



**HAL**  
open science

# Maîtrise statistique des procédés (MSP) : application à la fabrication semi-automatisée en lots de préparations injectables stériles à l'Hôpital

Lucie Estrade

► **To cite this version:**

Lucie Estrade. Maîtrise statistique des procédés (MSP) : application à la fabrication semi-automatisée en lots de préparations injectables stériles à l'Hôpital. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02384217

**HAL Id: dumas-02384217**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02384217>**

Submitted on 28 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE  
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 04 octobre 1988 tient lieu de*

**THESE** pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 septembre 2018 à Bordeaux (33)

Par

**Lucie ESTRADE épouse EWANS**

**Née le 17 Novembre 1989 à Libourne (33)**

**Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) : application à la  
fabrication semi-automatisée en lots de préparations  
injectables stériles à l'Hôpital.**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Vincent SERVANT

**JURY**

Madame Sylvie CRAUSTE-MANCIET	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Présidente
Monsieur Frédéric LAGARCE	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Juge
Madame Audrey JOURAND	Praticien Hospitalier	Juge

# Remerciements

**À Madame le Professeur Sylvie Crauste-Manciet,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre investissement et votre encadrement. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**À Monsieur Frederic Lagarce,**

Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**À Monsieur Vincent Servant,**

Je vous remercie sincèrement de m'avoir guidée dans la réalisation de ce travail et pour l'enseignement prodigué dans la bonne humeur durant mon internat.

**À Madame Audrey Jourand,**

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour l'aide et les conseils que vous m'avez apportés dans la construction de ce projet et pour l'enseignement de la Culture « Qualité ».

**À Monsieur Jean-Jacques Houry,** Tu m'as enseigné ton savoir réglementaire et fait découvrir ce passionnant concept. Merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils. Ce fût un immense honneur de travailler avec toi durant ce semestre parisien.

**À Monsieur Zoubeir Ramjaun** pour la confiance que tu m'as rapidement accordée et pour tes nombreux conseils avisés dans la construction de mon projet professionnel. Je te remercie vivement pour l'enseignement que tu m'as prodigué et ta constante disponibilité.

**À Monsieur Franck De Cazanove** pour votre accueil chaleureux à l'Hôpital de Bayonne. Soyez assuré de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde considération.

**À Monsieur Guillaume Bouguéon** pour ton aide précieuse dans le fonctionnement de la pompe péristaltique et la réalisation des lots tests. Merci pour ton écoute et tes précieux conseils.

**À l'ensemble des Pharmaciens** que j'ai eu la chance de côtoyer durant ma formation. Merci à Aude et Michèle pour votre bienveillance.

**Aux supers collègues** que j'ai croisé durant mon parcours et beaucoup apprécié (Delphine, Stéphanie, Roxane, Michel, Martine, Lucie, Ludo, Elixia, Elisa, Patxi, Mirentxu, Caroline, Bruno, ViVi, Gemara, Julien, Audrey, Sophie, Olivier, Marinette, Caro, Carole, Elodie, Ophélie, Mélissa, Sandy, Florian, Anthony...).

**À mes supers co-internes et étudiants** qui m'ont accompagnée dans mes moments de doutes, de galères mais aussi de fous rires et de joie : Anaïs, Bertrand, Cyrille, Clémence, Delphine, Emilie (courage pour la suite, je suis de tout cœur avec toi), Jennifer, Maïder, Nicolas, Laetitia et Pauline.

**À Émilie**, je te remercie sincèrement de m'avoir accompagnée de mon plus jeune âge jusqu'à aujourd'hui. Merci pour cette belle et longue amitié.

**À ma famille et belle-famille,**

**À ma belle-maman**, Merci Christine pour votre soutien quotidien sans faille.

**À Mes parents chéris et à ma très chère sœur**, vous m'avez toujours entourée et apportée votre soutien et je vous en remercie infiniment. Je vous dédie ce travail avec toute mon affectation et mon profond respect.

**À Mon Mari Edouard** parce que tu me combles de bonheur au quotidien et que tu as toujours été enthousiaste à l'ensemble de mes projets. Une caresse à notre petit chat d'Amour.

# Table des matières

## Introduction

### PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS ET MÉTHODOLOGIE

<b>I.</b>	<b>Définition générale de la maîtrise statistique des procédés (MSP)</b> .....	<b>16</b>
1.	Inscription dans une démarche qualité de type DMAICS .....	16
2.	Les étapes de la mise en place du MSP.....	17
<b>II.</b>	<b>Les étapes d'application de la MSP</b> .....	<b>17</b>
1.	Identification de la problématique.....	17
2.	Analyse des éléments du problème.....	18
2.1.	Le flow-chart, un outil descriptif du procédé .....	19
2.2.	Le fonctionnement général d'une pompe péristaltique.....	21
2.3.	Principe des essais de Qualification Opérationnelle .....	22
3.	Identification des causes.....	23
4.	Mesure, contrôle et amélioration du procédé .....	24
<b>III.</b>	<b>Conduite d'une analyse de risques, prérequis à la mise en place de la MSP</b> .....	<b>24</b>
1.	Choix du type d'analyse de risque .....	24
2.	Définition et terminologie générale .....	26
3.	Echelle de criticité.....	26
4.	Déroulement de l'analyse de risque .....	28
<b>IV.</b>	<b>Application de la Maîtrise Statistique des Procédés</b> .....	<b>34</b>
1.	Rappel général - intérêt de mise en place du concept .....	34
2.	Inscription dans une démarche Six Sigma ou Lean Management .....	36
3.	Causes communes ou causes spéciales ?.....	37
4.	Choix de la caractéristique à piloter .....	38
5.	Concept de capacité .....	39
5.1.	La capacité intrinsèque $C_p$ .....	39
5.2.	La vraie capacité « centrage » : $C_{pK}$ .....	40
5.3.	La vraie capacité dit « globale » ou de « perte » : $C_{pm}$ .....	41
5.4.	Différence de notion : Court terme et Long terme .....	43
5.5.	Critères d'acceptation .....	43
5.6.	Autres indices complémentaires : $z$ , $R_r$ et $R_s$ .....	44
6.	Détection des dérives de capacité et interprétation.....	46
7.	Contrôle à 100% de petites « séries » et MSP.....	47
8.	Capacité du moyen de mesure.....	47
8.1.	Quelques définitions : répétabilité et reproductibilité.....	47
8.2.	Calculs et interprétations .....	48

<b>9.</b>	<b>Suivi du procédé par carte de contrôle</b> .....	<b>49</b>
9.1.	Quelles différences entre limite naturelle et tolérance ?.....	50
9.2.	Suivi par carte de contrôle triple : valeurs individuelles/EWMA/étendues glissantes.....	51
<b>10.</b>	<b>Conduite à tenir selon les résultats de la carte de contrôle</b> .....	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Cas particuliers des petites séries et raisonnement en « écart par rapport à la cible »</b> .....	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Tolérancement inertiel et coût de la non-qualité</b> .....	<b>57</b>

