus distinct, rigoureux, de gestion des risques.	Gestion des risques intégrée dans le processus global, avec responsabilisation de chacun dans l'identification et la résolution des risques. Pilotage par les risques.
Mesure du succès	Respect des engagements initiaux en termes de coûts, de budget et de niveau de qualité.	Satisfaction client par la livraison de valeur ajoutée.

2.2.3.3. Méthode RAD

C'est la méthode agile la plus ancienne et celle qui a été la première à être en rupture avec les méthodes traditionnelles. Elle a introduit les notions d'itération et d'incrément. Elle vise à adopter la solution la plus stratégique (en termes de délais), la moins risquée, la plus fiable et la moins coûteuse.

Son cycle de développement est structuré en cinq phases :

- ✓ L'initialisation : cette phase définit le périmètre du projet, organise le travail par thème et détermine les ressources nécessaires.
- ✓ Le cadrage : il s'agit de la phase d'expression des besoins, au cours de sessions, réunions qui favorisent la productivité des groupes de travail grâce à des techniques d'animation spécifiques.

- ✓ Le design : c'est la phase de conception au cours de laquelle le système est modélisé. Les utilisateurs y sont associés pour valider les modèles, l'ergonomie et la cinématique générale de l'application.
- ✓ La construction : l'équipe ou SWAT (unité d'élite) construit l'application de façon itérative, par module ou par thème, que valident les utilisateurs toujours
- ✓ La finalisation : cette dernière phase officialise la livraison globale de l'application, déjà partiellement validée par les utilisateurs dans les phases précédentes.

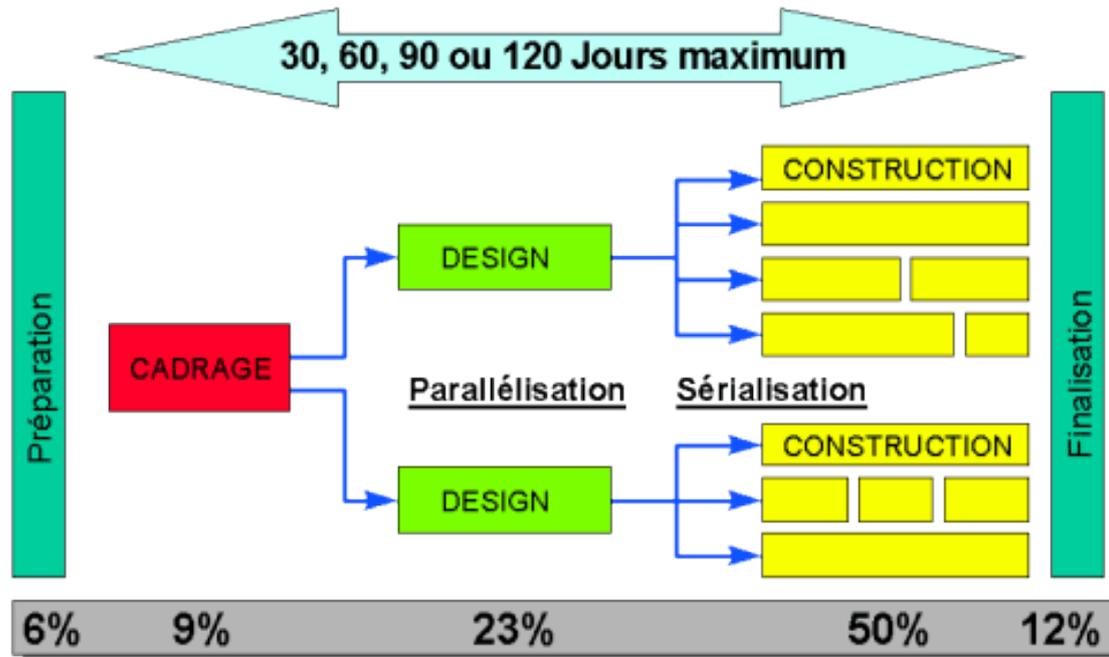


Figure 2-13 Les phases de projet avec la méthode RAD.

Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté :

- Les concepts du système qualité et ceux liés à la MSP notamment les notions fondamentales qui régissent la mise en place et la gestion des cartes de contrôle.
- Une partie sur la démarche de développement logiciel où nous avons présenté les différents modèles et les cycles de vie d'un projet informatique.

Ces différentes notions représentent un tremplin pour le développement de notre solution permettant de pallier les insuffisances notamment celles relatives à la collecte de données et la non existence d'outils MSP qui permet de contrôler pour régler et piloter les processus de qualité dans les trois départements de Sanofi (Contrôle qualité, Production et Maintenance).

Chapitre 3

Actions d'amélioration de la qualité

Introduction

Le diagnostic du système Contrôle qualité de l'entreprise a permis de déterminer les sources de dysfonctionnement caractérisant la démarche CQ chez Sanofi qui, comme mentionné dans la conclusion du premier chapitre, en dépit de sa clarté et sa simplicité ne permet pas de répondre aux exigences d'amélioration continue et de validation des procédures de fabrication pratiquées dans l'industrie pharmaceutique. A cet effet nous proposons dans ce qui suit les solutions que nous préconisons afin de pallier ces dysfonctionnements, ces solutions sont organisées autour de deux axes principaux :

Le premier axe consiste au développement d'un système informatique permettant la mise en place des cartes de contrôle et leur intégration dans l'ensemble des activités de l'entreprise dans le but de maîtriser et de piloter le processus qualité en temps réel.

Pour concevoir ce système informatique, la démarche utilisée est le cycle de vie de modèle RAD des méthodes agiles qui depuis l'expression et l'identification des besoins fonctionnels à travers la phase de conception jusqu'à la réalisation de la solution finale, permet de décrire de façon complète les fonctionnalités et les différentes spécifications assurées par le nouveau système informatique.

Le deuxième axe se propose d'offrir, à travers l'interprétation des restitutions du système qui ne sont d'autres que les cartes de contrôles réalisées sur l'ensemble des paramètres critiques, une analyse complète des procédés et des variabilités en utilisant les outils du MSP afin de trouver les causes et les effets qui influencent les processus de fabrication et proposer des solutions d'amélioration. Pour les besoins de ce travail, nous avons utilisés les restitutions relatives à un médicament phare qui n'est d'autre que le Doliprane 500 mg considéré pour les besoins d'étude comme médicament pilote.

3.1.Démarche de déroulement de la solution proposée

La démarche adoptée pour la mise en place de ce système est basée sur la méthode RAD qui est caractérisée par ces cinq étapes de développement qui sont regroupés dans ce qui suit :

- **Expression et analyse du besoin :**

Les phases d'expression et d'analyse du besoin permettent de décrire les fonctionnalités du logiciel et les contraintes sous lesquelles celui-ci doit être réalisé.

Donc cette phase permet de définir clairement à qui s'adresse le logiciel et à quel besoin il doit répondre.

- **Conception du système proposé :**

Dans cette étape nous allons présenter notre nouveau système tout en précisant son architecture globale.

- **Implémentation en VBA :**

Dans cette partie, nous allons définir la méthode d'implémentation en VBA afin de réaliser notre système.

- **Réalisation et mise en place du système proposé :**

Dans cette partie, on présentera d'abord les outils technologiques utilisés pour le développement du système. Ensuite, on présentera la projection des différentes spécifications en un système concret. Cette phase se termine par la réalisation des différents tests possibles qui permettent la validation et la vérification du système mis en place.

3.1.1.Expression et analyse du besoin

L'expression du besoin s'est faite à travers une analyse fonctionnelle que nous avons effectué et qui consiste à rechercher et à caractériser les fonctions offertes par un produit pour satisfaire les besoins de son utilisateur. L'analyse fonctionnelle permet d'identifier et de caractériser les fonctions de service d'un système informatique, à décrire le rôle et le fonctionnement de ce système ainsi que les différentes spécifications pour lesquelles le nouveau système va répondre.

Pour ce faire nous avons organisé notre analyse autour des trois points suivants :

3.1.1.1.La verbalisation du besoin

Cette étape consiste à identifier les différents utilisateurs, leurs besoins fonctionnels, leurs rôles et la valeur ajoutée par le nouveau système.

✓ Acteurs du projet

L'étude menée sur le système de production, contrôle qualité au sein de l'entreprise Sanofi a permis d'identifier les acteurs du système, de définir leurs attentes et leurs demandes. Ces différents acteurs dans ce système sont :

1. **Leader du projet** : Cet acteur assure le bon déroulement du projet et est représenté par le chef département optimisation des procédés.
2. **Responsables des départements** : Ces acteurs assurent le contrôle du processus de fabrication et sont représentés par l'ensemble des chefs département de l'entreprise
3. **Coordinateur d'investigation** : a pour mission l'analyse des données avec les différents départements. Cette tâche est assurée par une employée de l'entreprise.
4. **Techniciens, chargés des relevés** : Ces acteurs ont pour mission la saisie et la mise à jour des données de suivis (garde-technicien, technicien de recherche),
5. **Fonctionnaires et Superviseurs** : pour le contrôle et la consultation de la base et le suivi de la réalisation des produits dans chaque département. Ces personnes sont désignées au sein des différents départements.

Le schéma suivant résume les différents acteurs intervenant dans ce système :

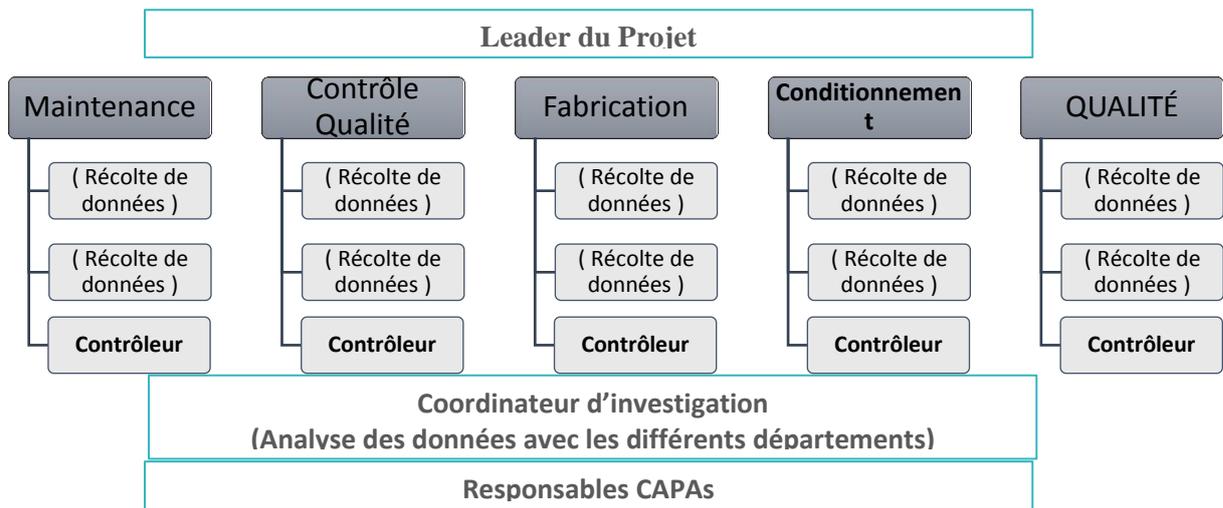


Figure 3-1 Acteurs du projet

3.1.1.2. Le diagramme « bête à cornes » pour l'identification du besoin

La formulation du besoin peut être représentée à l'aide d'un graphe appelé « bête à cornes ». Cet outil a pour objectif d'expliciter l'exigence fondamentale qui justifie la conception du produit.

L'outil « Bête à cornes » pose 3 questions essentielles concernant le produit à étudier :

- ✓ Y A qui le produit rend-il service ?
- ✓ Y Sur quoi agit-il ?
- ✓ Y Dans quel but ?

La réponse à ces trois questions, est présentée sur le schéma de la Figure suivante :

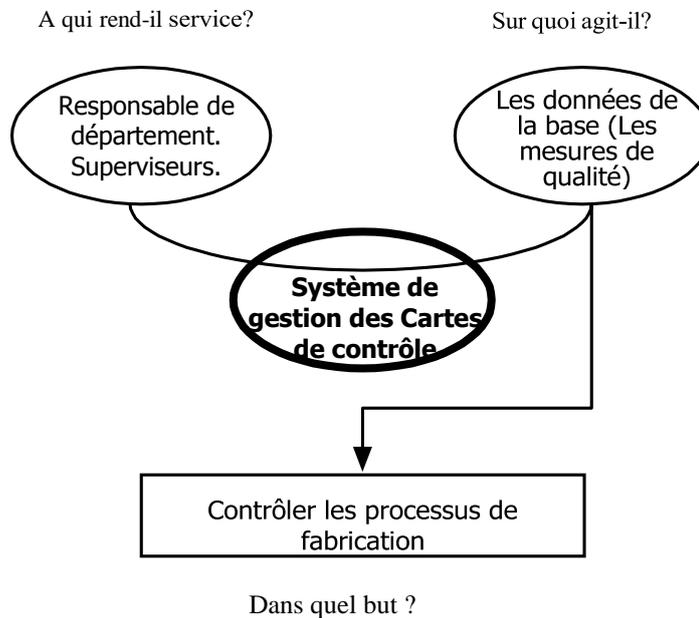


Figure 3-2 Diagramme « bête à cornes » du système de gestion des cartes de contrôle

3.1.1.3. Validation du besoin

La bête à cornes s'accompagne d'un contrôle de validité qui consiste à répondre à trois questions importantes :

- ✓ Pourquoi le système de gestion des cartes de contrôle existe-t-il ?

Parce qu'un processus peut être influencé par des facteurs externes (Positivement ou négativement).

- ✓ Dans quel but ce besoin existe-t-il ?

Pour contrôler Les processus de fabrications de manière optimale pour que le processus reste toujours sous contrôle.

- ✓ Quelles sont les causes d'évolution ou de disparition de ce besoin?

Le développement d'un nouveau système pour contrôler les processus de fabrication, les processus qualité et maintenance par rapport à des limites bien définies.

Après une étude avec les responsables correspondant à ce projet, on a pu recenser les différentes spécifications pour lesquelles le système à développer doit répondre.

3.1.1.4. Les besoins attendus de l'application

L'application envisagée vise à satisfaire les besoins fonctionnels qui seront exécutés par le système et les besoins non fonctionnels qui perfectionnent la qualité logicielle du système.

✓ **Spécifications Fonctionnelles**

Les besoins fonctionnels ou besoin métiers représentent les actions que le système doit exécuter, il ne devient opérationnel que s'il les satisfait.

Cette application doit couvrir principalement les besoins fonctionnels suivants :

- a) L'utilisation des cartes de contrôle pour la moyenne (Carte \bar{X})
- b) Une saisie et stockage rapide des mesures obtenues.
- c) Chercher, modifier et supprimer des données présentes dans la base.
- d) Un accès rapide et simple aux informations concernant les trois départements
- e) Etablir des statistiques relatives aux données enregistrées qui permettront d'effectuer des prévisions.
- f) Calcul automatique des limites de contrôle et la capacité C_p et C_{pk} .
- g) Représentation graphique automatique des cartes de contrôle avec les limites de tolérances, les limites de contrôle et aussi la moyenne à partir les mesures stockées.
- h) Afficher les mesures hors contrôle (hors les limites de contrôle).
- i) Accéder facilement et rapidement aux cartes pour les interpréter.
- j) Représentation graphique automatique des courbes de Gauss avec les limites de tolérances, les limites de contrôle et aussi la cible à partir les mesures stockées.
- k) Sauvegarde automatique des données.

✓ **Spécifications non fonctionnelles**

Ce sont des exigences qui ne concernent pas spécifiquement le comportement du système mais plutôt identifient des contraintes internes et externes du système.

Les principaux besoins non fonctionnels de notre application se résument dans les points suivants :

- a) Une interface claire qui pourra répondre aux attentes des gérants, leur permettant d'aller plus vite.
- b) Se baser sur une technologie existante en entreprise.
- c) Assurer la disponibilité des données pour chaque utilisateur.
- d) Une compatibilité avec d'autres applications.
- e) Croisement des données afin qu'elles soient utilisables.
- f) Base de données flexible.

3.1.2. Analyse Fonctionnelle du Besoin

Dans cette partie, nous allons identifier les fonctions assurées par le système en tenant compte des liens existant entre ce dernier et son environnement.

Le diagramme « pieuvre » met en relation le produit et son environnement, par l'intermédiaire de fonctions de service. Il existe 2 types de fonctions de service identifiables sur le diagramme « pieuvre » en fonction de la liaison qu'elles réalisent : les fonctions principales et les fonctions de contrainte. Les fonctions représentées sont distinguées en deux types :

Fonctions principales : Qui justifient la création du système et qui mettent en relation deux composantes du milieu extérieur par l'intermédiaire du produit. On les note FP.

Fonctions Complémentaires : Qui permettent de définir les contraintes imposées au système par son milieu extérieur. Cela revient à identifier les relations entre l'objet et un élément du milieu extérieur. On les note FC.

Le diagramme de la pieuvre représenté sur la Figure 3-4 illustre les différentes fonctions du système.

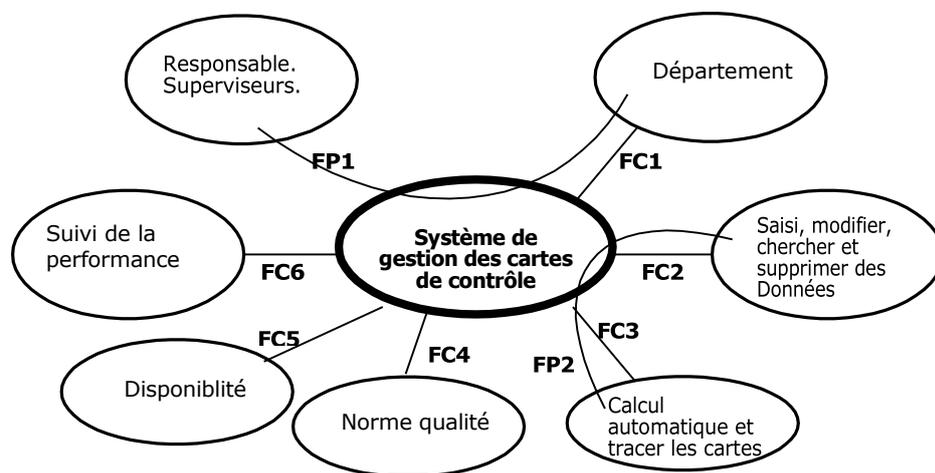


Figure 3-3 Diagramme « pieuvre » du Système de gestion des cartes de contrôle

Les fonctions principales et complémentaires répertoriées pour notre système sont les suivantes :

FP1 : permettre aux responsables de suivre les différentes étapes et le processus de fabrication.

FP2 : permettre à tracer les cartes à l'aide des données stocké.

FC1 : permettre de définir les paramètres critiques de chaque département.

FC2 : permettre la Saisie, modifier, chercher et supprimer des Données.

FC3 : permettre de calculer les limites de contrôle et la capabilité et les tracer dans la carte automatiquement.

FC4 : Assurer la correspondance avec les exigences et les normes de qualité.