## **PARTIE 2 : ETUDE DE DEUX POMPES PERISTALTIQUES : Résultats et Analyse**

<b>I.</b>	<b>Capabilité du moyen de mesure (balance Sartorius®)</b> .....	<b>63</b>
1.	Résultats numériques.....	63
2.	Suivi par cartes de contrôle de type moyennes et étendues.....	64
3.	Interprétation.....	66
<b>II.</b>	<b>Analyse comparative inter-lot (lots 1 à 3) de la pompe péristaltique VERDERFLEX® (Vantage 3000)</b> .....	<b>66</b>
1.	Etablissement des paramètres de référence.....	66
2.	Statistiques descriptives comparative des 3 lots tests.....	67
2.1.	Résultats généraux.....	67
2.2.	Représentation graphique de la distribution des valeurs gravimétriques.....	68
2.3.	Intervalle de confiance de la moyenne et de l'écart-type.....	70
2.4.	Vérification de la normalité de la distribution des contrôles gravimétrique.....	71
3.	Etudes de Capabilité Long Terme (Pp, PpK et Ppm).....	72
3.1.	Principaux paramètres de Capabilité à long terme.....	72
3.2.	Autres paramètres : nombre de préparations hors tolérance et inertie du lot.....	74
4.	Suivi par carte de contrôle ( <i>a posteriori</i> ).....	75
4.1.	Carte de contrôle des valeurs individuelles.....	75
4.2.	Carte de contrôle des étendues glissantes :.....	78
4.3.	Carte de contrôle des moyennes mobiles (EWMA) :.....	79
5.	Tests statistiques comparatifs entre les trois lots tests.....	80
5.1.	<b>Rappels généraux sur les principes des tests statistiques</b> .....	<b>80</b>
5.2.	Test de comparaison de position.....	80
5.3.	Test de comparaison de dispersion.....	81
6.	Conclusion sur l'évolution des Capabilités Long-terme.....	81
7.	Interprétation de l'évolution des Capabilités.....	83
7.1.	Présentation des hypothèses pouvant être avancées pour expliquer les variations de capabilité.....	83
7.2.	Hypothèse d'une extrapolation non linéaire des volumes ?.....	85
7.3.	Confirmation de l'hypothèse d'extrapolation non-linéaire : préparation d'un lot d'Aciclovir 400 mg.....	86
8.	Sécurisation du processus de production.....	88

<b>III. Application du concept de MSP à un nouvel équipement (pompes péristaltique) de fournisseur différent : Pompe Repeater (BAXA®) .....</b>	<b>90</b>
<b>1. Principe et Fonctionnement .....</b>	<b>90</b>
<b>2. Différences techniques et de modalités d'utilisation .....</b>	<b>90</b>
<b>3. Méthodologie : raisonnement en écart par rapport à la cible .....</b>	<b>91</b>
3.1. Analyse statistique descriptive des écarts de masses par rapport à la cible .....	91
3.2. Analyses des paramètres de MSP .....	93
<b>4. Conclusion générale de l'étude complémentaire .....</b>	<b>94</b>

**PARTIE 3 : APPLICATION PRATIQUE de la MSP au procédé de production semi-automatisée des préparations de nutriments parentéraux à l'aide d'un automate**

<b>I. Analyse statistique descriptive des contrôles gravimétriques pour les poches de nutriments produites par l'Automate BAXA® .....</b>	<b>97</b>
<b>1. Résultats généraux .....</b>	<b>97</b>
<b>2. Représentation graphique de la répartition des masses .....</b>	<b>98</b>
2.1. Autres paramètres : nombre de préparations hors tolérance, Rr et Rs .....	99
2.2. Analyse de la normalité de la variable .....	100
<b>II. Etudes des paramètres de la MSP du procédé de production .....</b>	<b>100</b>
<b>1. Suivi mensuel du procédé de production : Capacité Long terme .....</b>	<b>100</b>
<b>2. Suivi quotidien du procédé de production : Capacité Court terme .....</b>	<b>101</b>
2.1. Analyses des capacités court terme .....	101
2.2. Interprétation de l'évolution des capacités court terme dans le temps .....	103
<b>III. Suivi du procédé via la carte de contrôle aux valeurs individuelles .....</b>	<b>103</b>
<b>1. Etude <i>a posteriori</i> de la carte de contrôle de l'ensemble des valeurs individuelles .....</b>	<b>103</b>
<b>2. Intérêt et faisabilité du suivi du processus de production par l'analyse de l'exactitude des masses des échantillons (poches « tests » quotidiennes PharmaNutri) .....</b>	<b>106</b>
2.1. Résultats statistiques généraux .....	106
2.2. Carte de contrôle aux valeurs individuelles .....	108
2.3. Proposition de mise en place en routine de cartes de contrôle aux valeurs individuelles sur les échantillons (PharmaNutri) .....	109

**Conclusion et Discussion**

# Table des figures

Figure 1 : Schéma général du procédé de production et situation de la pompe péristaltique...	14
Figure 2 : Différence entre la démarche DMAIC versus la méthode générale [5].....	16
Figure 3 : Les étapes de la méthode MSP [6].....	17
Figure 4 : Démarche pour la conduite du changement [7].....	18
Figure 5 : Schéma du processus de production d'un lot d'Aciclovir via la pompe péristaltique .....	20
Figure 6 : Fonctionnement générale d'une pompe péristaltique [8].....	21
Figure 7 : Graphique d'extrapolation linéaire du volume de calibration en fonction du volume désirée .....	22
Figure 8 : Schéma des méthodes de conduite de l'analyse des risques [12].....	23
Figure 9 : Approche de type « bottom-up- approach » [13] .....	25
Figure 10 : Déroulement des différentes étapes de la conduite de l'AMDEC.....	29
Figure 11 : Schéma simplifié montrant la place des équipements dans le processus de production .....	29
Figure 12 : Le diagramme des 5M, un outil qualité de choix permettant la classification des causes de défaillances .....	32
Figure 13 : Modèle de Reason ou « swiss cheese ».....	33
Figure 14 : Schéma de mise en place du processus de MSP [23].....	36
Figure 15 : Courbe en cloche, loi de Laplace Gauss.....	37
Figure 16 : Loi de Laplace Gauss, probabilité de répartition .....	38
Figure 17 : Schéma récapitulatif des différents paramètres de la MSP calculables .....	39
Figure 18 : Intérêt de l'indicateur de décentrage dans le suivi du processus d'après [29] .....	40
Figure 19 : Schéma explicatif de l'indicateur CpK [23].....	41
Figure 20 : Fonction perte de « Taguchi » [23] .....	42
Figure 21 : Indice de capabilité z.....	45
Figure 22 : Taux de défaut admis selon la philosophie Six sigma [30].....	45



Figure 23 : Schéma d'interprétation des chutes de capabilités [23] .....	46
Figure 24 : Notion de limite naturelle et de tolérance du processus.....	50
Figure 25 : Exemple théorique de Carte de Contrôle .....	51
Figure 26 : Schéma démontrant l'intérêt de raisonner en tolérancement inertiel d'après [35].	57
Figure 27 : Schéma explicatif des différents types de tolérancement traditionnel versus inertiel d'après [36].....	58
Figure 28 : Fonction de « perte de Taguchi » estimation du coût de la non-qualité d'après [23] .....	58
Figure 29 : Deux représentations différentes du tolérancement inertiel [35] .....	59
Figure 30 : Carte de contrôle moyennes/étendues de la capacité de la mesure.....	65
Figure 31 : Histogramme des masses des poches filles obtenues pour les 3 lots. ....	69
Figure 32 : Représentation graphique de type « boîte à moustache » des masses des poches filles obtenues pour les 3 lots.....	70
Figure 33 : Histogramme des valeurs de masses des poches filles obtenues pour le lot test 1 (en haut à gauche), 2 (en haut à droite) et 3 (en-dessous).....	73
Figure 34 : Carte de contrôle de suivi des valeurs individuelles (Lot 1, 2 et 3) .....	76
Figure 35 : Carte de contrôle de suivi des valeurs individuelles avec les zones de conformité (Lot 1) .....	77
Figure 36 : Carte de contrôle de suivi des étendues glissantes (Lot 1, 2 et 3).....	78
Figure 37 : Carte de contrôle EWMA (moyenne mobile à pondération exponentielle).....	79
Figure 38 : Résultats du test de comparaison de dispersion .....	81
Figure 39 : Calcul des capabilités long terme et statistiques descriptives de comparaison inter-lot .....	82
Figure 40 : Calcul des paramètres de MSP du lot d'Aciclovir 400mg .....	87
Figure 41 : Schéma du processus de production d'un lot d'Aciclovir via la pompe péristaltique.....	89
Figure 42 : Analyse statistique de l'écart de masse par rapport la cible pour la pompe BAXA® .....	92
Figure 44 : Représentation graphique de la distribution des écarts par rapport à la cible .....	98

Figure 45 : Représentation graphique de l'évolution des rendements de stabilité (Rs) et rendements de réglage (Rr).....	99
Figure 46 : Représentation graphique de la distribution des valeurs gravimétriques .....	101
Figure 47 : Représentation graphique de l'évolution des capacités court terme.....	103
Figure 48 : Carte de contrôle aux valeurs individuelles des masses de poches de Nutrition Parentérale.....	104
Figure 49 : Détails de la carte de contrôle aux valeurs individuelles pour le 18 juin 2018....	105
Figure 50 : Statistiques descriptives des échantillons (PharmaNutri) et calcul des capacités Long terme.....	106
Figure 51 : Diagramme de répartition des valeurs autour de la cible et paramètres de capacités associées.....	107
Figure 52 : Carte de contrôle aux valeurs individuelles selon les échantillons PHARMANutri .....	108
Figure 53 : Exemple de grille de carte de contrôle mensuelle vierge à compléter par l'opérateur.....	110

## **Table des tableaux**

Tableau I : Tableau comparatif des principales méthodes d'analyses de risques d'après [14]..	24
Tableau II : Tableau récapitulatif de l'indice de fréquence de survenue de la défaillance.....	27
Tableau III : Tableau récapitulatif de l'indice de gravité de survenue de la défaillance .....	27
Tableau IV : Tableau récapitulatif de l'indice de non détection de survenue de la défaillance .....	28
Tableau V : Matrice vierge de grille d'analyse de risque à compléter en séance.....	30
Tableau VI : Tableau récapitulatif de la cotation du risque selon le score de criticité .....	31
Tableau VII : Tableau récapitulatif des critères des moyens de maîtrise .....	32
Tableau VIII : Niveau sigma et valeurs respectifs des Cp et CpK correspondants [23] .....	43
Tableau IX : Classification des capacités Cp et CpK [26] .....	44
Tableau X : Décision d'acceptation ou du refus de l'instrument de mesure pour suivre le procédé de production via la MSP .....	49

Tableau XI : Les règles de pilotage des cartes de contrôle des étendues d'après [24] .....	56
Tableau XII : Résultats de la méthode rapide d'évaluation de la capabilité de mesure .....	63
Tableau XIII : Récapitulatif des différents paramètres de références.....	67
Tableau XIV : Synthèse des résultats obtenus pour le 3 lots .....	68
Tableau XV : Calcul des intervalles de confiance de la moyenne et de l'écart-type.....	70
Tableau XVI : Résultats des tests de normalité d'Anderson pour les 3 lots test .....	71
Tableau XVII : Résultats des paramètres des différentes capabilités par lots .....	72
Tableau XVIII : Résultats de l'inertie des 3 lots.....	74
Tableau XIX : Tableau récapitulatif des différents tests statistiques dans le cas d'une loi normale .....	80
Tableau XX : Résultats des volumes obtenus lors de la qualification opérationnelle .....	85
Tableau XXI : Résultats statistiques descriptifs des contrôles gravimétriques des poches filles d'Aciclovir 400mg.....	86
Tableau XXII : Calcul des paramètres de MSP du lot d'Aciclovir 400mg .....	87
Tableau XXIII : Comparatif entre les deux pompes : Pompe Repeater BAXA <sup>®</sup> et VERDER <sup>®</sup> .....	91
Tableau XXIV : Résultats statistiques descriptives des contrôles gravimétriques des poches de NaCl 0,9%.....	92
Tableau XXV : Paramètres de calcul en MSP .....	93
Tableau XXVI : Analyse comparative des résultats gravimétriques obtenus lors de l'utilisation des 2 pompes de fournisseurs différents .....	95
Tableau XXVII : Statistiques descriptives des variations par rapport à la cible des contrôles gravimétriques des poches de nutrition parentérales produites sur un mois .....	97
Tableau XXVIII : Paramètres de calcul en MSP .....	100
Tableau XXIX : Calcul des capabilités court-terme journalière avec la mention de la normalité de la distribution ou non .....	102

# Table des équations

Équation 1 : Calcul de la criticité.....	27
Équation 2 : Formule de calcul de la capabilité court terme $C_p$ .....	40
Équation 3 : Formule de calcul de la capabilité de l'indicateur $C_{pK}$ .....	41
Équation 4 : Formule de calcul de la capabilité « global » $C_{pm}$ .....	42
Équation 5 : Fonction de « perte » de Taguchi.....	43
Équation 6 : Formule de calcul de l'indicateur de capabilité $z$ .....	44
Équation 7 : Formule de calcul du rendement de stabilité $R_s$ .....	45
Équation 8 : Formule de calcul du rendement de réglage $R_r$ .....	46
Équation 9 : Formule de calcul de l'étendue moyenne.....	48
Équation 10 : Formule de calcul de l'écart type de l'instrument.....	48
Équation 11 : Formule de calcul de la dispersion de l'instrument.....	49
Équation 12 : Formule de calcul de la capabilité du processus de mesure.....	49
Équation 13 : Formule de calcul des limites de contrôle $LIC_x$ et $LSC_x$ .....	53
Équation 14 : Formule de calcul des limites de contrôle $LIC_r$ et $LSC_r$ .....	53
Équation 15 : Formule de calcul générale des valeurs individuelles de la carte de contrôle EWMA.....	54
Équation 16 : Formule de calcul de l'écart-type de la répartition des $M_i$ .....	54
Équation 17 : Formule de calcul des bornes limites des cartes de contrôle EWMA.....	55
Équation 18 : Formule de coût de la « non-qualité » d'un lot.....	58
Équation 19 : Calcul de l'inertie d'un lot.....	59
Équation 20 : Paramètre de conformité du lot selon son inertie.....	59
Équation 21 : Calcul de l'inertie maximale.....	60
Équation 22 : Formule de calcul de la capabilité inertielle.....	60

## Glossaire des abréviations

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

BPP : Bonnes Pratiques de Préparations

CBN : Calcul des Besoins Nets

Cp (ou Pp) : Capabilité « intrinsèque » court terme (ou long terme)

CpK (ou PpK) : Capabilité « vraie » court terme (ou long terme)

Cpm (ou Ppm) : Capabilité « globale » court terme (ou long terme)

CV : Coefficient de variation

DMAICS : Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser

HPLC : Chromatographie Liquide Haute performance

IPC : In Process Control

IT : Intervalle de Tolérance

MSP : Maîtrise Statistique des Procédés

PDP : Planning de Production

PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière

PUI : Pharmacie à usage intérieur

TI : Tolérance inférieure

Tie : Temps d'inactivité de l'équipement

TS : Tolérance supérieure

URC : Unité de Reconstitution Centralisée

La mise en place d'une activité nouvelle est une problématique fréquente au sein des unités de pharmacotechnie. En effet, cette activité « nouvelle » est souvent liée à un objectif recherché dans les établissements de santé, à savoir l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients.