FC5 : Assurer la disponibilité des données nécessaires pour chaque utilisateur du système

FC6 : permettre le suivi de la performance de l'usine.

3.1.3. Spécifications techniques retenues

Après avoir pris connaissance de plusieurs langages existants nous avons opté pour le langage de programmation avec Visual Basic Application (VBA) sous Excel. Notre choix se justifie par le fait que le VBA est un langage moderne structuré offrant aux programmeurs la plupart d'outils auxquels ils sont habitués et son utilisation sous Excel présente un atout

important car ce dernier est un environnement connu des utilisateurs et offre donc une souplesse en termes d'utilisation et de manipulation permettant une adoption facile du système proposé par l'ensemble des employés.

De plus, l'analyse des outils existants et des besoins, nous a amené à appuyer notre choix pour le développement d'une application à l'aide de VBA sous Excel car de cette manière l'application sera compatible avec le système de l'entreprise Sanofi et pourra y être intégrée pour fournir des informations en temps réel.

Le choix de l'approche d'une implantation VBA s'est imposé de lui-même. L'avantage de VBA se fonde sur la base d'Excel. Or Excel étant le programme le plus répandu, c'est aussi la sécurité d'une grande compatibilité avec les systèmes et outils externes. Du reste, Visual Basic est relativement simple à assimiler, ce qui le rend à la portée d'un plus grand nombre de personne.

VBA est un langage de programmation éprouvé et répandu, et c'est sur la base de ces deux avantages tactiques que le choix s'est naturellement porté.

3.1.3.1. Partage des données

Les ordinateurs de l'entreprise Sanofi sont reliés entre eux en réseau TCP/IP (« postes à postes »). Un ordinateur (TDV partagé) est dédié uniquement au partage et à la sauvegarde des données. Un serveur existe, mais il sert uniquement pour la messagerie.

3.1.3.2. Contraintes

Les différentes contraintes au cours de développement du système informatique :

✓ **Contraintes de coûts**

L'entreprise utilise déjà Microsoft office 2010. Sachant que nous avons utilisé Microsoft Excel, il n'y a donc aucunes contraintes de coûts pour installer un autre logiciel.

✓ **Contrainte de délais**

Nous devons respecter les délais fixés par le planning, donnés par le tuteur de projet (délais de 2 mois pour les 40 médicaments pour les trois départements).

✓ **Contraintes techniques**

- a. La base de données doit être créée avec Microsoft Excel (On a proposé l'utilisation de Microsoft Access mais l'entreprise Sanofi ne le possède pas dans la liste de ces logiciels).
- b. Celle-ci devra être accompagnée d'un manuel d'utilisation permettant aux utilisateurs de s'en servir après le projet.

✓ **Autres contraintes**

- a. Création des interfaces faciles à comprendre en utilisant des formulaires.
- b. Restitutions des cartes de contrôle automatique à partir des données saisies par l'utilisateur
- c. Définition des paramètres critiques qui influencent le processus de fabrication (réception des MP (pesée), granulation, homogénéisation, compression, pelliculage).
- d. Nous devons former les superviseurs sur le diagnostic et l'étude de variabilité des cartes de contrôle.

3.1.4. Identification des paramètres critiques

La mise en place des cartes de contrôle se fait en plusieurs étapes dont l'essentiel consiste à choisir les caractéristiques candidates au suivi par carte c'est-à-dire identifier le paramètre critique.

Et pour la mise en place de notre système informatique il est nécessaire d'identifier les différents paramètres qui entrent dans les processus de trois départements afin de passer à l'étape de conception.

Le point essentiel est le lien avec la qualité du produit. Même si la caractéristique n'est pas pilotable, il peut être utile de la placer sous surveillance par carte de contrôle afin de valider la stabilité du processus.

Après faire le diagnostic et l'analyse nécessaire en utilisant la matrice d'impact (voir annexe n°8), On a défini les paramètres critiques de chaque département comme suit :

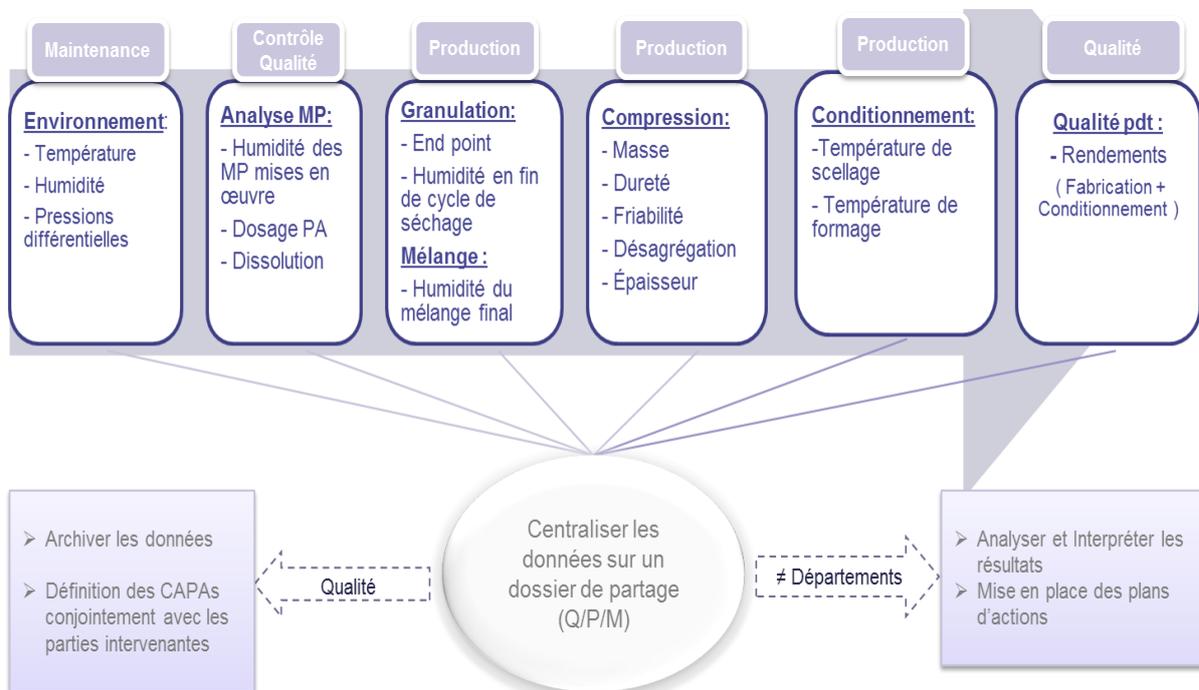


Figure 3-4 Identification des paramètres critiques

Dans la partie qui va suivre, nous allons élaborer les différents modèles qui nous permettront de concrétiser la réalisation de notre solution informatique au problème énoncé dans le chapitre 1.

3.2. Conception du système informatique proposé

Dans la présente partie, on va donner une vision de l'implémentation des différents besoins qui ont été exprimés dans la première partie du développement de notre projet. Nous allons présenter la phase de conception d'un système d'information pour mieux exploiter les potentialités de notre système de gestion des cartes de contrôle.

Le système d'information est le passage des solutions d'organisation à des solutions informatiques.

Dans ce travail nous avons opté pour un système de programmation événementielle, afin de faciliter l'utilisation de notre application. L'application Visual Basic permet d'accéder rapidement aux informations dont on a besoin et permet d'optimiser le temps d'exécution des tâches.

Pour répondre aux exigences de notre application nous réaliserons les tâches suivantes :

- ✓ La création de l'interface.
- ✓ La définition des propriétés.
- ✓ La création des codes programmation.
- ✓ La création des fichiers d'enregistrement, de lecture ou d'exécution.

La conception a pour objectif d'enlever l'abstraction qui a concrétisée l'analyse, en présentant clairement et de façon moins abstraite la conception du nouveau système.

Pour ce faire nous avons décliné cette partie en trois principales phases :

- Dictionnaire des données.
- Diagramme cas d'utilisation.
- Développement de l'approche fonctionnelle dans laquelle le système est perçu en termes de fonctions et sous-fonctions munies d'une interface.

Nous allons commencer cette partie par identifier les attributs devant être enregistrés dans la base de données sous forme d'un dictionnaire de données.

3.2.1. Dictionnaire de données

Cette partie consiste en l'identification des différents attributs à enregistrer dans la base de données, sur lesquels sera basée la définition des différentes classes d'entités de notre système. Le Tableau 3-1 présente l'ensemble des attributs.

Tableau 3-1 Dictionnaire de données

Attribut	Signification	Domaine	Commentaire
N°Lot	Le numéro de Lot	Texte	De la forme : XX000X
Date	Date de fabrication du lot	Date	00/00/0000
Mesure (%)(mg)(g)(rpm) (Tour)(C°) (Pa)(Bar)(mm) (s)(mn)(KN)(V)	Mesure du paramètre critique	Numérique	Chaque paramètre critique a sa propre mesure
Id_Lot	Identifiant du Lot	Numérique	Calcul Automatique
Moy	La moyenne	Numérique	Calcul Automatique

	correspondant à un lot défini		
Fraction A	Mesure correspondant à la fraction A	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Fraction B	Mesure correspondant à la fraction B	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Fraction C	Mesure correspondant à la fraction C	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Fraction D	Mesure correspondant à la fraction D	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Fraction E	Mesure correspondant à la fraction E	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Fraction F	Mesure correspondant à la fraction F	Numérique	Chaque paramètre critique a ses propres mesures
Moy A	La moyenne des fractions A qui correspondent à un lot défini	Numérique	Calcul Automatique
Moy B	La moyenne des fractions B qui correspondent à un lot défini	Numérique	Calcul Automatique
Moy C	La moyenne des fractions C qui correspondent à un lot défini	Numérique	Calcul Automatique
Moy D	La moyenne des fractions D qui correspondent à un lot défini	Numérique	Calcul Automatique
LTI	Limite de tolérance inférieure	Numérique	
LTS	Limite de tolérance Supérieure	Numérique	
LCI	Limite de contrôle inférieure	Numérique	Calcul Automatique
LCS	Limite de contrôle Supérieure	Numérique	Calcul Automatique
C_p	Capabilité	Numérique	Calcul Automatique
C_{pk}	Décentrage de facteur k	Numérique	Calcul Automatique
Moyenne	La moyenne totale	Numérique	Calcul Automatique
Ecart type	L'écart type totale	Numérique	Calcul Automatique

3.2.2. Diagramme de cas d'utilisation

Un diagramme de cas d'utilisation capture le comportement d'un système, d'un sous-système, d'une classe ou d'un composant tel qu'un utilisateur extérieur le voit. Il scinde la fonctionnalité du système en unités cohérentes, les cas d'utilisation, ayant un sens pour les acteurs. Les cas d'utilisation permettent d'exprimer le besoin des utilisateurs d'un système, ils sont donc une vision orientée utilisateur de ce besoin au contraire d'une vision informatique.

Les diagrammes de cas d'utilisation représentent toutes les interactions des utilisateurs avec le système, et nous avons déjà identifié les différents acteurs du système dans la partie précédente "Expression et Analyse des besoins" dans la section 3.1.1.1. La verbalisation du besoin.

L'élaboration des diagrammes de cas d'utilisation nous permet de donner une vision globale du comportement fonctionnel du système. Le principal cas d'utilisation est décrit par la figure suivante :

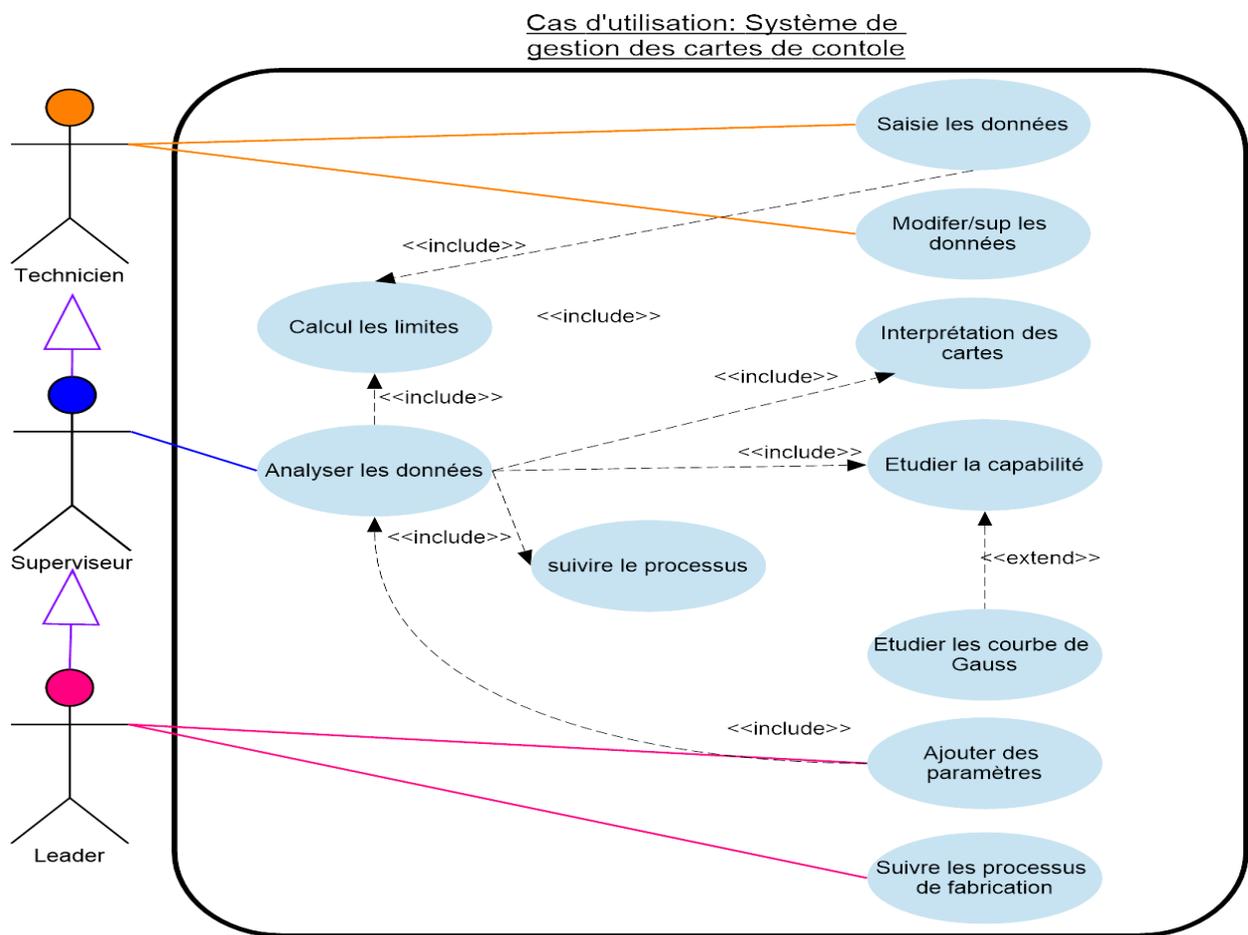


Figure 3-5 Cas d'utilisation de système de gestion des cartes

3.2.3.L'approche fonctionnelle

Cette approche dérive des langages de programmation procéduraux. Au départ nous avons un grand problème que nous décomposons en plusieurs sous-problèmes. On effectue ensuite la décomposition des sous-problèmes en d'autres sous-problèmes. On itère le processus jusqu'à obtention de problèmes simples à comprendre donc à programmer. C'est donc un ensemble de fonctions précises en interaction les unes avec les autres.

Dans cette approche, c'est la fonction principale (la solution au problème) qui décrit l'architecture du système. C'est une stratégie extrêmement ordonnée, logique et elle permet une réduction considérable de la complexité. Mais ce qu'on lui reproche c'est qu'elle ne permet pas une réutilisation des composants déjà définis et aussi il n'est pas évident d'assurer l'évolution du logiciel.

Après avoir mené notre étude sur les différentes fonctions de notre système de gestion des cartes, nous avons pu dégager le diagramme fonctionnel correspondants dont voici le plus important :

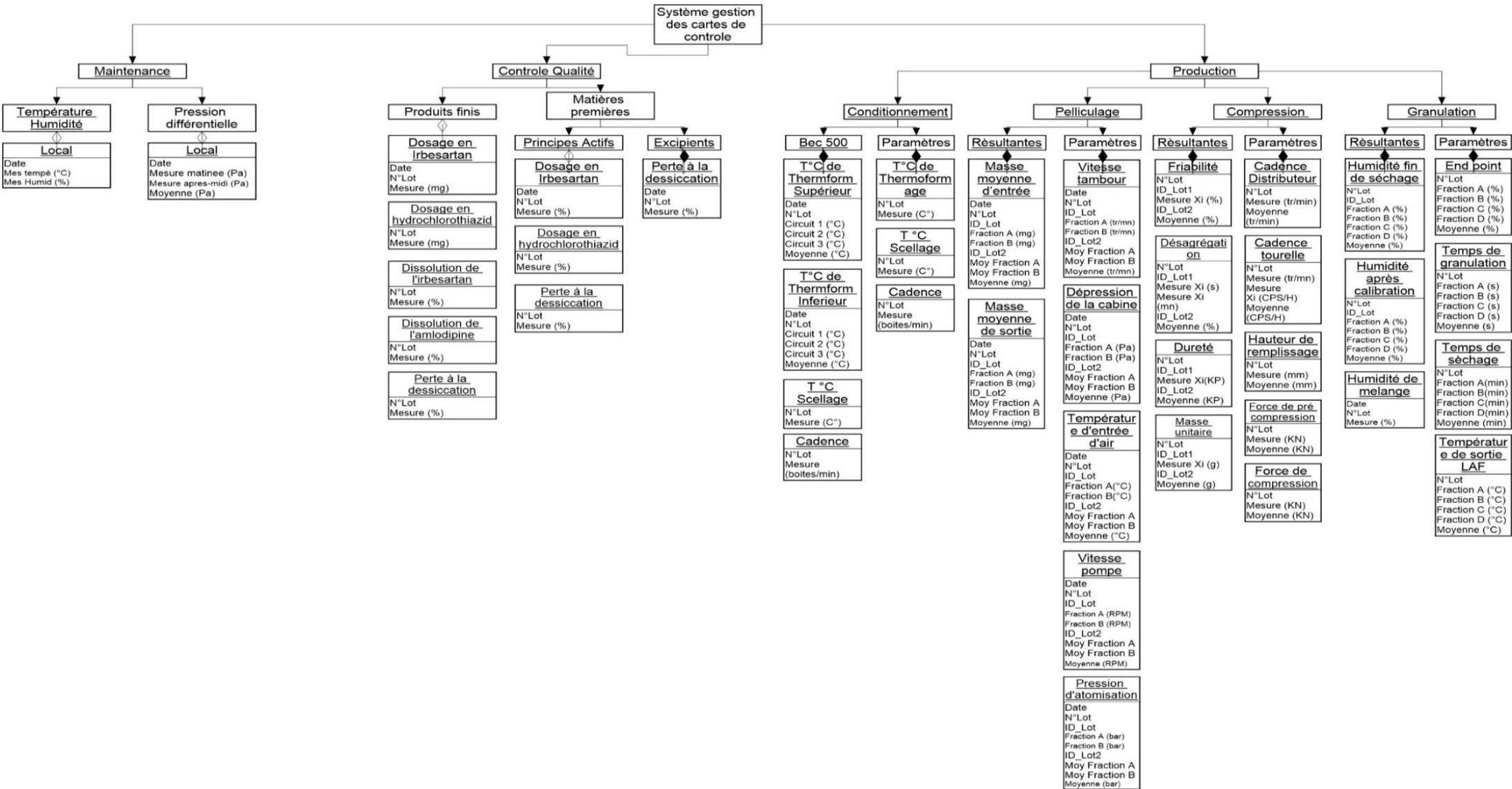


Figure 3-6 L'approche fonctionnelle pour SGCC

3.2.4. Implémentation en VBA

La conception descendante est une méthode conseillée aux problèmes de programmation complexes. Tout d'abord l'objectif global est décomposé en quelques étapes principales. Les étapes suivantes ont été suivies pour le développement du système de gestion des cartes de contrôle:

- a. Définition des différentes sorties (interfaces du système, formulaires de saisies, formulaires de recherche, modifie et supprime).
- b. Définition des données à stocker et du format des fichiers : construire le fichier Excel (base de données).
- c. Définition du traitement des données, de la logique du programme.
- d. Création des formulaires nécessaires qui viendront alimenter la base de données.
- e. Mise en place de l'interface utilisateur en y intégrant les formulaires de saisie.
- f. Implantations des calculs automatiques permettant le traitement des données saisies.
- g. Représentation graphique automatique des cartes de contrôle et les courbes de Gauss.
- h. Incorporation de l'outil dans le réseau de partage afin d'accéder au contrôle en cours de fabrication en temps réel, et les données historiques.
- i. Sauvegarde automatique des données.
- j. Tests, corrections, améliorations : comparatifs (avec les outils en place), exhaustifs (toutes fonctionnalités possibles), de l'utilisateur final.