Les deux questions majeures à se poser lors de la mise en place d'une telle activité de production sont : « Les données recueillies sont-elles suffisantes et représentatives de ce que nous souhaitons contrôler ? » et « Ces données sont-elles suffisamment exploitées, pour assurer des décisions de qualité ? ».

Il existe en effet plusieurs outils statistiques qui permettent de répondre à ces questions : du plus simple (analyse des moyennes...) au plus complexe comme le calcul de la capacité du procédé (Maîtrise Statistique des Procédés...). [1]

La Maîtrise Statistique des Procédés (MSP) est un concept développé en 1990 initialement dans l'industrie automobile puis largement appliqué dans d'autres domaines d'activité comme l'industrie pharmaceutique notamment. Elle se définit par un ensemble d'actions pour évaluer, régler et maintenir le processus de production conforme aux spécifications avec des caractéristiques stables dans le temps [2]. Cela permet de construire une réflexion globale sur le processus en suivant des caractéristiques significatives du produit et en définissant les tolérances associées. La mise en place de carte de contrôle est un moyen de surveillance et évite toute dérive par une réponse rapide sur le procédé de fabrication.

La MSP est donc une méthode préventive des défaillances qui permet d'assurer un niveau de qualité requis et de le maintenir dans le temps.

Le processus se définit comme un ensemble de moyens et d'activités qui transforment des éléments entrants en élément sortants avec une plus-value [3]. Dans notre cas, le procédé de production permet de transformer une matière première (spécialités de chimiothérapie, anti-infectieux) en une préparation hospitalière conforme selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Il comprend l'ensemble des étapes du processus de fabrication et des contrôles (gravimétrique et analytique) (Figure 1) [4].

La première partie de ce travail présentera les généralités sur la maîtrise statistique des procédés de production (MSP) et la méthodologie à mettre en œuvre pour la conduite de ce type d'étude. La seconde partie portera sur les travaux personnels et les différents résultats

obtenus lors de l'utilisation de deux pompes péristaltiques de fournisseur différent. La troisième partie consistera à appliquer cette MSP sur un cas pratique de procédé de production semi-automatisée de nutriments parentéraux.

La Figure 1 permet de situer rapidement la place de l'équipement (pompe péristaltique) dans le procédé de production.

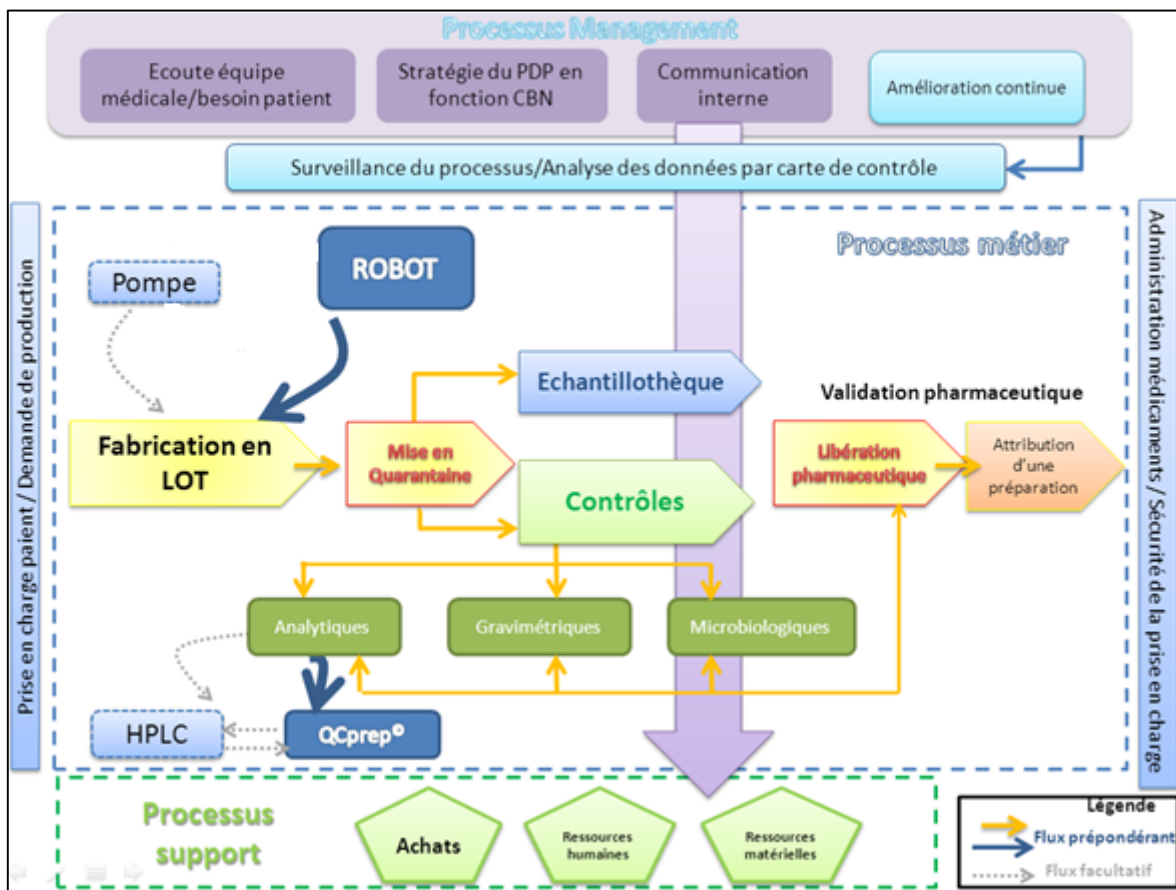


Figure 1 : Schéma général du procédé de production et situation de la pompe péristaltique

PDP : planning de production

CBN : calcul des besoins nets

## PARTIE 1 :

# Généralités et Méthodologie



## I. Définition générale de la maîtrise statistique des procédés (MSP)

### 1. Inscription dans une démarche qualité de type DMAICS

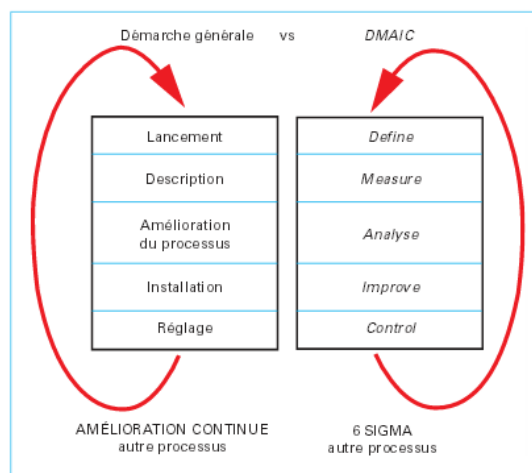
Contrairement à une démarche classique d'amélioration continue à la suite du processus, la démarche DMAICS permet d'introduire la notion de risque au sein même du processus lors de sa mise en place.

Son acronyme signifie :

- D = *Define* ou *Définir* permet d'identifier la problématique
- M = *Measure* ou *Mesurer*
- A = *Analyze* ou *Analyser*
- I = *Improve* ou *Innover/Améliorer*
- C = *Control* ou *Contrôler*
- S = *Sustain* ou *Standardiser*

L'analyse de risque permet d'anticiper les actions préventives à mener en engageant des actions de réduction des risques avant que la défaillance ne survienne.

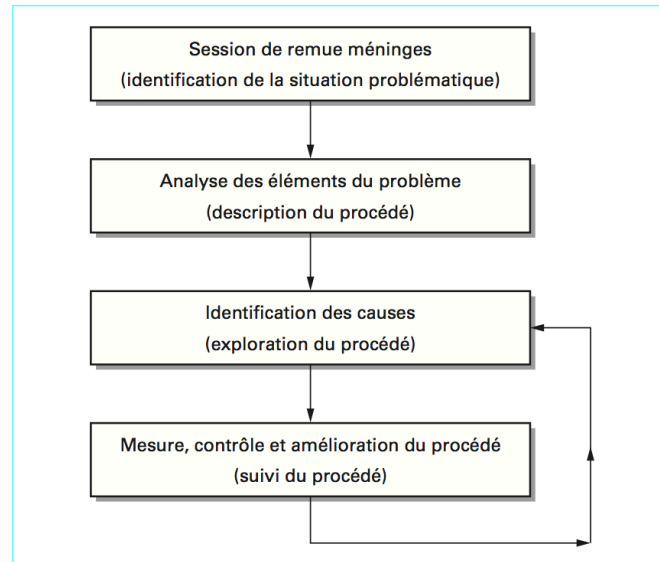
Cette démarche constitue un outil de la réingénierie du processus global qui permet l'adaptation et l'amélioration continue accompagnant ainsi la politique de changement.



*Figure 2 : Différence entre la démarche DMAIC versus la méthode générale [5]*

## 2. Les étapes de la mise en place du MSP

L'application de la MSP obéit à quatre grandes étapes (Figure 3) qui constitueront le fil conducteur de la mise en place du concept au sein de notre structure.



*Figure 3 : Les étapes de la méthode MSP [6]*

## II. Les étapes d'application de la MSP

### 1. Identification de la problématique

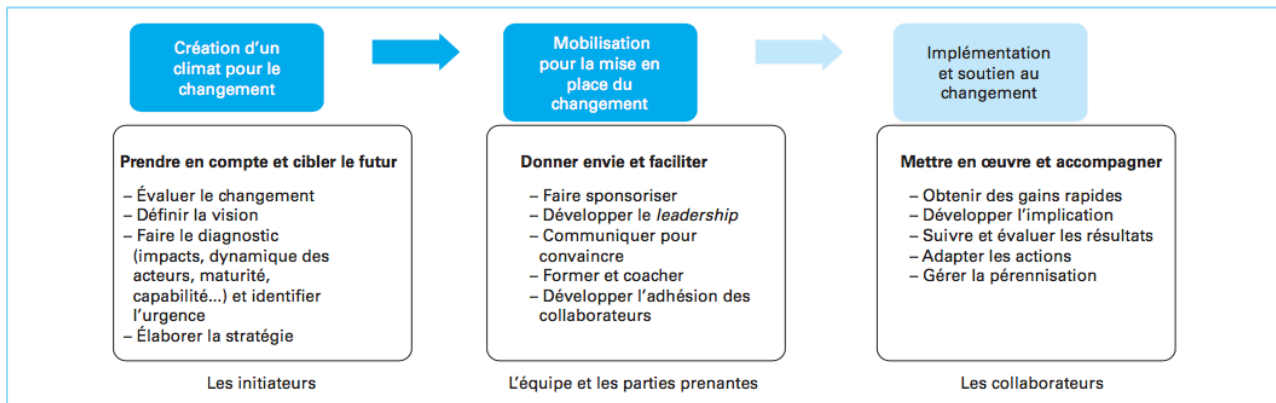
L'évolution des pratiques par l'arrivée de nouveaux équipements dans la structure hospitalière (pompe péristaltique et robot de préparation des chimiothérapies) d'une part, et la volonté de standardiser les préparations en lots d'autre part, sont une réalité.

Dans un contexte fort d'innovation sur le procédé de fabrication, des innovations organisationnelles doivent être menées et nécessitent donc une identification de la problématique. Les changements transformationnels (bouleversement total de l'organisation sans pour autant connaître le but à atteindre) s'accompagnent de changements incrémentaux (amélioration continue dans les secteurs de productions actuels).

La phase d'implémentation et de soutien aux changements passe à la fois par une implication du personnel mais également par un suivi et une évaluation des résultats obtenus. Cette

dernière phase sera constituée par la mise en place même de la Maîtrise Statistique des Procédés comme nous le verrons durant la rédaction de ce mémoire.

La gestion de la pérennisation du processus s'effectue par la mise en place des cartes de contrôles de surveillance. Ces cartes permettent de surveiller statistiquement les performances du processus et maintenir la conformité du produit.



*Figure 4* : Démarche pour la conduite du changement [7]

La place de l'individu dans la conduite du changement est centrale puisque ces derniers seront les acteurs du processus. La mise en œuvre de l'évolution des organisations doit donc s'accompagner de l'implication des opérateurs dans la démarche en créant un environnement professionnel adapté.

L'adhésion de l'ensemble de l'Equipe aux changements permet une mobilisation dans la mise en place de la démarche.

Au vu des arguments précédents, l'intégration de l'analyse de risque participative dans la mise en place du processus semble donc être inévitable.

## 2. Analyse des éléments du problème

Historiquement, la production des poches d'Aciclovir s'effectuait en « série » pour le service d'Hématologie. Ces doses ont fait l'objet d'une adaptation en amont d'un dialogue avec les cliniciens, afin de standardiser et permettre ainsi une meilleure organisation par anticipation de la production. Ces préparations sont alors produites à la « demande » et dispensées nominativement sur prescription médicale aux patients hospitalisés.

Les doses disponibles sont les suivantes : 300mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg et 1g. La péremption des préparations a été fixée à 1 mois entre +2°C à +8°C, après que le laboratoire de contrôle a mené une étude de stabilité en interne.

Actuellement, une production en lot via une pompe péristaltique est envisagée. Cela permettrait un gain de temps non négligeable par rapport à une reconstitution manuelle par le PPH en série de 24 préparations.

### 2.1. *Le flow-chart, un outil descriptif du procédé*

Le flow-chart (Figure 5) permet de décrire le procédé dans sa globalité, d'assimiler les responsabilités des différents acteurs, et de comprendre « pourquoi » et « comment » s'y prendre pour chaque étape.

L'ensemble du procédé de fabrication est détaillé dans une procédure au format Qualité, enregistrée et disponible à tout moment pour l'ensemble du personnel de l'URC.

Dans un but de minimiser le risque d'erreur, la poche mère est produite à une concentration identique à 5mg/mL quel que soit le dosage des poches d'Aciclovir à produire : le volume des poches filles sera alors variable selon le dosage à produire.

La perspective d'une production en lot anticipée permet une meilleure réponse à la demande médicale et par conséquent une gestion optimale du planning de production.

Le schéma (Figure 5) permet de situer les différentes étapes de contrôle physico-chimique, gravimétrique et microbiologique mis en place et également de situer les *In Process Control (IPC)* dans le processus.

#### - Les contrôles analytiques effectués :

- Sur la poche mère : ils sont systématiques et « bloquants » en cas de non-conformité.
- Sur les poches filles : ils s'effectuent selon un plan d'échantillonnage défini du lot c'est-à-dire la poche « début » numéro 2, la poche du « milieu » et la poche de « fin » encadrant ainsi la production.

- Les contrôles microbiologiques sont effectués sur la poche fille numéro 1 (début du lot), puis la poche intermédiaire « milieu » puis la poche de « fin ».
- Le contrôle gravimétrique est quant à lui effectué pour l'ensemble des poches filles produites : un contrôle à 100% est donc réalisé et constituera donc un paramètre de choix dans le suivi en MSP (*Choix de la caractéristique à piloter [23]*).