Grâce aux possibilités précitées nous pouvons soutenir l'idée que l'emploi de l'outil proposé remplit les conditions de simplicité, fiabilité et accessibilité que nous poursuivons. Il s'adapte donc à un large panel d'utilisateurs.

- **Recommandations managériales**

A posteriori, les tests des utilisateurs du système de gestion des cartes de contrôle se sont révélés positifs sur de nombreux points :

- ✓ Structure des comptes rendus claire.
- ✓ Gain de temps indéniable.
- ✓ Intérêt des utilisateurs pour le système informatique.
- ✓ Approprié en tant que base de décision pour le management (fiabilité).
- ✓ Moyen d'information pour le suivi de la performance et le contrôle des processus.

Nous allons développer ci-après le résultat de ces tests, ce qui nous permettra de poursuivre sur les difficultés rencontrées et de limites de l'outil. Puis nous suggérerons des améliorations pouvant être apportée, pour renforcer la sécurité du fonctionnement de l'outil.

3.3. Réalisation et mise en place du système proposé

Après avoir achevé l'étape de conception du système de gestion des cartes de contrôle, une dernière étape consistant à la réalisation et l'implémentation qui a pour but de s'assurer que le système est prêt pour être exploité par les utilisateurs finaux.

Cette étape a pour objectif d'implémenter les principales fonctionnalités pour lesquelles le système doit répondre. Elle a également pour objectif de visualiser et d'apprécier les résultats de la solution proposée et de rendre la conception tangible. Nous allons dans un premier temps, décrire les différents outils technologiques et logiciels utilisés pour le développement de ce système. Ensuite, on va présenter l'application en illustrant ses différents cas d'utilisation ainsi que ses principales fonctionnalités via des prises d'écrans.

3.3.1. Outils de développement

- **Présentation du logiciel tableur Microsoft Excel**

Le logiciel tableur développé et distribué par l'éditeur Microsoft, intègre des fonctions de calcul numérique, de représentation graphique, d'analyse de données.

Excel est un outil de la gestion, mais il peut aussi servir d'assise à des développements conséquents avec l'aide de VBA. Toutes les opérations que l'on fait manuellement avec Excel peuvent être automatisées. Filtrage complexes de données, création de graphiques, création de tableaux croisés dynamiques, création de devis, de factures et autres documents commerciaux, de relevés de présences, de feuilles de payes, de synthèses trimestrielles pour les cotisations sociales, de tableaux de bords en tous genre, d'analyses de laboratoires, de productions industrielles.

- **Le langage de programmation VBA**

C'est un outil de développement et de conception disponible, très performant et permet une simplicité en matière d'utilisation et de programmation des différentes procédures utiles pour notre projet. Il est à noter que dans la programmation standard des bases de données en Visual Basic, il y a toujours une source de données. Pour utiliser cette source de données, il faut utiliser un programme qui sait manipuler ces données.

3.3.2. Présentation de quelques interfaces

Ce système informatique permet de contrôler tous les processus de fabrication depuis la réception des matières premières jusqu'à l'étape de conditionnement en intégrant les trois départements (CQ, Maintenance et production). A cet effet, pour bien suivre les différents processus, on a identifié pour chaque département les paramètres critiques correspondants à chacun des quarante médicaments fabriqués dans l'usine.

On va présenter l'application développée via des prises d'écrans dans cette partie, afin d'illustrer les grandes et principales fonctionnalités réalisées.

Un exemple d'interfaces est représenté par les figures suivantes :

- **Menu principal**

Simple d'utilisation, la navigation se fait à travers un menu principal, qui guide l'utilisateur de manière intuitive. Ainsi, selon son choix, il sera dirigé vers l'un des trois départements, pour enregistrer, modifier des données correspondant au choix du département.



Figure 3-7 Menu principal du système de gestion des cartes

➤ **Production Menu**

Cette interface permet facilement d'accéder à toutes les étapes de fabrication (Granulation, Compression, pelliculage et conditionnement) de chaque produit (Les quarante médicaments de l'entreprise) afin de saisir les différentes données et interpréter les résultats.

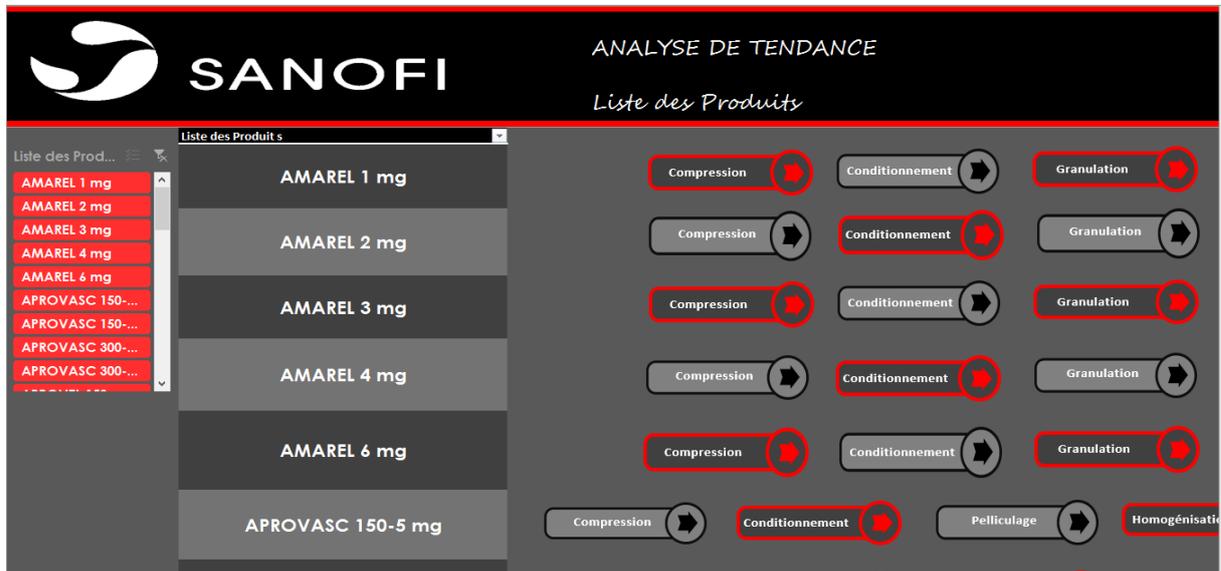


Figure 3-8 Production Menu

➤ **Quality Control Menu**

Cette interface permet d'accéder de saisir de modifier et de supprimer toutes les données correspondantes au laboratoire de contrôle qualité (caractéristiques matières premières et des produits finis).



Figure 3-9 Quality Control Menu

➤ Maintenance Menu

Il est très important de surveiller la température et la pression différentielle du locale de fabrication car elle comporte des matières qui demandent des conditions très rigides. Cette interface est dédiée au département de maintenance pour enregistrer les données correspondantes aux températures et aux pression différentielle de différents locaux existants au sein de l'usine. Elle permet aussi la visualisation de l'évolution des tendances des paramètres par les cartes de contrôle et la courbe représentant la loi normale illustrant la performance des différentes machines.



Figure 3-10 Maintenance Menu

➤ Compression Menu

Cette interface permet de suivre l'étape de compression (On a choisi l'une des étapes de fabrication pour la présenter) de chaque produit (Saisir, modifier et Analyser les données) pour assurer le contrôle de processus au cours de fabrication.

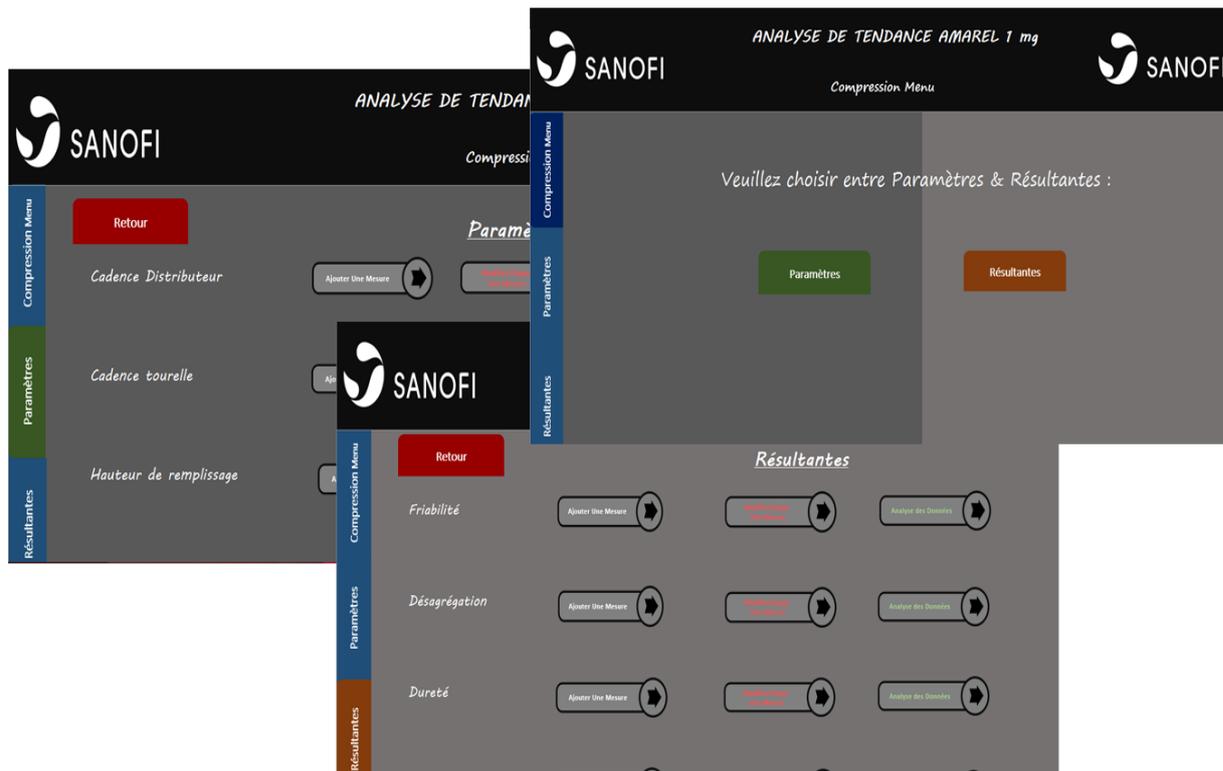


Figure 3-11 Compression Menu (Exemple d'un médicament)

➤ Les formulaires utilisés

Ce formulaire est dédié aux personnes qui saisissent les différentes données dans les trois départements, il permet de saisir les données (ou Les modifier, les supprimer et les chercher) concernant la matière ou le produit utilisé.



Figure 3-12 Les formulaires utilisés

➤ Interface d'analyse

Cette interface permet de calculer les limites de contrôle, la capabilité du procédé C_p et l'indicateur de dérèglement C_{pk} et de visualiser la carte de contrôle et la courbe de Gauss automatiquement une fois les données ajoutées à la base de données.

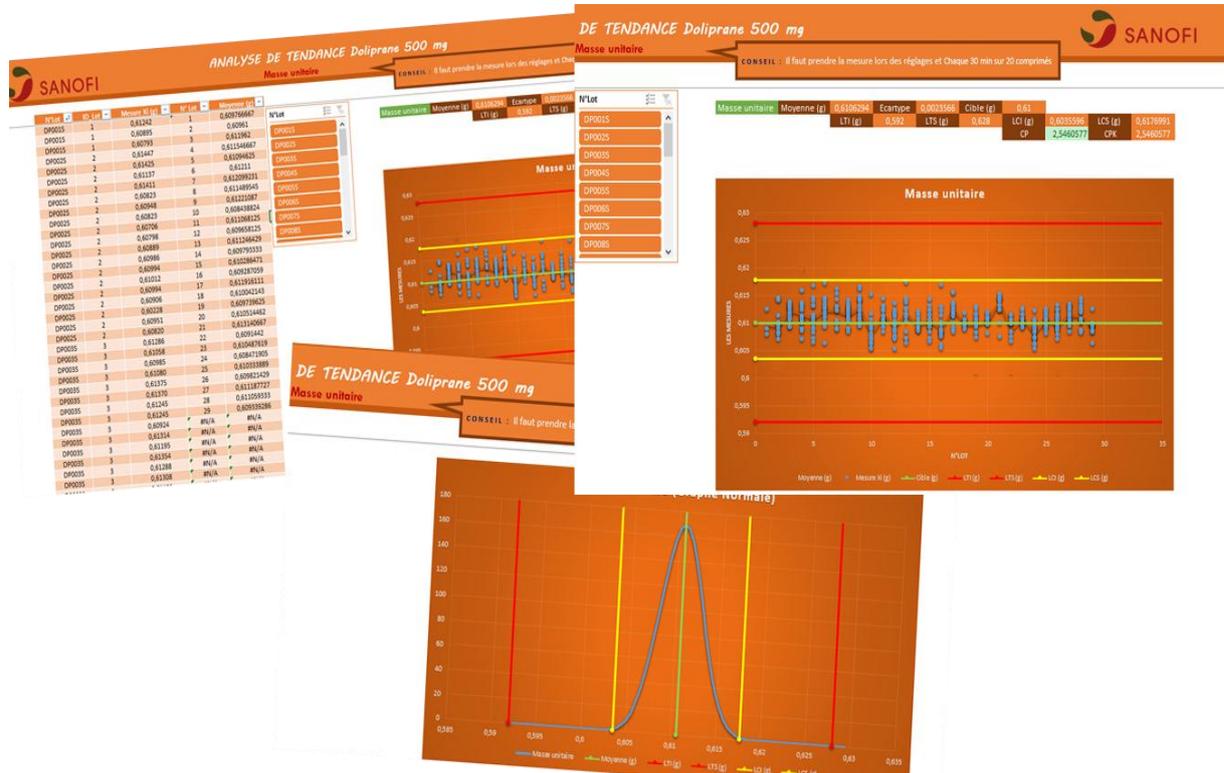


Figure 3-13 Interface d'analyse (Exemple de masse unitaire)

3.4.Processus DMAIC

Après le développement d'un système de gestion des cartes de contrôle qui permet de collecter diverses données concernant les différents médicaments dans les trois départements, nous allons dans ce qui suit faire une analyse complète sur l'un des médicaments fabriquée dans l'usine Sanofi pour détecter les variabilités et les causes qui influencent sur le bon déroulement de processus afin de faire des améliorations sur le procédé de fabrication et le système qualité de l'entreprise.

Nous avons choisi le processus de fabrication de doliprane 500 qui est l'un des produits stratégiques du site, il représente le produit le plus commercialisé en Algérie. Comme processus pilote et nous avons adopté la démarche DMAIC pour effectuer notre analyse. Les arrêtés sont les suivants:

- ✓ Faire une analyse des procédés
- ✓ Déterminer la capacité du procédé et challenger son efficacité
- ✓ Analyser les sources de variabilités des procédés et proposer des améliorations.
- ✓ Etablir une méthodologie standard d'analyse des cartes de contrôle pour tous les médicaments et former les opérateurs à l'appliquer.

Paramètres du produit :

Nom du produit : Doliprane.

Poids théorique (cible) : 500 mg.

Le flux de production :

- Réception des matières premières.

Les matières premières utilisées dans le procédé de fabrication du Doliprane 500 mg:

Principe actif :

- ✓ PARACETAMOL PULVERISE MICRONISE

Des Excipient.

- Préparation du mélange (Granulation).
- Compression du grain.
- Conditionnement des comprimés.

3.4.1.Définir

Le choix des paramètres critiques :

« Les paramètres critiques sont déjà identifiés dans la section Expression de besoin de la partie précédente de la réalisation du système de gestion des cartes de contrôle, Page 54 »

Une étude de tendance a été effectuée sur trente dossiers de lots pour une durée de deux mois (février 2017 et Mars 2017) afin de déterminer les paramètres les moins performants et leur impact sur le processus.

Le nombre des cas hors les limites de contrôle au cours de fabrication des Lots pour les quatre flux de fabrication sont représentés dans le tableau suivant:

<i>Etapes</i>	Nombre de des cas hors les limites de contrôle	Cumulé
<i>Compression</i>	14	82 %
<i>Granulation</i>	3	100 %
<i>Conditionnement</i>	0	100 %
<i>Pesée</i>	0	100 %

Tableau 3-2 Nombre de cas hors limite générés

Un diagramme de Pareto a été établi afin de dégager les actions prioritaires pour résoudre les problèmes du processus en les hiérarchisant selon leur fréquence d'apparition.