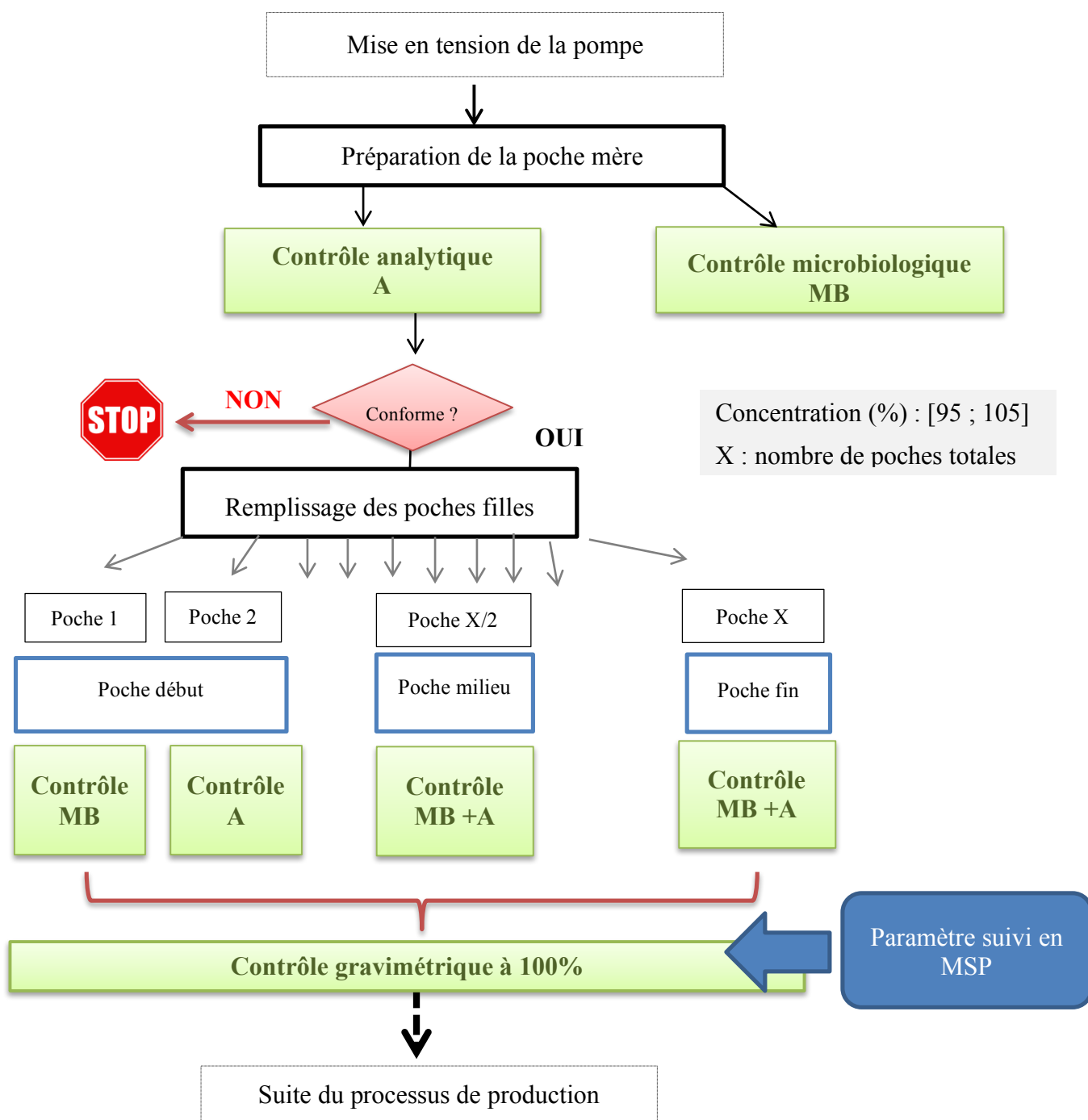


Figure 5 : Schéma du processus de production d'un lot d'Aciclovir via la pompe péristaltique

## 2.2. Le fonctionnement général d'une pompe péristaltique

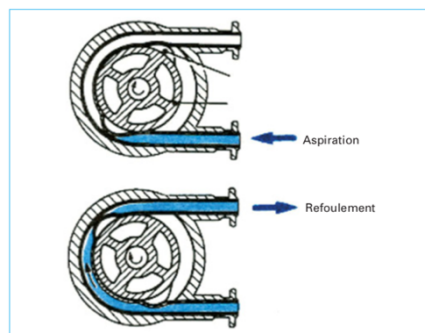
Pour mieux comprendre notre problématique, il convient de s'approprier le fonctionnement d'une pompe péristaltique. Dans l'industrie, il existe plusieurs types de pompes volumétriques pour liquides (pompes centrifuges, à piston ...), dont le choix est variable selon les caractéristiques du fluide à transférer (forte abrasivité, forte viscosité...). [8]

La pompe qui a été choisie selon notre utilisation est de type péristaltique.

L'effet de pompage est obtenu par la compression d'une tubulure par des sabots (galets) fixés sur le rotor (bâti). La tubulure en élastomère se déforme au passage du liquide et selon le mouvement du rotor. Son écrasement provoque une dépression dans le tube, qui se remplit de fluide.

Ce fonctionnement est très simple de mise en œuvre et nécessite peu de pièce : il s'agit d'une succession d'aspiration et de refoulement. Ces derniers peuvent être saccadés et constituent donc un inconvénient.

L'interchangeabilité du sens de rotation du rotor induit un changement du sens d'écoulement du liquide : la reproductibilité et la répétabilité du volume d'injection implique que le diamètre de la tubulure soit identique de part et d'autre du mord de la tubulure. [8]



*Figure 6 : Fonctionnement générale d'une pompe péristaltique [8]*

Initialement, la pompe retenue n'était pas utilisée dans le domaine pharmaceutique. Les critères essentiels retenus ont été la taille de la pompe, permettant son entrée dans le stérilisateur NOMINAT© de nos isolateurs de production et la compatibilité avec les agents de stérilisation, l'acide per-acétique et le peroxyde d'hydrogène.

Il est important de noter que le fournisseur de la pompe péristaltique ne fournit pas le consommable destiné à l'utilisation pharmaceutique à savoir la tubulure. Nous avons donc,

après différents essais, choisi la tubulure de transfert Baxter pour petit volume, Luer-Lock aux deux extrémités, qui a l'avantage de présenter un diamètre identique de part et d'autre du mord à insertion dans la tête de pompe.

### 2.3. Principe des essais de Qualification Opérationnelle

Afin de rechercher les paramètres de calibrations adéquats, nous avons décidé d'effectuer cette dernière sur 3 volumes représentatifs de nos futures productions (de plus petit au plus grand volume utilisé) : 20 mL, 100 mL et 502,4 mL. Ce dernier correspond au plus grand volume nécessaire dans le procédé de production de notre lot, en tenant compte de la purge de la tubulure.

Pour cela, nous avons rempli des poches « filles » de NaCl 0,9% à partir d'une poche mère de NaCl 0,9% à l'aide de la pompe péristaltique. Le contrôle gravimétrique de la première poche fille obtenue permet de déterminer le volume calibré.

Ainsi, une fois les paramètres de calibrations déterminés pour les trois volumes, la qualification opérationnelle simplifiée a pu être conduite. 6 poches filles de chaque volume ont été produites, avec la calibration déterminée, sur 2 jours permettant de vérifier la répétabilité et reproductibilité des volumes. Un contrôle gravimétrique de chaque poche vide a été effectué *en amont*, afin de déterminer la masse nette de l'ensemble des poches produites.

Les paramètres de conformité résident dans une exactitude comprise entre [95 ;105] % et un coefficient de variation < 5%. Les calibrations des volumes intermédiaires (60 mL, 80 mL) sont obtenues par extrapolation linéaire des trois volumes précédemment calibrés (Figure 7).

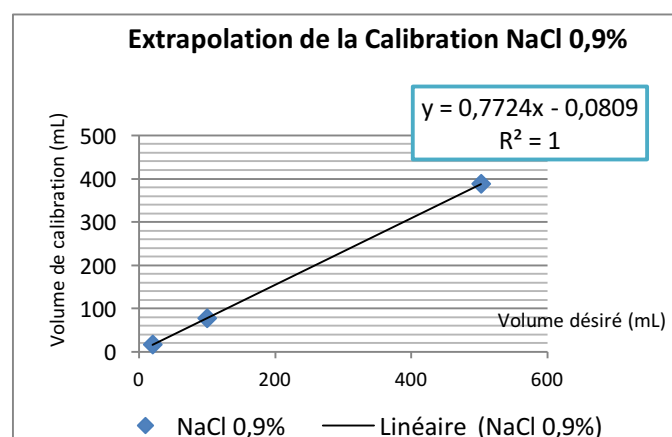


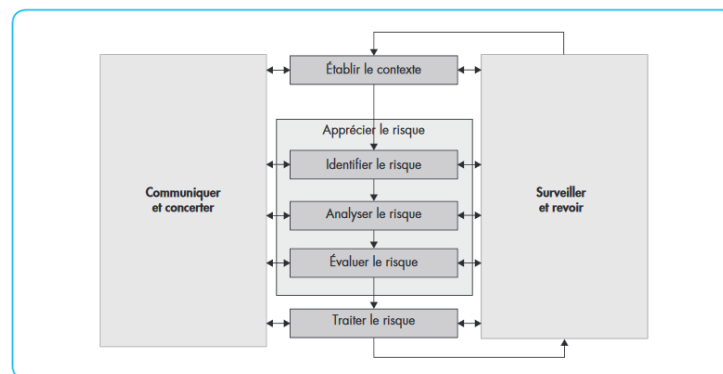
Figure 7 : Graphique d'extrapolation linéaire du volume de calibration en fonction du volume désirée

### 3. Identification des causes

Le risque peut se définir comme l'incidence de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs, écart qui peut être positif ou négatif. Il est omniprésent dans toutes les activités de production pharmaceutique et ce dernier doit être analysé d'autant plus dans la conduite d'une politique de changement. La mise en place d'un processus de management du risque semble donc essentiel dans nos activités. [9] [10]

L'identification et la compréhension des risques vont permettre une meilleure maîtrise de leurs impacts sur le processus et une anticipation des actions préventives à mettre en place.

Selon la norme ISO 31000 [11] relative au processus de management du risque, la conduite de l'analyse de risque a pour but après l'identification des risques, d'évaluer leur criticité afin de définir et de prioriser leur gestion.



*Figure 8 : Schéma des méthodes de conduite de l'analyse des risques [12]*

La Figure 8 montre une place importante de la communication dans la mise en place du processus de management de la qualité.

La réussite de la conduite de l'analyse de risque dépend de l'implication des parties prenantes et de la communication entre les différents acteurs. A ce titre, un des onze principes de la norme ISO 31000 est l'intégration des facteurs humains et culturels, qui favorise l'adhésion de l'équipe dans cette démarche. [11]



#### 4. Mesure, contrôle et amélioration du procédé

L'étape 4 de la Figure 3 « suivi du procédé » sera effectuée par la mise en place du plan d'échantillonnage du lot à contrôler, la détermination des indices de capabilités et la surveillance du processus par carte de contrôle. Le suivi et la maîtrise statistique du procédé s'inscrit donc parfaitement dans la démarche de type DMAICS.

### III. Conduite d'une analyse de risques, prérequis à la mise en place de la MSP

#### 1. Choix du type d'analyse de risque

Il existe une multitude d'outils pour la conduite de l'analyse de risques. Le but du tableau suivant est de comparer les principales méthodes d'analyses des risques afin de choisir la méthode la plus adaptée à notre environnement de travail, l'unité de reconstitution centralisée au sein d'une PUI.

Méthodes	Approche logique	Objectifs	Défaillances envisagées	Approche quantitative /qualitative
APR ( <i>Analyse préliminaire des risques</i> )	Inductive	Identification des dangers, évaluation et classement des risques associés et proposition des mesures de couvertures des risques.	Indépendantes	Qualitative
HAZOP ( <i>HAZard and OPerability study</i> )	Inductive	Identification des dysfonctionnements de nature technique et opératoire pouvant conduire à des événements non souhaités.	Indépendantes	Qualitative
Arbres de défaillance (quantitatifs)	Déductive	Evaluation de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté à partir de l'occurrence des événements qui peuvent le produire.	Combinées	Quantitative
AMDEC	Inductive	Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et leurs criticités	Indépendantes	Quantitative

*Tableau I : Tableau comparatif des principales méthodes d'analyses de risques d'après [13]*

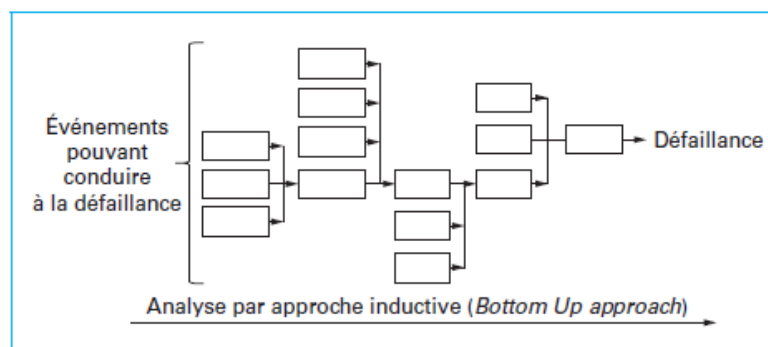
L'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs effets et de leur Criticité (AMDEC) est une analyse prévisionnelle de fiabilité. Elle permet une identification de toutes les sources de variations possibles et permet d'explorer le procédé de production (étape 3 de la Figure 3).

La méthode d'identification et de gestion des risques participe à la fiabilisation de ce procédé en apportant la connaissance des différents modes de défaillances et leurs effets. L'étude de la variabilité du procédé constitue une étape essentielle dans l'application de la MSP.

Cette analyse de risque peut concerner le Produit, le processus ou le Moyen de Production. Dans ce dernier cas, l'étude peut être conduite à la mise en place ou pendant sa phase d'exploitation.

Dans notre situation, il s'agit d'une analyse de risque du moyen de production lors de sa mise en place.

Contrairement à une analyse de risque avec la méthode de l'arbre de défaillance, la méthode AMDEC (*FMECA : Faillure Mode and Effects and Criticality Analysis*) est une méthode à approche logique inductive basée sur une analyse « montante ». Le point de départ de l'analyse est l'identification des événements pouvant conduire à une défaillance.



*Figure 9 : Approche de type « bottom-up- approach » [13]*

L'analyse de risques telle que l'AMDEC est quantitative et permet ainsi l'analyse des conséquences des défaillances, de leurs fréquences et leurs risques.

Il s'agit également d'une méthode à défaillances indépendantes car nous envisageons lors de sa mise en œuvre la survenue d'une seule défaillance possible sur l'équipement et non pas une combinaison, rendant l'analyse alors trop complexe.