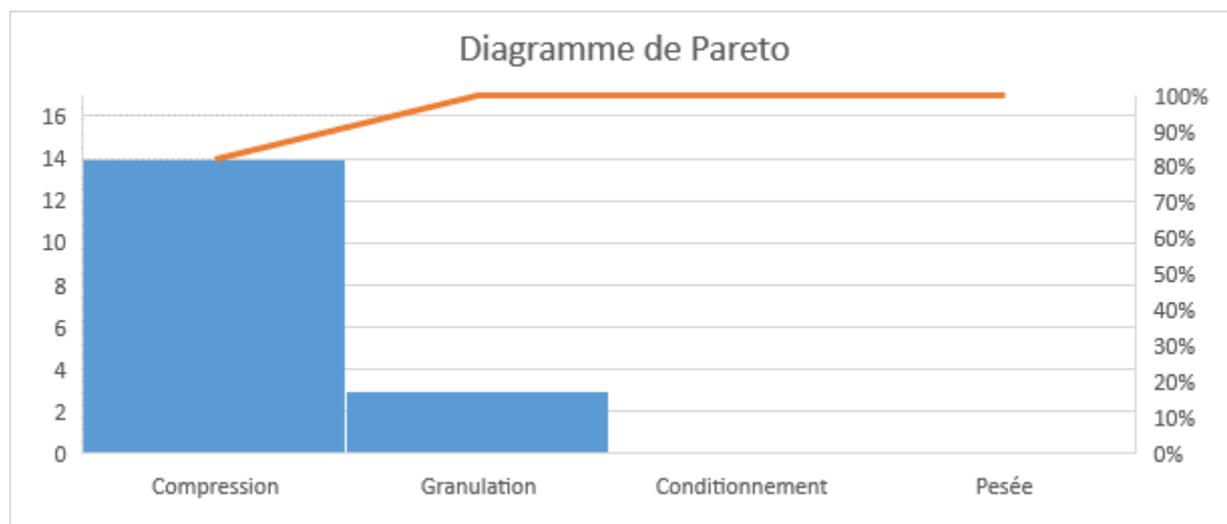


Figure 3-14 Diagramme de Pareto correspondant aux points hors contrôle

On a constaté que les problèmes les plus critiques étaient générés au cours des deux étapes (**granulation et compression**).

Le diagramme de Pareto est donc un outil pertinent pour identifier les caractéristiques du procédé provoquant la majorité des défauts et de choisir les problèmes à traiter prioritairement. Les colonnes les plus grandes correspondent à des causes importantes par rapport aux colonnes plus petites.

Après la saisie des données dans le système de gestion des cartes contrôle qui restitue automatiquement les cartes de contrôle et les courbes de Gauss correspondant à chaque paramètre critique, nous constatons que tous les points se situent à l'intérieur des limites de contrôles pour les cartes de contrôle concernant 'la **masse unitaire**, la **friabilité** et le **temps de désagrégation** pour l'étape de compression et L'**humidité fin de séchage**, **Humidité de mélange** pour l'étape de granulation', nous pouvons donc conclure que les processus sont statistiquement sous contrôle par rapport à ces paramètres. L'indicateur de la capabilité par rapport à ces paramètres est supérieur à 1.33 dans le procédé est capable (voir annexe n°15).

Par ailleurs et concernant les cartes de contrôle de **la dureté** pour l'étape de compression et de **l'humidité après calibrage** pour l'étape de granulation, nous constatons qu'un certain nombre de points se situent à l'extérieur des limites de contrôle (voir la représentation graphique dans l'étape 4.3 analyse). Donc nous avons choisi ces deux paramètres les plus critiques pour les analyser.

Selon le dossier AMM, la dureté doit être conforme aux spécifications suivantes : [7 ; 10] KP avec une cible de 7,5 KP.

Et l'humidité après calibration doit être conforme aux spécifications suivantes : [1,3 ; 1,8] % avec une cible de 1,5 %.

3.4.2.Mesurer

La capacité des moyens de mesure :

Nous nous sommes assurés que tous les appareils de mesures sont bien qualifiés, la dernière qualification était effectuée au mois de juin 2016 (Fréquence d'étalonnage 1 ans), ce qui nous amène à considérer que toutes les mesures effectuées sont fiables.

Observation de processus :

Pour mieux comprendre le comportement du processus, nous avons récolté les données des 30 lots de fabrication de doliprane 500 mg.

Le tableau suivant résume les paramètres d'échantillonnage :

Processus	Paramètre	La taille de l'échantillon	Fréquence de mesure	Nombre des lots prélevés
Granulation	Humidité après calibrage	3	A la fin de chaque calibrage	30
Compression	Dureté	20	Chaque 30 min	30

Tableau 3-3 Les paramètres d'échantillonnage

3.4.3.Analyser

3.4.3.1. Analyse des cartes de contrôle :

Nous allons donc analyser les cartes de contrôle pour chacun des paramètres retenus afin d'analyser la variabilité du processus.

1.La dureté :

Présentation graphique de la carte de contrôle :

La figure suivante représente la carte de contrôle de la moyenne pour le paramètres dureté:



Figure 3-15 Carte de contrôle de la dureté

Les résultats de calcul automatique sont les suivants :

LCI = Moyenne	LCS = Moyenne +	$C_p = (LTS - LTI) /$	$C_{pk} = \text{MIN} (((LTS - CIBLE) /$
---------------	-----------------	-----------------------	---

- 3 * (Ecart type)	3 * (Ecart type)	6* (Ecart type)	(3* Ecart type)) ; ((CIBLE - LTI) / (3* Ecart type))
3.7754	9.7682	0.8343	0.591

D'après la carte de la dureté nous constatons qu'il y a plusieurs points qui sont en dehors des limites de contrôle.

Une attention particulière sur les échantillons correspondants à ces points, nous a amené à constater que ces échantillons ont été prélevés soit :

- Juste après qu'un changement de lots soit effectué.
- Juste après qu'un changement de paramètres soit effectué sur la machine de fabrication (Réglage sur la machine).
- A la perte d'attention de l'opérateur : l'opérateur est en train de régler un autre paramètre (exemple : épaisseur).

Le premier point nous indique probablement la présence de causes spéciales dues à l'hétérogénéité des lots.

Le second point nous renseigne sur la présence de dérèglages fréquents de la machine.

Par conséquent ces points ne peuvent être représentatifs et pour éliminer l'impact de ces échantillons biaisés sur la variabilité du processus, nous ne les prenons pas en considération, afin que l'analyse des données ne soit pas faussée et que les échantillons soient représentatifs. On élimine le résultat et les données correspondant aux échantillons qui se situent à l'extérieur des limites.

On obtient la nouvelle carte suivant :

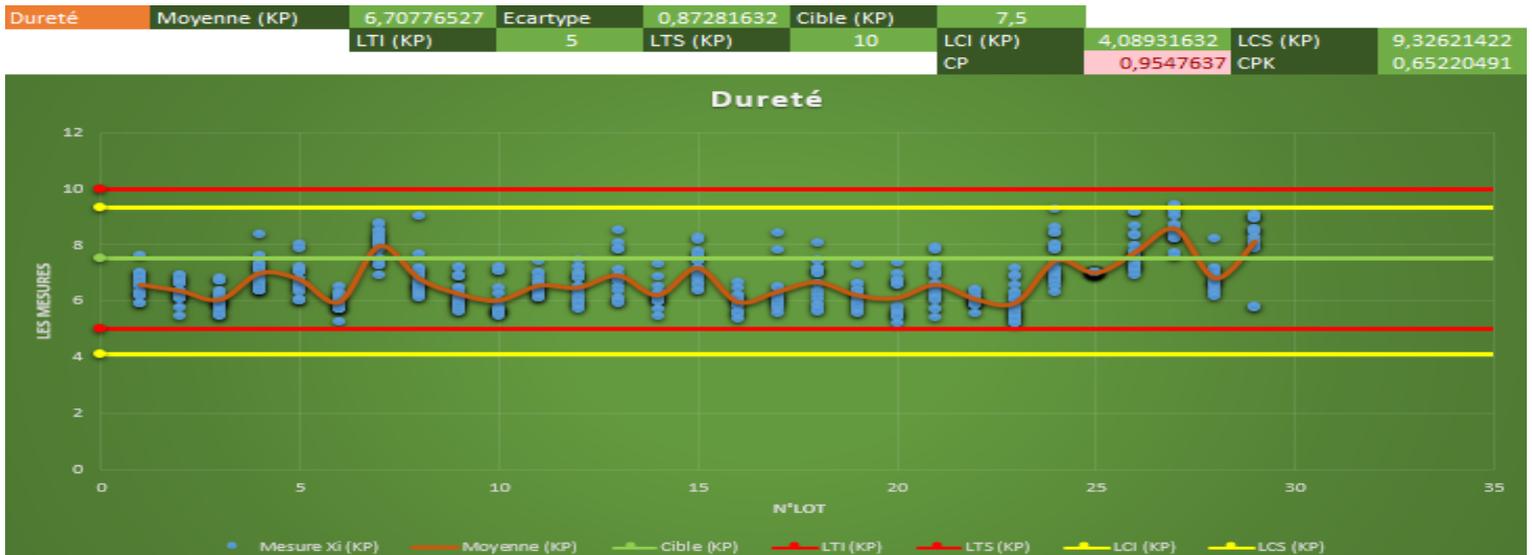


Figure 3-16 Carte de la dureté après élimination des points en dehors des limites de contrôle

Après l'élimination des points en dehors des limites de contrôle dont les causes spéciales ont été identifiées, les nouveaux résultats sont :

LCI	LCS	C _p	C _{pk}
4.1063	9.2987	0.9629	0.6522

Nous constatons que tous les points sont à l'intérieur des limites de contrôle, nous pouvons donc considérer que le processus est sous contrôle avec ces nouvelles limites de contrôle.

Mais la limite de tolérance inférieure est très proche des mesures puisque le processus n'est pas centré ce qui engendre un risque de non qualité du comprimé.

La courbe Gauss de la dureté est représentée ci-dessous:

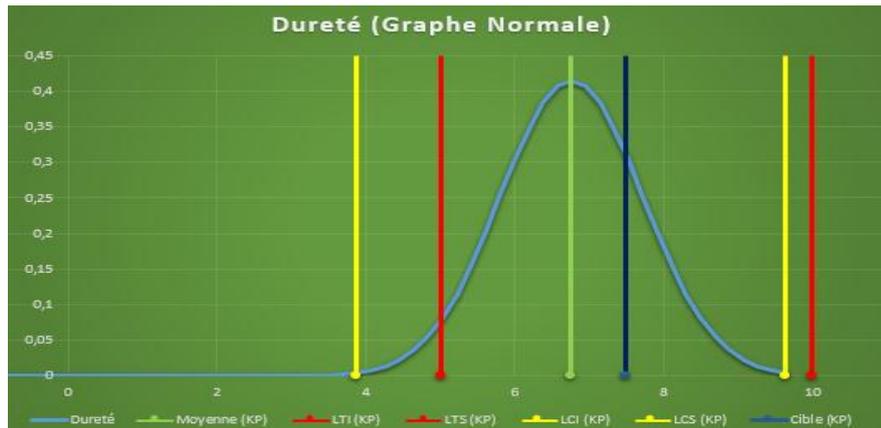


Figure 3-17 Courbe de Gauss de la dureté

Interprétation :

$C_p < 1.33$ donc le procédé relativement à la variable dureté n'est pas capable bien qu'il soit sous contrôle, la dispersion globale du procédé est très importante par rapport à l'intervalle de tolérance.

Le C_{pk} est l'indicateur qui inclut à la fois la capacité intrinsèque et le dérèglement, La valeur de C_{pk} de 0.6522 confirme que le procédé n'est pas capable, et nous signale que le procédé subit des dérèglages importants. Il est donc impératif de réduire sa variabilité et de maîtriser les réglages.

2.. Humidité après calibration :

Présentation graphique de la carte de contrôle :

La figure suivante représente la carte de contrôle de la moyenne pour le paramètre humidité après calibration:

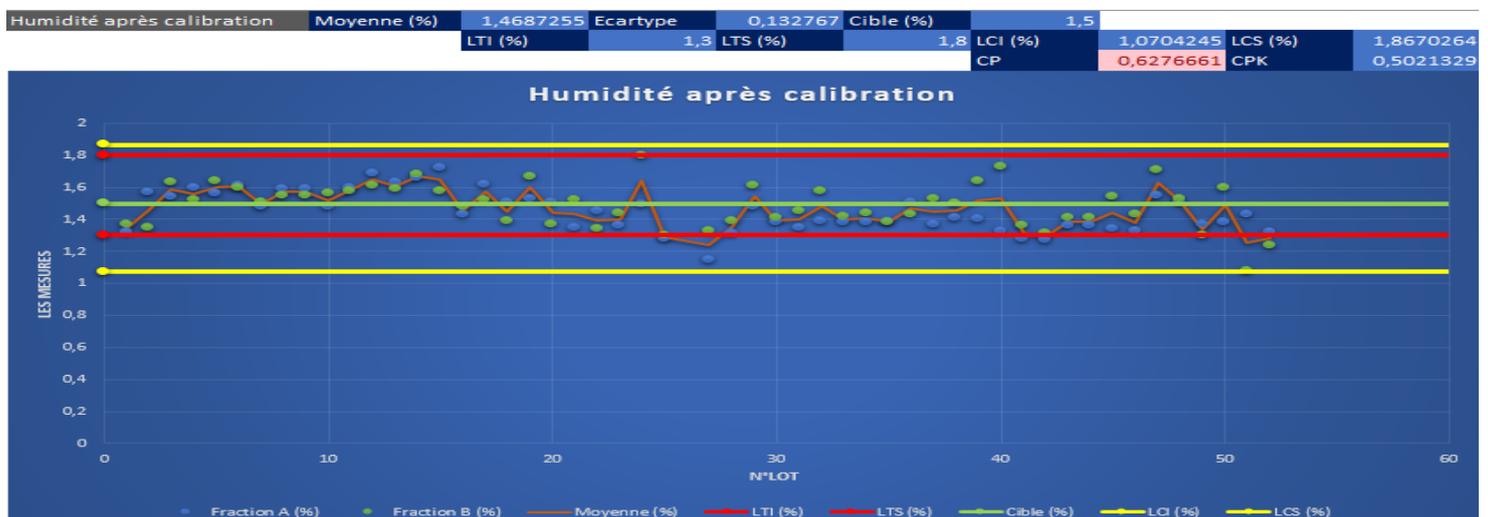


Figure 3-18 Carte de contrôle de l'humidité après calibration

Les résultats de calcul automatique sont les suivants :

LCI	LCS	C_p	C_{pk}
1.0704	1.867	0.6276	0.5021

Interprétation des cartes :

D'après la carte de l'humidité après calibration nous constatons que le processus est sous contrôle mais il y a des points hors les limites de tolérance.

Et nous avons remarqué aussi que les limites de tolérance sont à l'intérieur des limites de contrôle, donc il y a un grand risque de l'inacceptation de médicament et pour éclairer ce problème, le graphe de la courbe de Gausse suivant représente ce cas :

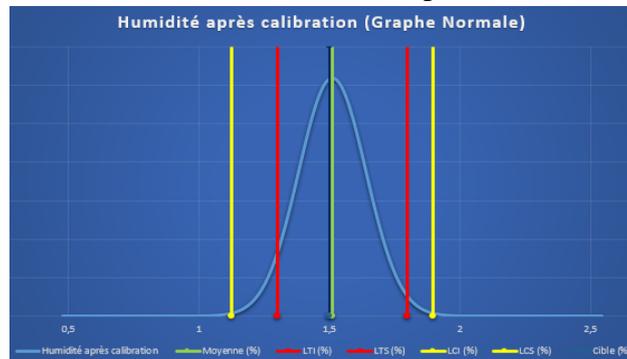


Figure 3-19 Le graphique de courbe de Gausse de l'humidité après calibrage

On constate aussi que les deux indicateurs de capabilité du procédé C_p et C_{PK} pour l'humidité après calibration sont inférieurs à 1.33, donc le procédé n'est pas capable et il est décentré par rapport à la cible, ce qui prouve que le problème majeur constaté est problème de variabilité du procédé. Il est donc impératif de réduire sa variabilité et de maîtriser les réglages pour mieux le centrer par rapport à la cible. L'effet que $C_{pk} < C_p$ nous montre bien que des problèmes de décentrage sont présents. La variabilité est importante par rapport aux tolérances bien que le procédé soit sous contrôle. Ces points feront l'objet d'un diagnostic sur les causes des variabilités et des décentrages.

Les cartes de contrôle permettent de s'assurer que les variations observées sur le procédé ne sont pas supérieures aux variations « normales » générées par les causes communes. Il faut donc apprécier ces variations.

3.4.3.2. Analyse des variabilités

Afin d'identifier les principales causes qui agissent sur la variabilité du paramètre dureté et humidité après calibration nous avons procédé à la collecte du plus grand nombre possible d'informations.

Les méthodes retenues par l'acquisition de l'information sont :

- ✓ La consultation des différents documents utilisés dans le département de production
- ✓ L'interview
- ✓ L'analyse

Pour se faire nous avons fait appel aux différentes structures intervenant sur le procédé à savoir:

- Le laboratoire de contrôle qualité.
- Le département production.
- Le département maintenance.

Donc agir sur les procédés revient à agir sur les 5M (Machine, Matière, Main d'œuvre, Méthode, Milieu).

Le schéma suivant représente un processus sous contrôle que l'on souhaite obtenir grâce à la mise en œuvre de la méthode de MSP pour analyser la variabilité des procédés. Les sources de variation sont listées dans les données d'entrée. Les données de sortie reprennent les attentes des ateliers de fabrication vis-à-vis d'application de cette méthode. Ces attentes sont les suivantes :

- ✓ Paramètres critiques du procédé identifiés et connus.

- ✓ Personnel formé à l'utilisation des cartes de contrôle.
- ✓ Carte de contrôle adaptée.
- ✓ Non qualité réduite.

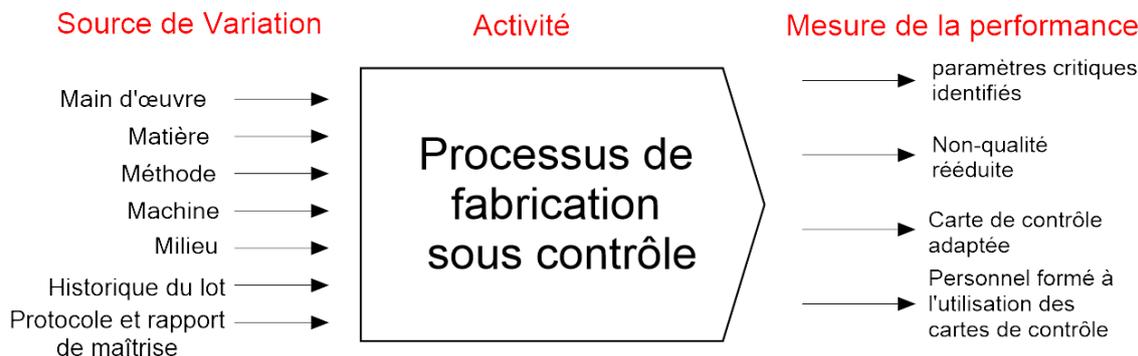


Figure 3-20 Processus de fabrication sous contrôle

Cet outil permet donc d'identifier toutes les variables d'entrée et toutes les caractéristiques de sortie du champ d'application du processus étudié. Il doit être réalisé au commencement de tout projet.

1. Analyse de la variabilité de la dureté

En appliquant la démarche 5M sur la variable 'dureté' afin de dégager les causes qui influencent sur le déroulement de processus de compression.

• **Main d'œuvre :**

La main d'œuvre considérée par cette étude concerne principalement les opérateurs qui mesurent la dureté directement impliqués dans l'opération de compression, l'appareil utilisé pour la mesurer est un duromètre.

Afin d'identifier les causes de variabilité dues à la main-d'œuvre, nous avons repris les cartes de contrôles pour ce paramètre. Cette étude a été prise avant la suppression des points hors contrôle pour mieux visualiser l'impact du changement d'équipe et de la compétence de l'opérateur dans la variabilité du processus.

Pour mieux différencier les opérateurs sur les cartes de contrôle, nous avons désigné une couleur pour chaque opérateur.

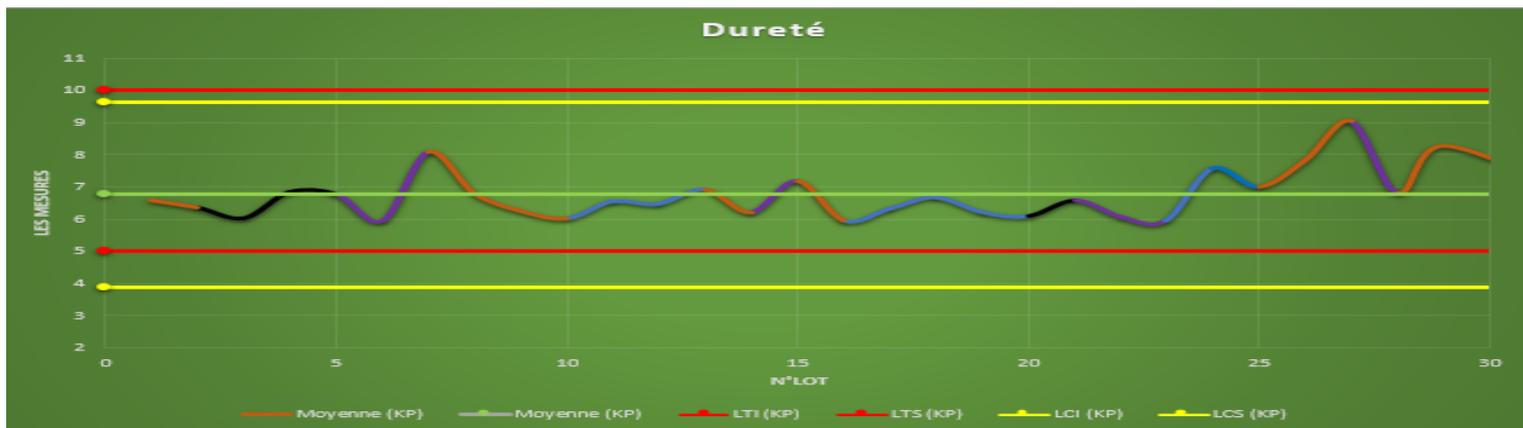


Figure 3-21 Effets de la main d'œuvre sur la variabilité

opérateur 1 opérateur 2 opérateur 3 opérateur 4

Interprétation des résultats

L'analyse de la carte nous a amené à effectuer les constats suivants :

- ✓ Il existe une corrélation entre la variation de la dureté et les opérateurs qui l'ont mesuré.
- ✓ Ces courbes nous montrent que les opérateurs 1 et 4 sont moins répétables que les opérateurs 2 et 3. En effet, Pour les courbes bleue et noire, nous remarquons que la majorité des points sont à l'intérieur des limites de contrôle, de plus le processus semble être stabilisé autour de la cible.
- ✓ Nous avons remarqué aussi que dans certains cas, les opérateurs qui travaillent avant les **opérateurs 2 et 3** induisent une variabilité et un dérèglement significatif du processus. Dès que l'opérateur 2 ou 3 reprend les commandes, le processus se stabilise à nouveau et les dérèglements s'éliminent.

Ces constats nous indiquent que les opérateurs 2 et 3 s'avère être le plus performant.

Après l'obtention de ces résultats, nous avons essayé de comprendre la raison pour laquelle les opérateurs 2 et 3 sont les meilleurs opérateurs par rapport aux autres opérateurs. Nous avons remarqué qu'ils ont plus d'expérience que d'autres.

En conséquence, nous pouvons affirmer que l'expérience des opérateurs permet une meilleure maîtrise des opérations.

Il serait donc judicieux de faire profiter les autres opérateurs de l'expérience et de la compétence des opérateurs 2 et 3 par un cycle de formation continu. Il est envisagé pour les opérateurs non qualifiés de faire une formation complémentaire à l'utilisation du duromètre.

• Milieu :

Lors de notre analyse nous avons trouvé plusieurs causes qui peuvent perturber la production, ces causes sont :

✓ La différence de pression :

L'atelier de compression se trouve entre deux couloirs ou il faut maîtriser la différence de pression entre l'atelier et les locaux.

Pour mieux visualiser l'impact du changement de différence de pression sur le paramètre dureté nous avons établis la matrice de corrélation suivante (Dureté, différence de pression E1/E22, différence de pression G1/E22)

Tableau 3-4 La matrice de corrélation de pression

	Dureté	DP E1/E22	DP G1/E22
Dureté	1		
DP E1/E22	0,12978418	1	
DP G1/E22	-0,34484014	0,05729904	1

E22 : Local de compression

E1 : Couloire secondaire

G1 : Couloir principal

Interprétation des résultats :

L'analyse de la matrice de corrélation nous a amené à effectuer les constats suivants :

- Il existe une corrélation négative forte entre la dureté et la différence de pression G1/E22.
- Il existe une corrélation positive faible entre la dureté et la différence de pression E1/E22

Donc nous pouvons affirmer que la différence de pression a un effet important sur le paramètre dureté d'où la nécessité de maîtriser ces paramètres .

✓ Organisation du terrain :

Nous avons remarqué que le local de compression est mal organisé et il y a aussi un manque d'espace qui empêche le mouvement des opérateurs .

• **Matière**

La qualité de la matière première compose un facteur principal qui affecte le paramètre dureté et pour étudier cette relation, nous avons établi une étude comparative entre la dureté et l'humidité de mélange de l'étape granulation.

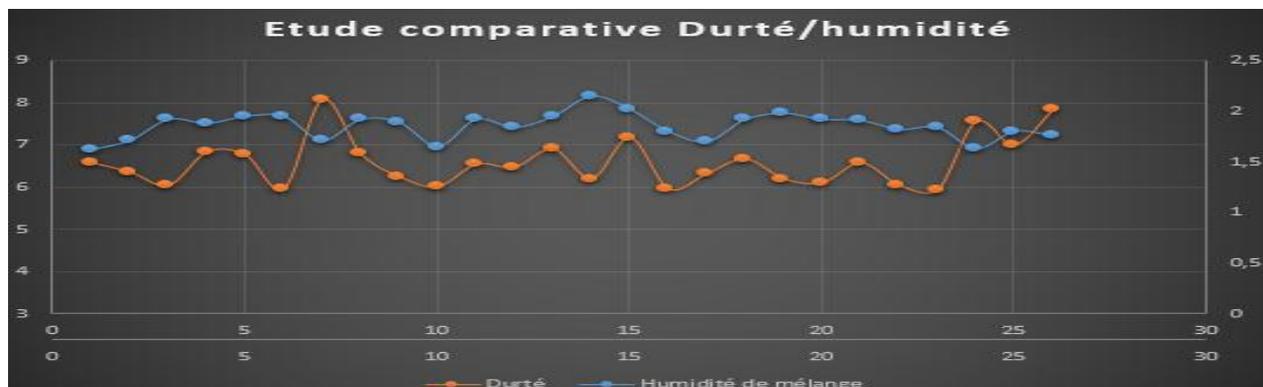


Figure 3-22 Etude comparative Dureté/humidité

Interprétation du graphe :

D'après la figure, nous remarquons que la variation de la dureté est inversement liée à la variation de l'humidité, cela permet de constater qu'il existe une corrélation forte entre ces 2 paramètres. Donc l'humidité influence la dureté du comprimé.

Etude sur le mélange de grain :

Dans cette partie nous nous proposons de tester l'homogénéité du mélange de grain dans les lots, vu que nous avons constaté que chaque changement de lot se traduit par des points en dehors des limites de contrôle (voir figure 3-15).

Pour cela nous avons considéré quatre lots successifs (26, 27, 28, 29) et nous présentons dans ce qui suit une étude de la distribution de la variable dureté dans les différents lots.

Afin de réaliser cette étude, on a tracé les cartes de contrôle correspondant à chacun des lots après avoir éliminé tous les points hors contrôle.

Le tableau suivant donne les résultats de calculs effectués :

Tableau 3-5 Les limites de contrôle pour les différents lots

N° lot	X barre	LCI	LCS
26	7,84	5,527	10,153
27	9,04	6,37	11,72
28	6,8	5,325	8,287
29	8,27	4,813	11,735

La figure suivante représente les cartes de contrôle X barre des différents lots :

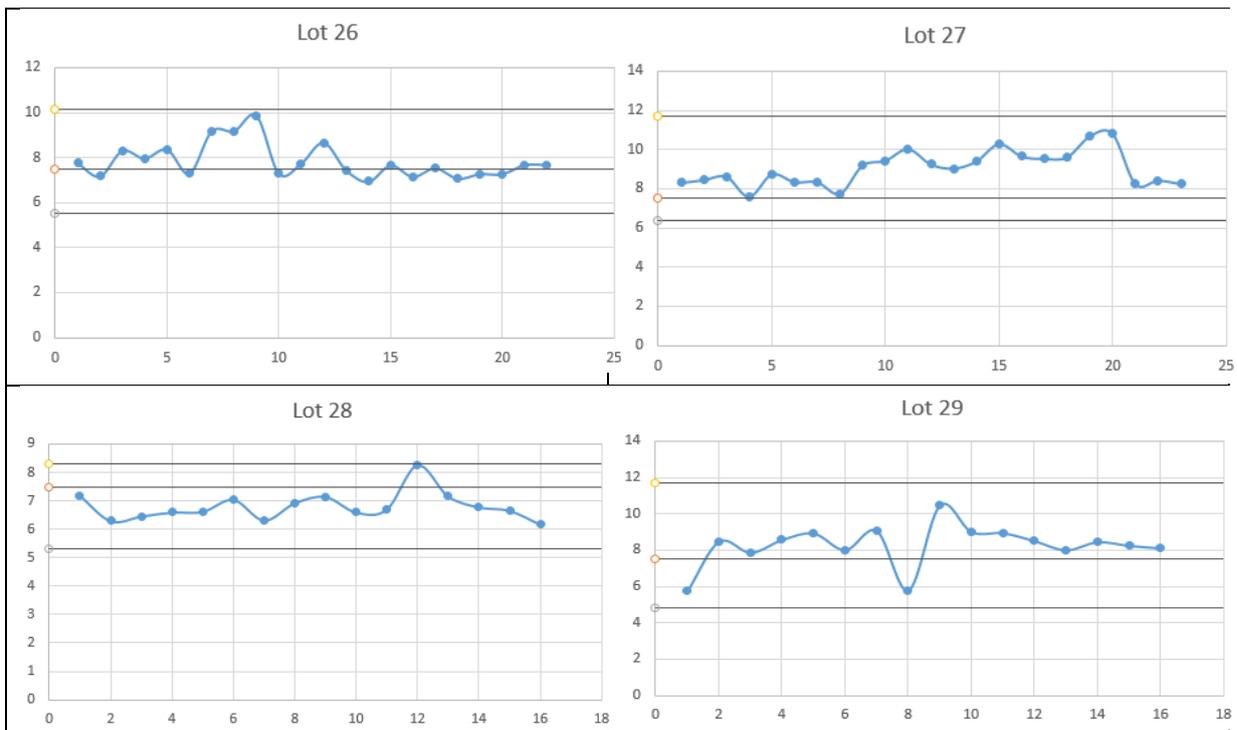


Figure 3-23 Carte de contrôle des différents lots

Interprétation des cartes :

La figure montre clairement qu'il y a des variations et des écarts importants par rapport à la valeur cible (7.5KP).

Ceci nous amène à penser d'une part que les mélanges de grains différent d'un lot à l'autre et d'autre part la texture du mélange d'un même lot n'est pas uniforme.

Calcul des indicateurs de la capacité :

Le tableau ci-dessous donne les résultats de calculs des indicateurs de capacité :

Tableau 3-6 Les indicateurs de capacité pour les différents lots

N° Lot	C _p	C _{pk}
26	1,08	0,93
27	0,934	0,357
28	1,687	1,22
29	7,22	0,5

Interprétation des résultats :

Vu les résultats obtenus, nous constatons que :

Pour l'ensemble des lots (26, 27, 29) C_p<1.33, ce qui veut dire que la dispersion globale est proche de l'intervalle de tolérance (voir figure 3-17). Donc le procédé est instable, ceci peut être expliqué par le fait que les lots soient hétérogènes.

C_p<C_{pk} : cette chute est due à des problèmes des dérèglages.

• **Méthode :**

- ✓ Lors de notre analyse nous avons remarqué l'absence d'un mode opératoire ou un « *standard work* » pour réaliser les réglages et assurer le bon fonctionnement de la machine de compression au cours de la production. En effet l'absence d'un « *standard work* » oblige chaque opérateur à manipuler la machine selon son savoir-

faire et son expérience en changeant les paramètres de réglages jusqu'à l'obtention d'un bon paramètre du comprimé (Masse, Dureté.....).

- ✓ Nous avons constaté aussi que le procédé est piloté en utilisant les limites de tolérance plutôt que les limites de contrôle et le contrôle qualité se limite à la comparaison manuelle entre les normes (Les limites de tolérance) et la mesure.
- **Matériel :**
 - ✓ Nous avons constaté que le vieillissement de la machine de compression qui existe depuis la construction de l'usine en 2001 est l'un des facteurs de dégradation de la qualité des comprimés.
 - ✓ Nous avons remarqué aussi qu'il y a plusieurs réglages sur la machine pour le même lot entre la première phase de production et la dernière à cause de l'hétérogénéité de granulé et sa quantité dans la cuve qui nécessite un changement de force de compression.

Nous avons résumé toutes les causes dans le diagramme d'Ishikawa suivant :

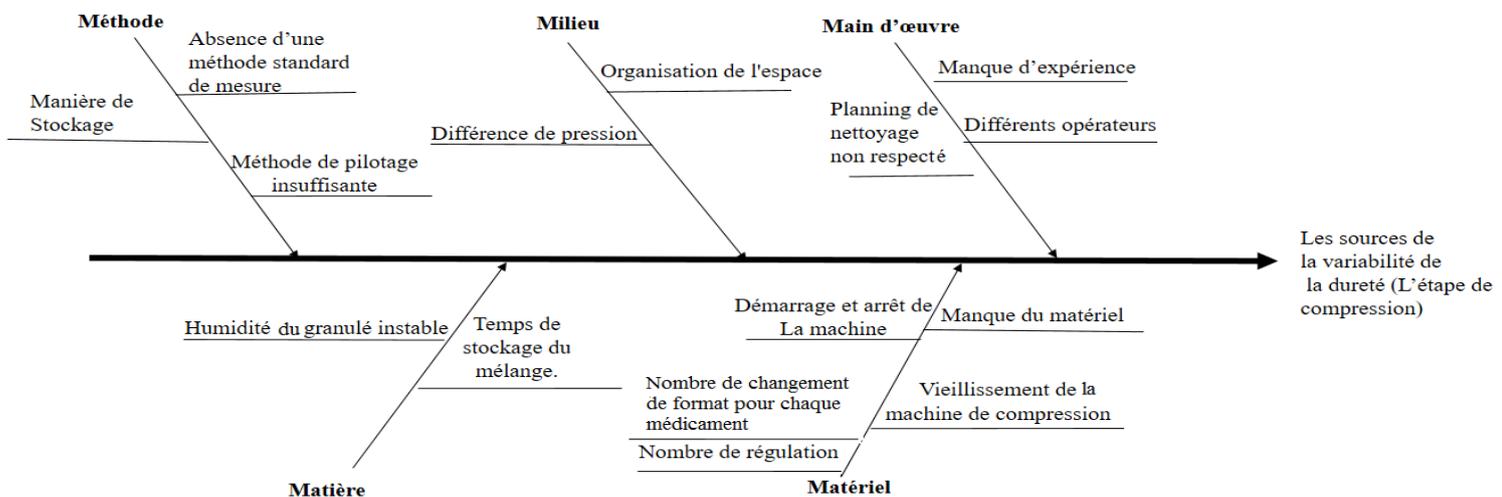


Figure 3-24 Diagramme d'Ishikawa de l'étape de Compression (La dureté)

2. Analyse de la variabilité de l'humidité

Pour le paramètre de l'humidité, en appliquant les mêmes démarches effectuées pour la dureté afin de définir les causes qui influencent le déroulement de processus de granulation.

L'étude de la texture du grain nous a révélé que :

- ✓ La qualité du mélange de grain diffère considérablement d'un lot à l'autre.
- ✓ Le mélange de grain dans un même lot semble être hétérogène. Ce qui explique les variations et les écarts constatés sur la carte de contrôle. Ceci explique partiellement les faibles taux de capabilité.

Nous avons résumé les principales causes dans le schéma d'Ishikawa suivant :

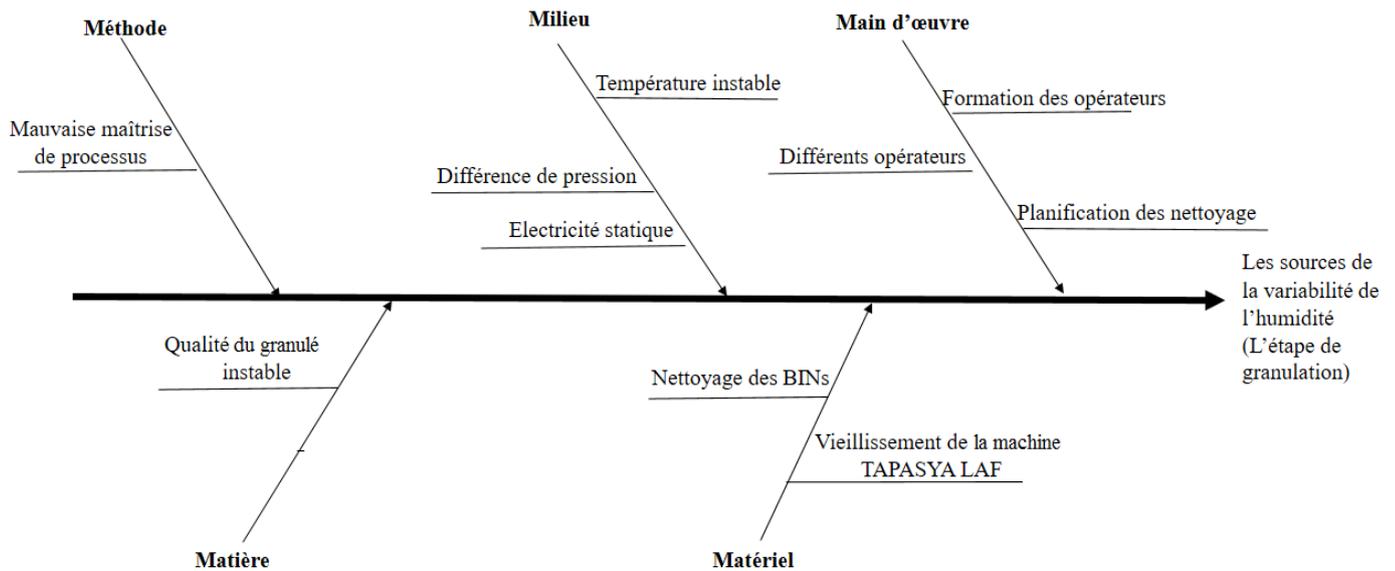


Figure 3-25 Diagramme d'Ishikawa de l'étape de granulation (Humidité)

3.4.4. Propositions d'amélioration

A l'issue de l'analyse de la variabilité des processus, nous proposons dans ce qui suit des pistes d'améliorations qui contribueront à l'élaboration de plans d'actions afin de permettre :

- Une meilleure maîtrise du processus de la granulation et de la compression dans un premier temps.
- Et de procéder à la réduction de la variabilité du processus par la suite.

Amélioration de la qualité du granulé :

D'après la phase « analyse », nous avons trouvé une forte corrélation entre le taux d'humidité résiduelle et la variabilité du processus comme le montre la figure 3-22.

Donc, nous proposons d'approfondir l'analyse en récoltant plus de données afin de déterminer une valeur optimum du taux d'humidité résiduelle qui minimise de plus la variabilité, puis il faut minimiser l'intervalle de tolérance autour de cet optimum et communiquer les nouvelles limites de tolérance aux différents fournisseurs des matières premières.

L'amélioration du procédé de préparation du mélange au niveau de la machine TAPASYA LAF en exploitant toutes les fonctionnalités qu'offre cet équipement, ceci passe par une formation des machinistes aux procédés d'utilisation de l'équipement LAF.

Formation de la main d'œuvre

Etablir un planning de formation pour les opérateurs qui ont moins d'expérience afin d'augmenter leurs compétences et améliorer leurs réactions face aux incidences, et il faut aussi former des machinistes travaillant au niveau du poste de granulation et de compression, afin de maîtriser les opérations nécessaires dans chaque poste. Cette formation doit être complétée par une formation concernant l'interprétation des cartes de contrôle qui visera une population prédéfinie par le management de l'entreprise.

Etablissement d'un standard work

Afin d'optimiser les réglages nous proposons de mener des plans d'expériences dans le but de fixer les paramètres d'entrée (vitesse de tourelle, hauteur de remplissage, force de compression, cadence de distribution etc.) en adéquation avec les recommandations du

dossier AMM, pour déterminer un équilibre des paramètres de sortie (masse, dureté, épaisseur, friabilité, etc.) de sorte à assurer un produit conforme.

Une fois les paramètres fixés, et afin d'optimiser les interventions des opérateurs sur la machine, il est nécessaire d'établir un standard work dans lequel les opérateurs doivent se référer avant toute intention sur la machine (réglage, démarrage, ajustement).

Dans ce standard work nous proposons de diviser l'étape de compression en 3 sections tel que à chaque section les paramètres de machines sont clairement définis pour plus de flexibilité concernant le changement d'humidité résiduelle et la quantité de granulé dans la cuve.

Renforcement de la méthode de pilotage

Comme nous avons mentionné dans notre analyse, le pilotage des processus en utilisant les limites des tolérances n'est pas pertinente, il est fortement recommandé de déterminer les limites de contrôle naturelles dans le dossier de IPC et les utiliser pour piloter le processus afin d'éviter les erreurs.

Maitriser la maintenance :

Nous avons constaté que la qualité de produit fini est sensible à la pression différentielle, en conséquence il faut que le département de maintenance procède à des récoltes des données suffisantes pour déterminer les différences de pressions optimales et la température pour avoir des produits conformes et de qualités.

3.4.5. Contrôler

Après élimination des sources des causes spéciales, il est indispensable de garantir que le processus ne se dégradera pas, et que ces améliorations restent maintenues.

Un suivi continu de ces cartes est indispensable pour détecter les dégradations afin d'éliminer leurs causes et pour identifier les améliorations afin de les pérenniser. Dans ce cas de nouvelles cartes seront conçues afin de pérenniser les nouvelles améliorations et ainsi de suite.

Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons dans un premier lieu présenté les trois étapes fondamentales du développement de l'application des cartes de contrôle, on constate que l'étape de conception et celle de l'expression des besoins sont primordiales pour le développement et la compréhension des enjeux.

On a présenté la réalisation de l'application en justifiant nos choix technologiques, en représentant quelques interfaces graphiques que nous avons jugé les plus importantes et en décrivant brièvement comment nous avons planifié notre projet.

Ce système de gestion des cartes de contrôle est validé par l'entreprise et il est exploité dans les trois départements (Fabrication, Contrôle qualité et Maintenance) pour garder les processus toujours sous contrôle à travers les différentes méthodes que nous allons présenter dans la partie suivante.

Ce système de gestion des cartes de contrôle va aider l'entreprise pour améliorer ses processus de fabrication et faciliter le contrôle qualité de ses produits afin de diminuer les déviations liées au procédés de fabrication ou à la robustesse des machines et ainsi diminuer les non conformités sur le produit fini et augmenter la qualité de ses médicaments qui conduit à l'augmentation de sa part de marché.

Et en deuxième lieu, nous avons effectué une étude sur la production de Doliprane comme une étude de cas pour tester notre solution. La généralisation à d'autres produits est tout à fait réalisable.

En se basant sur la démarche DMAIC et après avoir utilisé les cartes de contrôle restituées par notre application développée à cet effet, nous avons effectués une analyse des causes de variabilité du processus de production, cette analyse nous a conduit à proposer des pistes d'amélioration qui concerne l'amélioration des achats, la formation, la maîtrise du procédé de maintenance, la nécessité de l'élaboration des "Standard work" et le changement des méthodes de pilotage de la qualité pour les orienter vers un pilotage par les limites de contrôle et non par les limites de tolérance.

Conclusion générale

Notre projet mené au niveau de l'entreprise de Sanofi Winthrop pharma Saidal à Oued Samar, a permis la mise en place d'un système de pilotage de la qualité en utilisant des cartes de contrôle pour contrôler le processus de fabrication depuis la réception des matières premières jusqu'à l'étape de conditionnement en temps réel pour faire face aux différents changements pouvant survenir au cours du processus. Ce résultat était possible grâce entre autres aux fonctionnalités pratiques offertes par l'application que nous avons développée pour la construction automatique de ces cartes de contrôle.

Le diagnostic que nous avons fait au niveau de l'entreprise, nous a permis de déceler des différents points de dysfonctionnement. Il nous a conduit à déceler l'importance de l'utilisation des outils MSP dans le pilotage des procédés et de confirmer que la MSP à travers l'analyse statistique des contrôles en cours de fabrication garantit la conformité des produits finis et permet d'anticiper les résultats des contrôles et de prévoir la conformité du lot fabriqué.

C'est dans l'objectif de palier les différents dysfonctionnements décelés que nous avons proposé un certain nombre de solutions dont :

- Le développement d'un système informatique pour la construction et la restitution automatique des cartes de contrôle et faciliter ainsi leur intégration et leur application dans tous les processus de l'entreprise pour améliorer la qualité de ces produits finis et diminuer le nombre de produit non conformes.
- Proposition d'une démarche pour l'analyse de ces cartes de contrôle basée sur la démarche DMAIC.
- Proposition d'un plan d'actions, à travers un exemple concret réalisé sur un médicament pilote, cet exemple a permis de mettre en relief toutes les causes de dysfonctionnement et de variabilité possibles et de proposer des solutions adéquates sur les axes à explorer proposés par la démarche 5M. A ce titre et à partir d'une analyse des variabilités, nous avons proposé certaines actions correctives qui peuvent être mises en œuvre dans l'immédiat dont les principales sont :
 1. Amélioration de la qualité du granulé (Le procédé de préparation du mélange).
 2. La formation des machinistes travaillant au niveau du poste de granulation et de compression, afin de maîtriser les opérations nécessaires dans chaque poste.
 3. Le suivi continu des cartes de contrôle pour détecter les dégradations afin d'éliminer leurs causes et pour identifier les améliorations afin de les pérenniser.
 4. Etablissement des standard work via lesquels les opérateurs doivent se référer avant toute intention sur la machine.
 5. Renforcement de la méthode de pilotage en utilisant les limites de contrôle et non pas les limites de tolérance, ces limites doivent être intégrées dans le dossier IPC.

Avant de conclure il convient de signaler que le système de gestion des cartes de contrôle proposé a été validé et adopté par l'entreprise et est actuellement utilisé et les propositions formulées dans le cadre du plan d'actions proposé vont être adoptées notamment celles relatives à la formation visant la bonne utilisation des machines et la bonne interprétation des cartes de contrôles.

Enfin et pour compléter notre étude nous proposons quelques perspectives d'améliorations :

1. Etudier l'opportunité de l'utilisation de Microsoft Access ou Oracle comme système de gestion de base des données afin de faire le lien entre les différentes données des départements.
2. Utilisation de la méthode 5S pour réorganiser les locaux et améliorer les conditions de travail et le moral du personnel.
3. Recrutement des personnes qualifiées pour bien gérer les systèmes d'information et effectuer les différentes tâches d'amélioration.

Pour conclure, nous affirmons que ce projet, très riche en enseignements, nous a enseigné plus que jamais que la qualité est d'abord un état d'esprit à faire adopter par tous les employés de l'entreprise du simple opérateur au premier manager.

Enfin, au terme de notre étude, et à notre grande satisfaction, nous avons pris conscience que la formation académique dont nous avons bénéficié au cours de notre cursus universitaire à l'Ecole Nationale Polytechnique, nous a permis de capitaliser nos connaissances et de les mettre en pratique dans le milieu professionnel.

Bibliographie

- AUDRY, F.** La démarche d'Analyse Fonctionnelle. Paris : IA- IPR STI, 2010.
- BAAZIZ, Y. CHELGHOUM, A.** Contribution à l'amélioration du contrôle qualité en cours de production des poches solutées. 96 p. Mémoire de projet de fin d'étude : Génie Industriel : Alger, Ecole Nationale Polytechnique : 2007.
- CALVEZ, J-P.** Spécification et conception des systèmes : une méthodologie. Paris : MASSON, 1990. ISBN 2-225-82107-0 .
- DURET, Daniel.** La qualité en production. Paris : Edition d'Organisation, 1998.
- DURET, D. PILLET, M.** La qualité en production : De l'iso 9000 à Six Sigm. 3e édition Paris : Editions d'Organisation, 2005. 406 p.
- GOGUE, Jean-Marie.** Manuel du contrôle statistique de la qualité. Chicago : Westren Electric, 2012. 133 p.
- HOCQUARD, Herve.** Programmation VBA: développement rapide d'interfaces. Bordeaux : Université de Bordeaux, 2012.
- INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE.** Cours Maîtrise Statistique des Procédés MSP. Mulhouse : GPI : Management de la qualité. 2005.
- L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE-France.** Bonnes pratiques de fabrication. Paris : Agence Nationale. 2016.
- LAURIÈRE, J-L.** Résolution de problèmes par l'Homme et la Machine. Paris : EYROLLES , 1986.
- KADIRI, M.** Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage: Analyse expérimentale et modélisation numérique. Thèse de Doctorat : Institut National Polytechnique de Toulouse . 2004.
- TOUATI, D. AZIEZ, A.** Réalisation d'une étude d'optimisation et mise en place du premier pilier de la TPM et des Six Sigma sur une machine de compression de forme sèche. 219 p. Mémoire de Projet de fin d'étude : Génie Industriel : Alger, Ecole nationale polytechnique : 2015.
- OUAZENE. BELKHERROUBI.** Contribution à l'amélioration du pilotage du système de production. 112 p. Mémoire de Projet de fin d'étude : Génie Industriel : Alger, Ecole nationale polytechnique : 2016.
- PILLET, Maurice.** Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC). 4e édition. Paris : Éditions d'Organisation, 2005. 552 p.
- RAYNAUD, Marianne.** Validation du procédés de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliqué aux formes solides orales thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. 150 p. Thèse de Doctorat : Faculté de pharmacie : Limoges, universités de limoges, 2011.
- VERONIQUE, Messenger Rota.** Gestion de projet : Vers les méthodes agiles. 1ère édition. Paris : Eyrolles, 2007. 252 p. ISBN13 978-2-212-12165-0

SANOFI Company. Internal sources document. 2017.

THE NORDIC INNOVATION CENTRE/NORDTEST. *Contrôle interne de la qualité manuel pour les laboratoires d'analyse chimique.* - Norvège : [s.n.], 1986.

THENARD, Priscilla. Développement d'une application de gestion de l'activité FX . 37 p. Mémoire de diplôme HES : Economie : Carouge, Haute école de gestion de Genève : 2007.

VICKOFF, Jean. Méthodes et outils, les règles à respecter dans le développement d'application client-serveur. In *RAD : Développement Rapide d'Applications.* London : Macmillan, 1996.

SOMMERVILLE, I. Software Engineering. 8th Revised edition. United Kingdom: Addison-Wesley Educational Publishers Inc. 2006.

Webographie

AUDIBERT, Laurent. UML 2 - de l'apprentissage à la pratique (cours et exercices) [En ligne]. [consulté le 05 mai 2017]. Disponible sur <<http://laurent-audibert.developpez.com/Cours-UML/>>.

STRANDH, Roberet. Le cycle de vie d'un logiciel [En ligne]. [consulté le 15 mai 2017]. Disponible sur <<http://dept-info.labri.fr/ENSEIGNEMENT/INITINFO/initinfo/supports/book/node52.html>>.

Wikipédia en français. Développement rapide d'applications [En ligne]. [consulté le 25 Avril 2017]. Disponible sur <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sp%C3%A9cial:Citer/D%C3%A9veloppement_rapide_d%27applications>.

Wikipédia en français Visual Basic for Applications [En ligne]. [consulté le 8 Mai 2017]. Disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Visual_Basic_for_Applications>.

ZEKENG, Maxime. MILLIAM, Ndadji. Créez des applications de qualité avec le design pattern MVC [En ligne]. [consulté le 6 Mai 2017.]. Disponible sur <<https://openclassrooms.com/courses/creez-des-applications-de-qualite-avec-le-design-pattern-mvc/le-genie-logiciel-gl>>.

EMMANUEL, Cattier. Application Excel développement VBA - ManuSoft [En ligne]. [consulté le 8 Mai 2017]. Disponible sur <<http://www.manusoft.fr/expert-logiciel/application-excel.html>>.

SANOFI 2015. *SANOFI RÉALISE SES ENGAGEMENTS EN ALGÉRIE.* [En ligne]. [Consulté le 19/04/ 2017]. Disponible sur <<http://dz.sanofi.com/l/dz/fr/layout.jsp?cnt=407614FD-A212-4F78-99F4-ADECB95536A7>>.

SAIDAL 2011. *Partenariat groupe Saidal.* [En ligne]. [Consulté le 19/04/ 2017]. Disponible sur <<https://www.saidalgroup.dz/partenariat/partenaires/item/149-sanofi-aventis?tmpl=component>>.

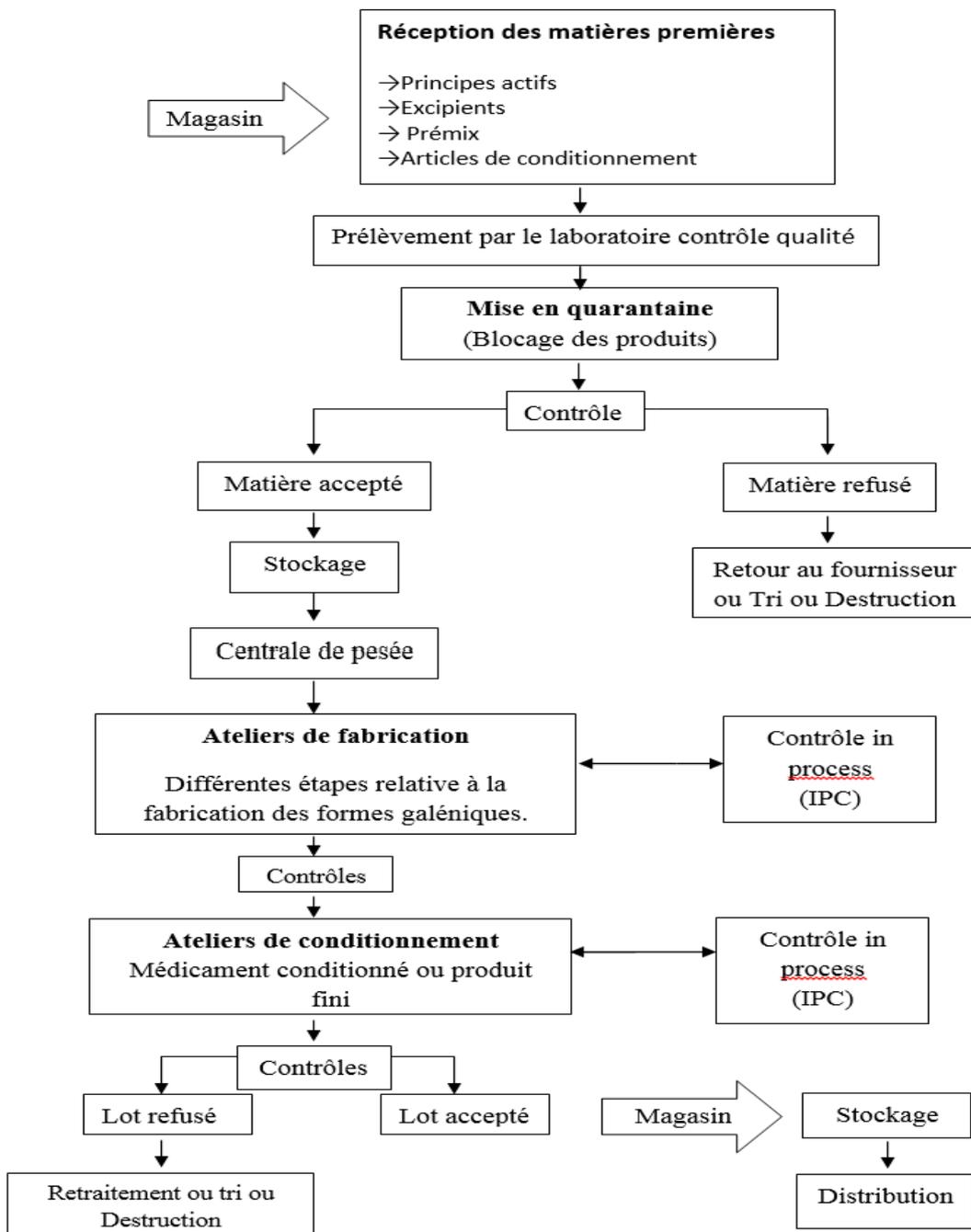
SANOFI 2017. Nous connaître. [En ligne]. [Consulté le 18/04/ 2017]. Disponible sur <<http://www.sanofi.com/groupe/groupe.aspx>>.

Annexes

Listes des annexes

Annexe 1 L'organisation du circuit des produits pharmaceutiques de Sanofi WPS.....	87
Annexe 2 L'enregistrement de la masse moyenne dans le dossier de l'IPC.....	88
Annexe 3 L'enregistrement de la dureté dans le dossier de l'IPC	88
Annexe 4 Système de qualité pharmaceutique.....	89
Annexe 5 Validation dans le domaine pharmaceutique	91
Annexe 6 Démarche théorique pour appliquer la MSP selon M. Pillet	93
Annexe 7 Démarche pratique mise en œuvre pour appliquer la MSP	94
Annexe 8 La matrice d'impact de l'étape de la compression.....	95
Annexe 9 La matrice de corrélation (paramètre /résultantes)	96
Annexe 10 Les différentes étapes du développement en cascade	97
Annexe 11 Les différentes étapes de cycle de développement en V.....	98
Annexe 12 Modèle de développement de la méthode Scrum	98
Annexe 13 Un exemple de l'interface de programmation en VBA	99
Annexe 14 Méthodologie d'analyse générale pour chaque médicament.....	100
Annexe 15 Les cartes de contrôle pour les paramètres critique de l'étape de compression	101

Annexe 1 L'organisation du circuit des produits pharmaceutiques de Sanofi WPS



Annexe 2 L'enregistrement de la masse moyenne dans le dossier de l'IPC

MASSE MOYENNE / ASPECT							Co
Masse moyenne sur 10 comprimés, toute les 15 minutes.							
Vérifier l'aspect. C : Conforme NC : Non conforme							
Norme : 10.777 – 11.443							
Heure	Refus	Réglages	Acceptés	Réglages	Refus	ASPECT	1
	10.555	10.777	11.110	11.443	11.666	C/NC	
09H15			X			C	
09H30			X			C	
09H45			X			C	
10H00			X			C	
10H15			X			C	
10H30			X			C	
10H45			X			C	
11H00			X			C	
11H15			X			C	
11H30			X			C	
11H45			X			C	

CONF

Annexe 3 L'enregistrement de la dureté dans le dossier de l'IPC

Comprimé

CONTRÔLES EN COURS DE COMPRESSION

REF document : DF-DR043-01

Code GMD du SF : 403688

Code GMD du PF : 403689

Page

DURETE

Dureté sur 10 comprimés, lors des réglages e toutes les 30 minutes

Norme : moyenne \geq 6 Kp (Valeur optimale de 14 à 20 Kp)

Imprimer les tickets et y mettre la date et l'heure du contrôle/ Nom du produit/ N° de lot / N° de contenant rempli / initiales du conducteur de press

Tickets de dureté

COLLER ICI LES TICKETS ICI

Annexe 4 Système de qualité pharmaceutique

Système de qualité pharmaceutique

Un système qualité pharmaceutique (SQP) est un système de management pour diriger et contrôler une entreprise pharmaceutique en matière de qualité.

L'assurance qualité dans la production pharmaceutique : [ADM, 2016]

Un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicament doit garantir que :

- La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée ;
- La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie
- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF) (Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées
- Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées
- Un état de maîtrise est établi et maintenu en développant et en utilisant des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations
- L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actualisé de connaissance du procédé et du produit ;
- Des dispositions sont en place pour l'évaluation prospective des changements planifiés et leur approbation avant mise en œuvre, en tenant compte de la notification et de l'approbation réglementaires quand elles sont nécessaires;
- Après la mise en œuvre de tout changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact délétère fortuit sur la qualité du produit ;
- Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes.
- Il existe un processus pour l'auto-inspection et/ou audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique.

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments :

Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit.

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon

cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché (OMM) (), Les PBF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. Les exigences fondamentales des bonnes pratiques de fabrication sont les suivantes :

- Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications ;
- Les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes sont validées ;

Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF sont fournis, y compris :

- ✓ Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
- ✓ Des locaux convenables et suffisamment spacieux ;
- ✓ Du matériel et des services adéquats ;
- ✓ Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
- ✓ Des procédures et instructions approuvées, conforme au système qualité pharmaceutique ;
- ✓ Un stockage et des moyens de transport appropriés.
- ✓ Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ;

Les bonnes pratiques de laboratoire

Les BPL (Les bonnes pratiques de laboratoire) concernent tous les contrôles relatifs aux matières premières, produits semi œuvrés, articles de conditionnement, zones de production, équipement et produits finis. Tous les modes opératoires sont décrits en détail dans la pharmacopée européenne.

Structure assurance qualité

Dans l'industrie pharmaceutique, une structure assurance qualité regroupe :

- ✓ Un service conformité.
- ✓ Un service contrôle de la qualité.
- ✓ Un service validation.

- **Service conformité**

Son rôle est essentiellement en assurance qualité et en conséquence, il est chargé du suivi de toutes les actions relatives à la qualité au moyen d'audits, de maîtrise des documents. Il est aussi responsable de la libération des lots.

- **Service contrôle de la qualité**

Il s'agit du laboratoire de contrôle classique. Ce service doit définir un programme d'analyses, de telle façon que la qualité des matières premières, produits semi œuvrés, articles de conditionnement, zones de production, équipements et produits finis soient correctement contrôlés conformément aux BPL. Cela inclut tous les contrôles physiques, chimiques, biologiques et micro biologiques.

- **Service validation :**

Il doit s'assurer que toutes les installations, les équipements et les systèmes de fluides sont systématiquement en conformité avec leur spécification de conception et de performance. De même, il doit s'assurer que tous les processus permettront d'obtenir des produits de la qualité requise.

Annexe 5 Validation dans le domaine pharmaceutique

Validation dans le domaine pharmaceutique : [RAY,2011]

Le terme « validation » ou « valider » est employé dans des contextes différents et avec des significations variables. Ainsi, Selon l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) « La validation se définit comme une démonstration assurant, avec un grand degré de certitude et preuves à l'appui, qu'un procédé permettra d'atteindre les résultats escomptés, de façon uniforme et continue ».

Les BPF définissent la validation comme étant « l'établissement de la preuve en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'application de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »

Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique utilise des matériels chers, des installations et des équipements sophistiqués et du personnel qualifié. L'utilisation efficace de ces ressources est nécessaire pour le succès continu de l'industrie : il ne serait pas possible d'utiliser les équipements sans savoir s'ils produiront le médicament ayant les qualités requises. Les industries pharmaceutiques sont donc concernées par la validation, pour l'assurance de la qualité, la réduction des coûts et les autorités réglementaires. De plus, une étude détaillée, un contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité.

Les différents types de validation :

- **Validation prospective**

C'est une validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente ou sur un produit fabriqué selon un procédé modifié, comportant des modifications importantes pouvant se répercuter sur les caractéristiques du produit. C'est une approche scientifique, planifiée à l'avance, qui englobe :

- ✓ Les étapes initiales d'élaboration de la formulation, du procédé et des spécifications du procédé ;
- ✓ L'élaboration des méthodes d'analyse en cours de fabrication et des plans d'échantillonnage ;
- ✓ La constitution des dossiers de lot de fabrication ;
- ✓ La définition des spécifications des matières premières ;
- ✓ Le transfert de la technologie des lots de mise à l'échelle à des lots à l'échelle commerciale ; et l'énumération des contrôles applicables aux principaux équipements et à l'environnement.

- **Validation rétrospective**

La validation rétrospective est réalisée pour un médicament déjà commercialisé et est définie comme l'établissement de la preuve documentée qu'un système fait ce qu'il prétend faire.

Cette validation basée est sur l'analyse de données existantes (dossiers de lots, analyses de tendance) pouvant témoigner de l'efficacité et de la stabilité du procédé.

Ce type de validation est réservé aux procédés bien établis pour lesquels une validation prospective ou concomitante n'est pas possible.

Cette validation doit être utilisée seulement lorsqu'il existe un historique suffisant du produit, des lots fabriqués, pour démontrer que le procédé produit de manière constante et reproductible, un produit de qualité exigée, et quand :

- ✓ Les attributs qualité critiques et les paramètres critiques du procédé ont été identifiés et documentés.
- ✓ Des spécifications et contrôles en cours de fabrication appropriés ont été établis et documentés.
- ✓ Il n'existe pas un nombre excessif de déviations du procédé ou du produit attribuable à des causes autres qu'une erreur d'un opérateur ou un problème d'équipement (indépendant du procédé).

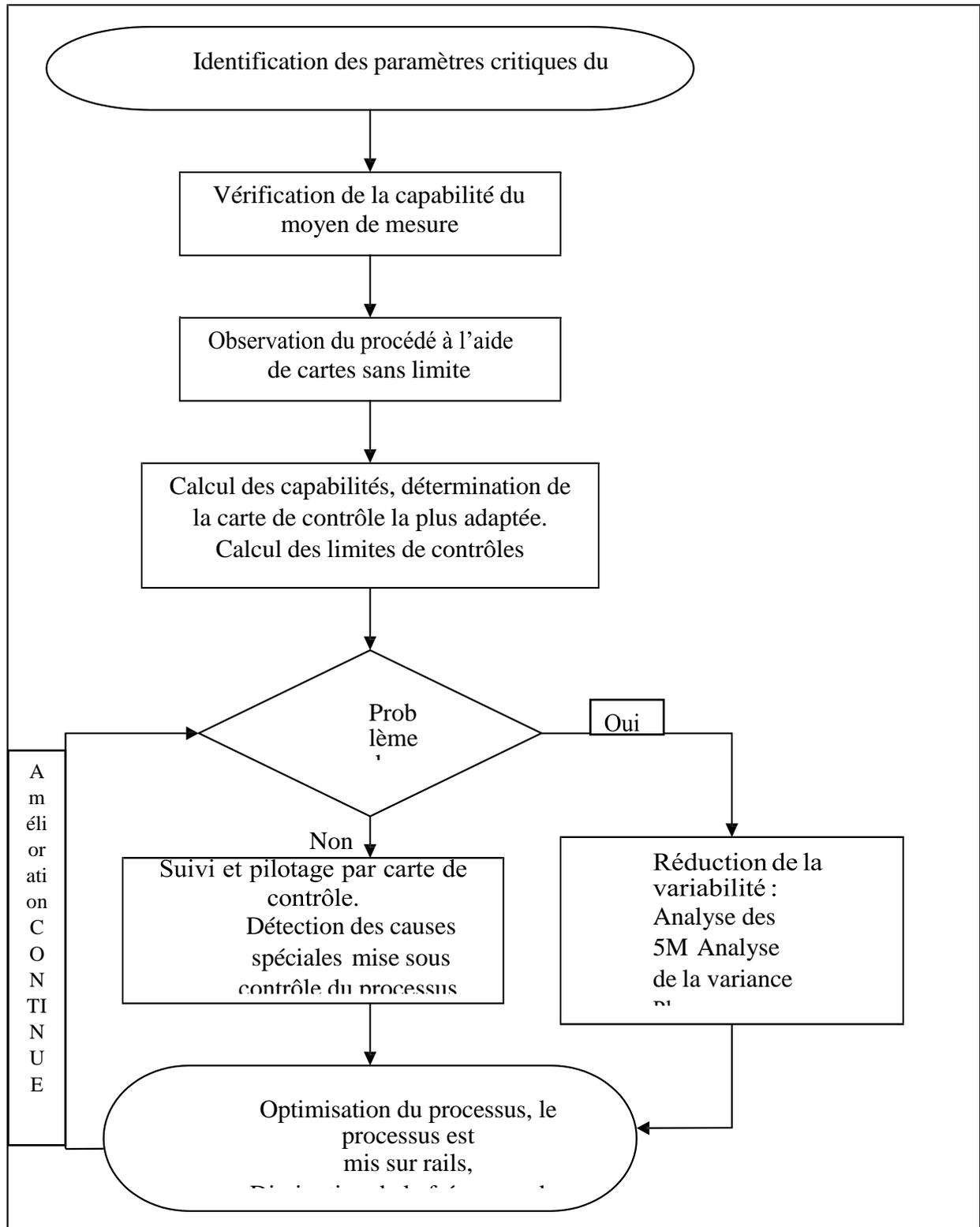
Le protocole de validation doit inclure les critères de sélection des lots et les données analytiques qui seront évalués afin de déterminer la cohérence du procédé.

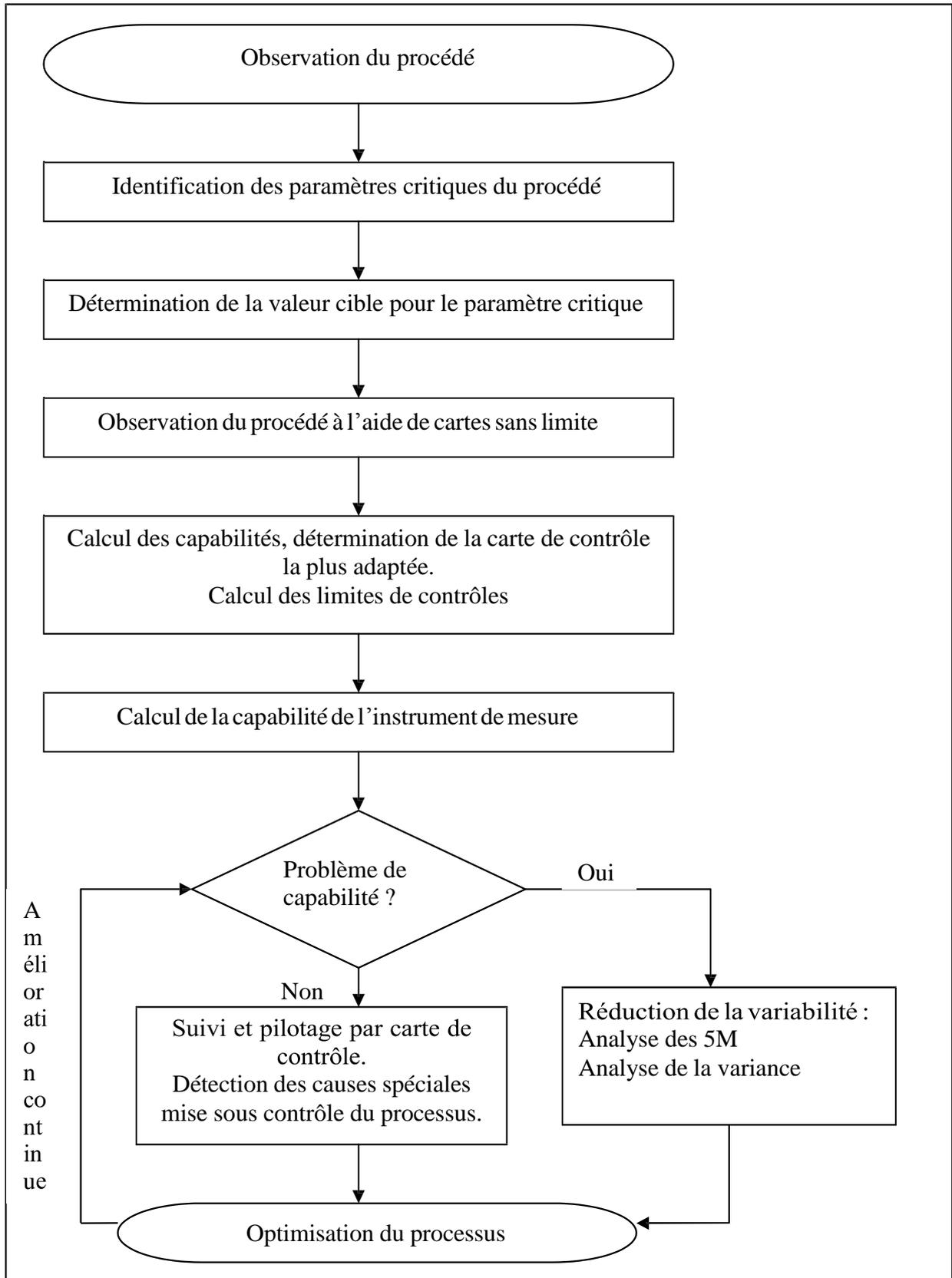
- **Validation concomitante (ou simultanée):**

Validation menée parallèlement à la commercialisation d'un produit. Elle repose sur les données recueillies au cours de l'exécution réelle d'un procédé déjà en place dans une unité de production. Dans cette situation, les données de la validation sont recueillies au cours de plusieurs exécutions du procédé et évaluées pour valider celui-ci. Il faut rédiger un protocole pour définir les informations à recueillir et à évaluer. Cette méthode peut convenir aux fabricants établis depuis longtemps et qui ont une bonne maîtrise de leurs procédés de fabrication et peut être utilisé dans le cas de produits à faible demande ou à péremption courte ou en cas de produits d'urgence médicale lorsqu'il y a risque de rupture de produit sur le marché. ».

Annexe 6 Démarche théorique pour appliquer la MSP selon M. Pillet

La démarche pour appliquer la MSP selon Maurice Pillet dans son ouvrage Appliquer la maîtrise statistique des procédés, se décompose suivant les étapes suivantes :



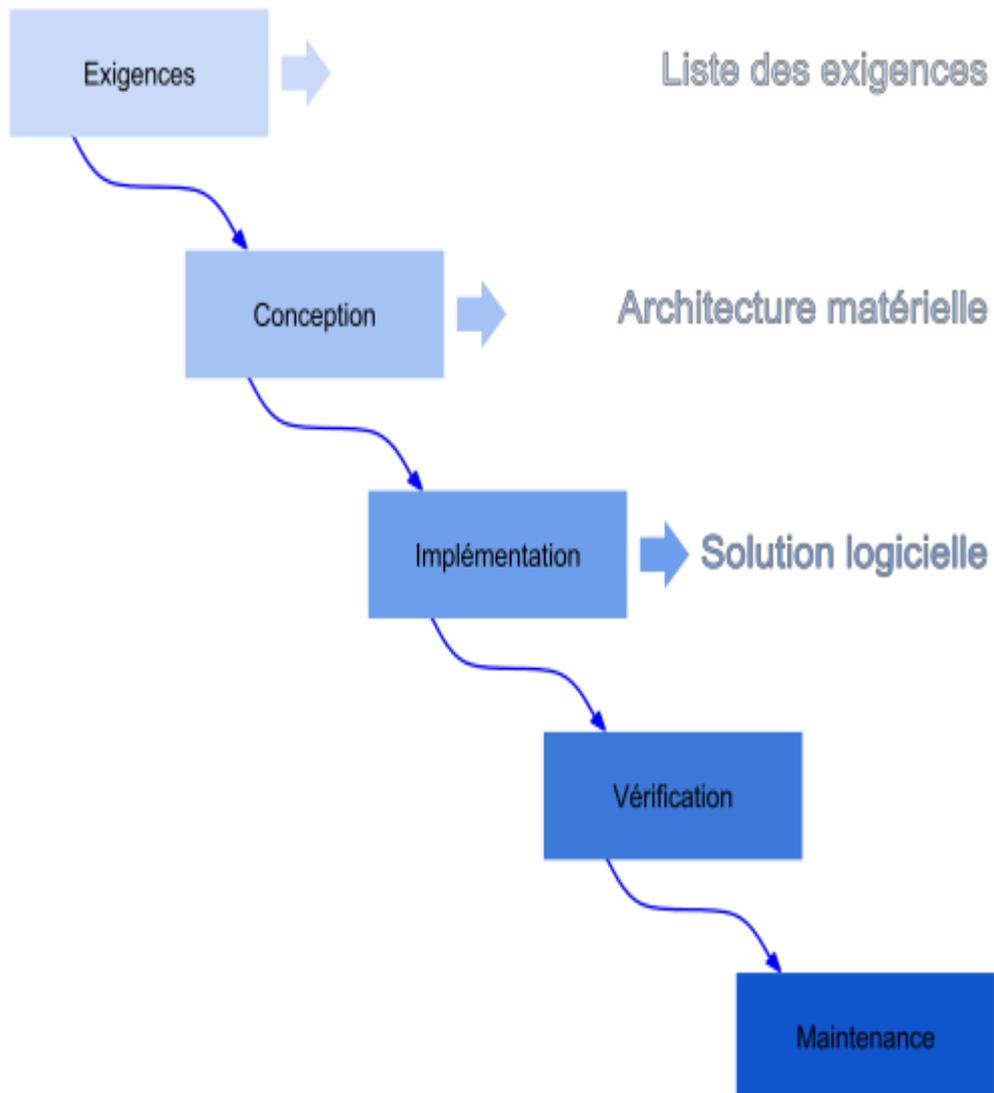
Annexe 7 Démarche pratique mise en œuvre pour appliquer la MSP

Annexe 8 La matrice d'impact de l'étape de la compression

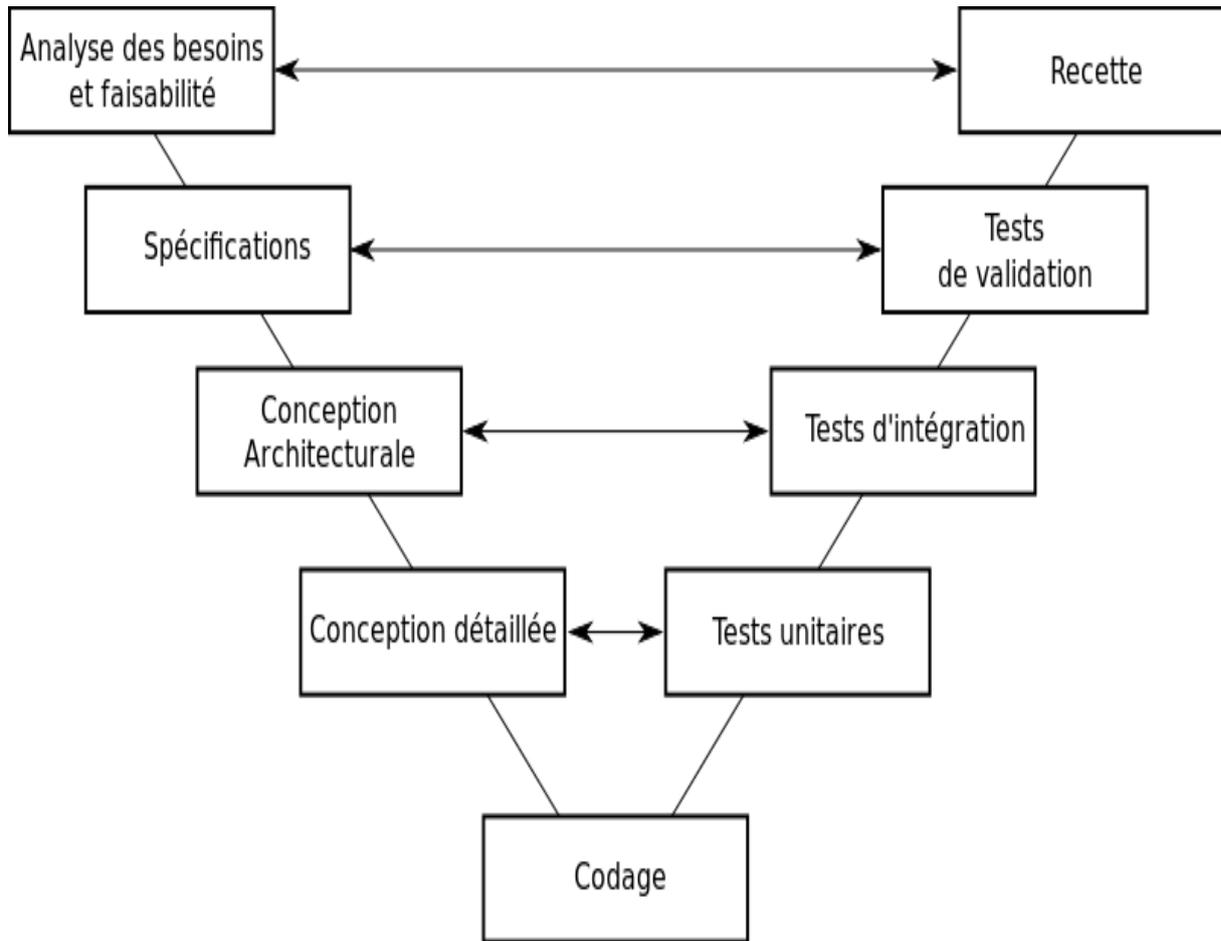
	<i>Criticité par rapport au patient</i>	<i>Force de compression</i>	<i>Force de Pré- compression</i>	<i>Hauteur remplissage</i>	<i>Cadence distributeur</i>	<i>Cadence torelle</i>	<i>Hauteur de compression</i>	<i>Hauteur de pré- compression</i>
Dureté	3	3	3	/	3	/	/	/
Friabilité	3	9	/	/	/	3	/	3
Désagrégation	5	9	3	/	/	3	/	/
Epaisseur	2	9	1	/	3	/	3	/
Masse	5	/	/	9	3	3	/	/
Importance		99	20	45	30	39	6	9
Capabilité prévisionnelle								

Annexe 9 La matrice de corrélation (paramètre /résultantes)

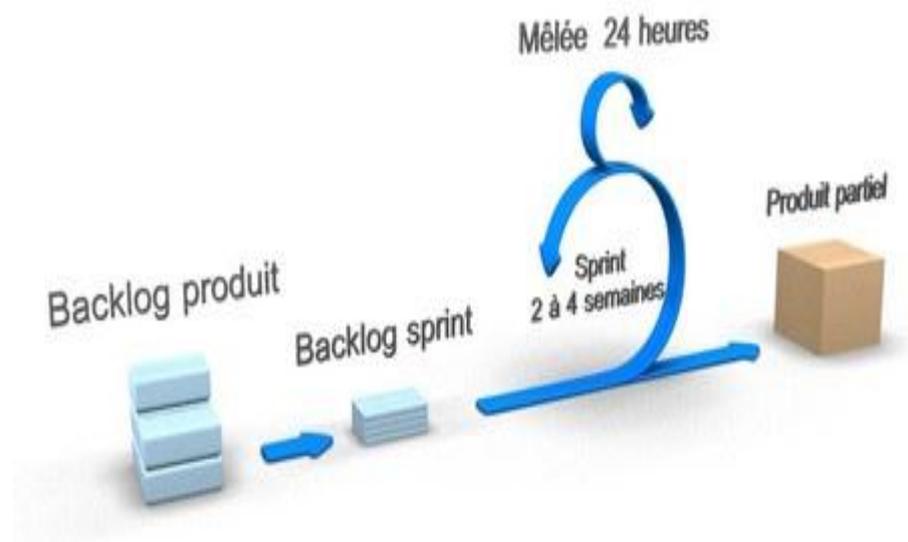
	Température de sortié LAF	Humidité après calibration	Humidité de mélange	Cadence tourelle	Hauteur de remplissage	Force de pré-compression	Force de compression	Masse unitaire	Durté	Désagrégation	Friabilité
Température de sortié LAF	1,000										
Humidité après calibration	-0,128	1,000									
Humidité de mélange	-0,093	0,586	1,000								
Cadence tourelle	0,026	0,021	-0,026	1,000							
Hauteur de remplissage	0,037	0,145	0,278	-0,036	1,000						
Force de pré-compression	0,066	0,226	0,256	0,210	0,083	1,000					
Force de compression	0,126	-0,089	-0,157	0,098	0,097	0,285	1,000				
Masse unitaire	-0,390	0,134	0,278	-0,220	0,440	0,008	0,101	1,000			
Durté	-0,030	-0,333	-0,372	-0,043	-0,012	-0,021	0,277	0,016	1,000		
Désagrégation	0,198	0,126	0,359	0,227	-0,090	0,519	0,273	-0,298	0,028	1,000	
Friabilité	-0,084	-0,038	-0,218	-0,175	-0,091	-0,194	-0,233	0,091	-0,006		1,000

Annexe 10 Les différentes étapes du développement en cascade

Annexe 11 Les différentes étapes de cycle de développement en V



Annexe 12 Modèle de développement de la méthode Scrum



Annexe 13 Un exemple de l'interface de programmation en VBA

The screenshot displays the VBA editor for a project named 'Projet - VBAProject'. The Project Explorer on the left shows a hierarchy of objects including 'Microsoft Excel Objets' (Feuil1, Feuil2, Feuil3, ThisWorkbook), 'Feuilles' (UF_Comp, UF_Desag, UF_Distrib, UF_Durt, UF_Friab, UF_Haut, UF_MasseU, UF_Precomp, UF_Torel), and 'Modules' (Module1). The Properties window at the bottom left shows 'Propriétés - Module1' with 'Module1 Module' selected. The code editor on the right shows the following VBA code:

```

Option Explicit

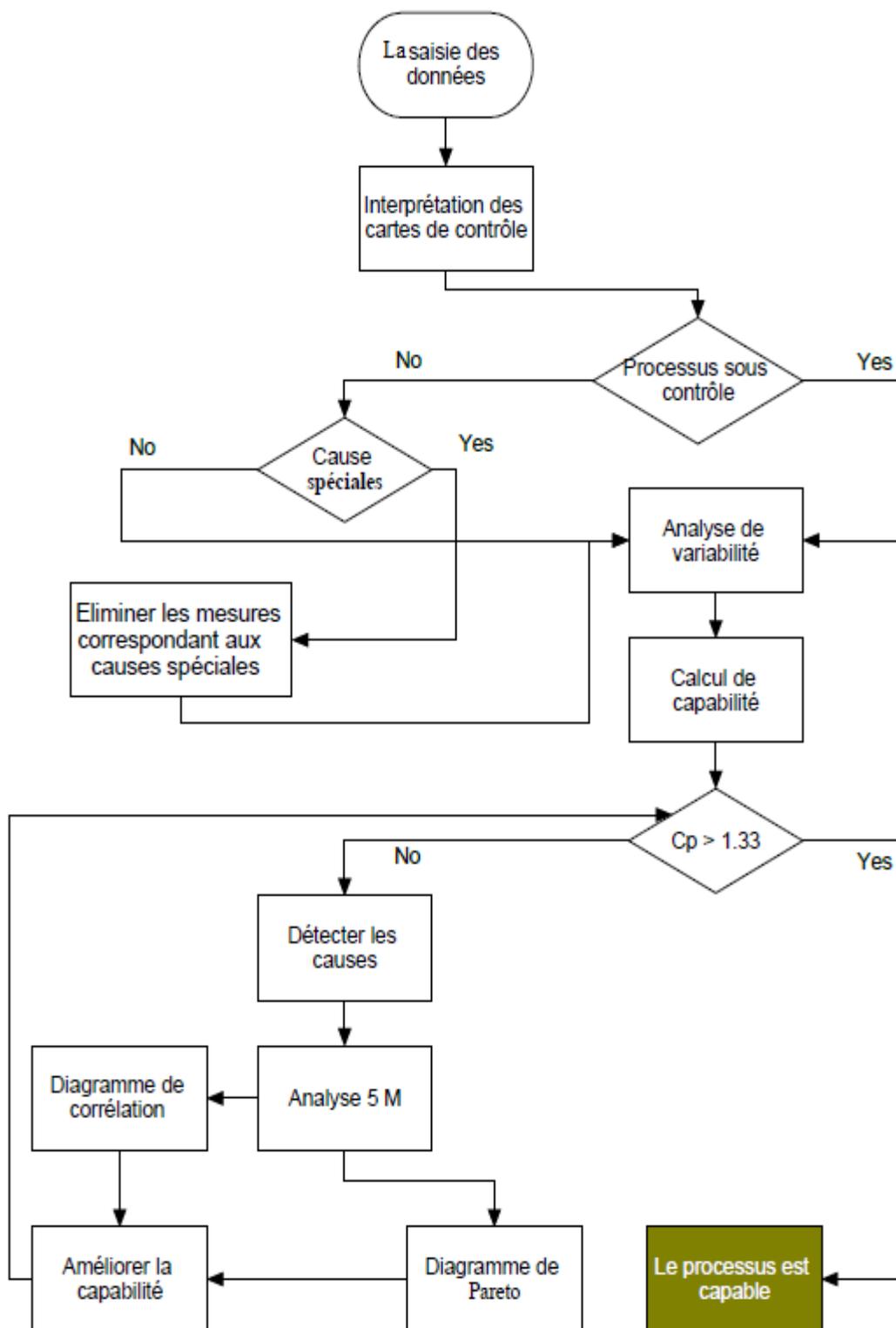
Public chem As String, WkProg As Workbook, WkParam As Workbook, NParam As String
Public NReel As String, WkReel As Workbook
Public ShDisrib As Worksheet, ShHaut As Worksheet, ShTorele As Worksheet, ShComp As Worksheet, ShPrecomp As Worksheet, Mode As Integer
Public ShFriab As Worksheet, ShDesag As Worksheet, ShDurt As Worksheet, ShMasUn As Worksheet
Public satisf As Boolean, dernier As Boolean, Mess As String, LigPro As Integer, LigRes As Integer
Public LParam As Integer, LReel As Integer
Public Lot As String, Mes As String
Public Const KLot = 2, KMes = 3, KMoy = 4, LdMemb = 8, KMear = 4

Private Sub Workbook_Open1()
Application.DisplayFullScreen = True
ActiveWindow.DisplayWorkbookTabs = False
ActiveWindow.DisplayHorizontalScrollBar = False
ActiveWindow.DisplayVerticalScrollBar = False
ActiveWindow.DisplayHeadings = False
ActiveWindow.DisplayGridlines = False
End Sub

Private Sub Workbook_Open2()
Application.DisplayFullScreen = True
ActiveWindow.DisplayWorkbookTabs = False
ActiveWindow.DisplayHorizontalScrollBar = True
ActiveWindow.DisplayVerticalScrollBar = True
ActiveWindow.DisplayHeadings = False
ActiveWindow.DisplayGridlines = False
End Sub

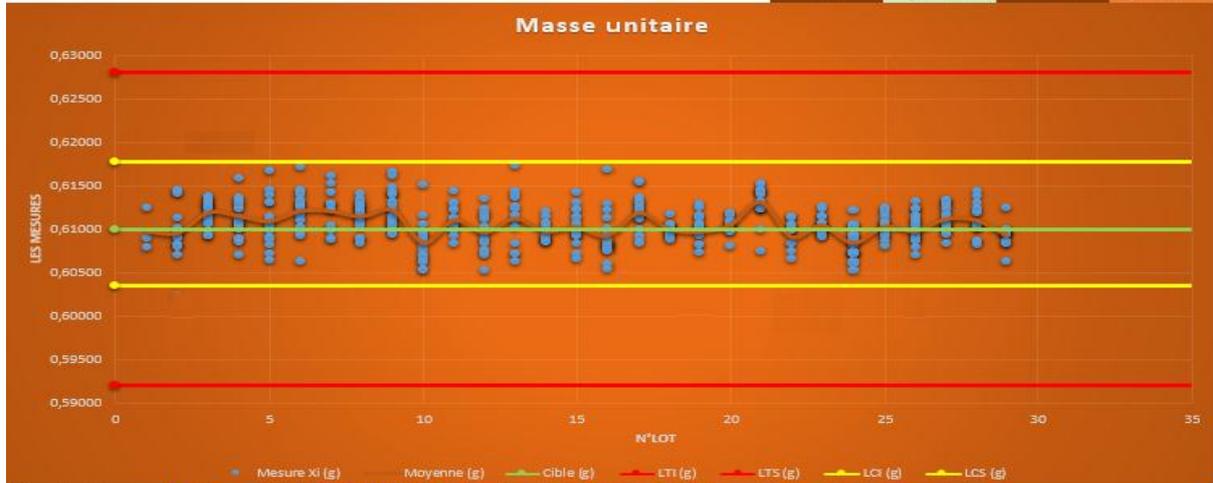
Private Sub Workbook_Deactivate1()
ActiveWindow.DisplayWorkbookTabs = True
ActiveWindow.DisplayHeadings = True
ActiveWindow.DisplayHorizontalScrollBar = True

```

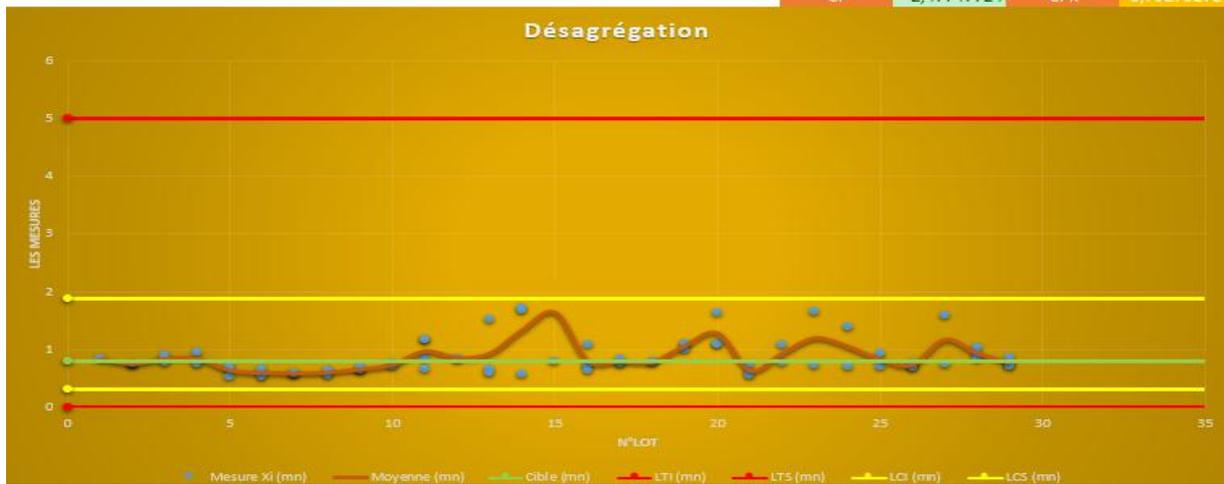
Annexe 14 Méthodologie d'analyse générale pour chaque médicament

Annexe 15 Les cartes de contrôle pour les paramètres critique de l'étape de compression

Masse unitaire	Moyenne (g)	0,61062939	Ecartype	0,00235658	Cible (g)	0,61	LCI (g)	0,60355964	LCS (g)	0,61769915
	LTI (g)	0,592	LTS (g)	0,628			CP	2,54605766	CPK	2,54605766



Désagrégation	Moyenne (mn)	0,87860082	Ecartype	0,33636367	Cible (mn)	0,8	LCI (mn)	0,3	LCS (mn)	1,88769183
	LTI (mn)	0	LTS (mn)	5			CP	2,47747724	CPK	0,79279272



Friabilité	Moyenne (%)	0,33710526	Ecartype	0,08236206	Cible (%)	0,3	LCI (%)	0,09001909	LCS (%)	0,58419144
	LTI (%)	0,1	LTS (%)	1			CP	1,82122693	CPK	0,80943419