Cette méthode, initialement inventée aux États-Unis dans les années 1950 est largement développée dans le secteur industriel et automobile notamment. La norme CNOMO (comité

de normalisation des moyens de production) a été développée à partir de la norme EN 60812 [14] et peut s'appliquer dans le système hospitalier avec nos moyens de production.

Après un recensement des fonctions, cette méthode permet d'analyser les défaillances et de les hiérarchiser avec l'établissement de la grille de cotation de la criticité.

## 2. Définition et terminologie générale [15]

**La défaillance** désigne tout ce qui est anormal, tout ce qui s'écarte de la norme de bon fonctionnement.

**Le mode de défaillance** est la manière par laquelle un dispositif peut venir à être défaillant, c'est-à-dire à ne plus remplir sa fonction. Il s'exprime en termes physiques.

**La cause de défaillance** est l'évènement initial pouvant conduire à la défaillance d'un dispositif par l'intermédiaire de son mode de défaillance.

**L'effet d'une défaillance** est une conséquence subie par l'utilisateur. Il correspond à la perception finale de la défaillance par l'utilisateur. Il résulte du couple mode-cause de défaillance.

**L'occurrence (O)** se définit comme étant la probabilité d'apparition du mode de défaillance.

**La gravité (G)** est le « poids » donné aux effets des modes de défaillances. Cette évaluation peut se traduire par un simple inconfort jusqu'à des problèmes de sécurité.

**Le mode de détection** est la capacité du système à détecter ou prévenir le mode de défaillance, sans qu'elle n'ait encore généré l'apparition de conséquences. Nous raisonnons en indice de non-détection D de la défaillance.

## 3. Echelle de criticité

Les 3 derniers paramètres sont regroupés dans la notion suivante :

**La criticité (C)** est une évaluation relative des conséquences (gravité) et de la fréquence d'occurrence des défaillances d'un équipement. Elle tient compte également de l'existence possible des signes de détection.

$$C = \text{Occurrence} \times \text{Gravité} \times \text{indice de Non-Détection}$$

Équation 1 : Calcul de la criticité

L'établissement de l'échelle de criticité permet de coter les modes de défaillance et de fixer un seuil en interne, permettant d'engager des actions correctives. En effet, plus la valeur de la gravité est élevée, plus les effets sont importants. De même, plus la probabilité de non-détection est importante, moins le système de détection ou de prévention est performant.

- Indice de Fréquence/Occurrence F :

Indice de fréquence F	
Note	Critère
1	De une à deux fois par an
2	Au moins une fois par mois
3	Au moins une fois par semaine
4	Au moins une fois par jour

Tableau II : Tableau récapitulatif l'indice de fréquence de survenue de la défaillance

- Indice de Gravité G :

Indice de gravité G	
Note	Critère
1	Défaillance <b>mineure</b> : aucune incidence sur la conformité produit ( $T_{le}^* < 10$ min)
2	Défaillance <b>moyenne</b> nécessitant une remise en état de courte durée ( $10 < T_{le}^* < 30$ min).
3	Défaillance <b>majeure</b> , très critique nécessitant une intervention de longue durée ( $30 < T_{le} < 90$ min) = Produit non-conforme constatée et corrigée par l'utilisateur
4	Défaillance <b>catastrophique</b> , très critique nécessitant une grande intervention ( $> 90$ min) Produit non-conforme avec mise en danger du patient.

Tableau III : Tableau récapitulatif l'indice de gravité de survenu de la défaillance

(\*Temps immobilisation de l'équipement)

Le raisonnement sur l'indice de gravité se mesure en impact sur l'organisation.

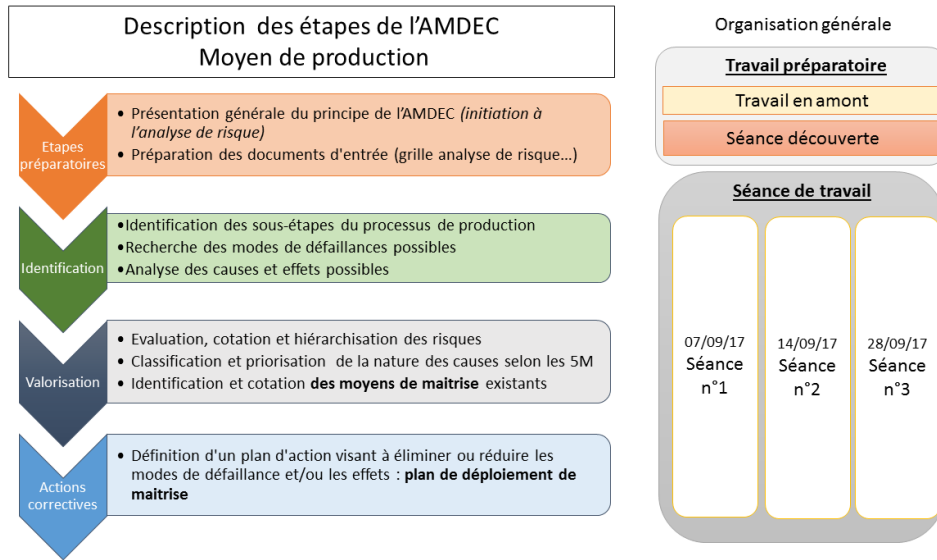
- **Indice de non-Détection D :**

Indice de non-détection D	
Note	Critère (signes avant-coureurs)
1	Détection <b>totale</b> de la cause initiale
2	Détection <b>exploitable</b> : il existe un signe avant-coureur de la défaillance mais il y a un risque de non-détection par l'opérateur
3	Détection <b>faible</b> : la cause et/ou mode de défaillance difficilement détectable par l'opérateur
4	<b>Aucun moyen de détection</b>

*Tableau IV : Tableau récapitulatif de l'indice de non détection de survenu de la défaillance*

#### 4. Déroulement de l'analyse de risque

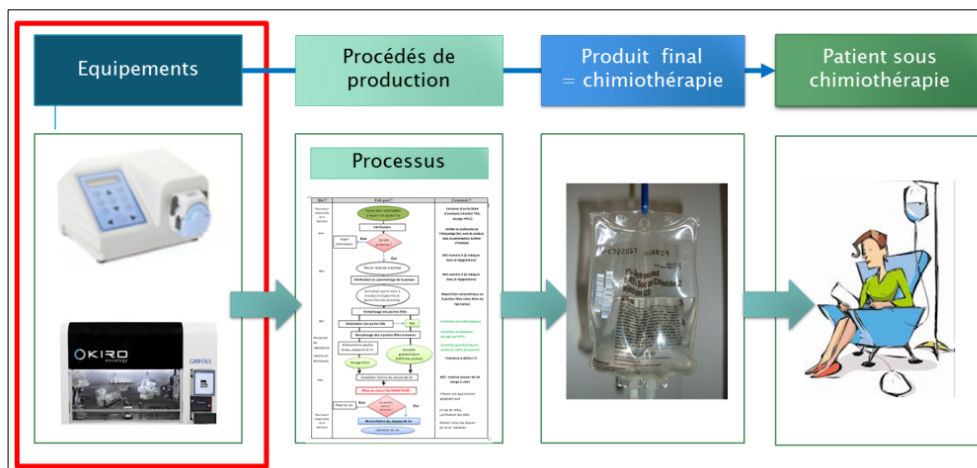
L'étape d'analyse des défaillances permet le recensement des modes et l'identification des causes de défaillances. L'évaluation des risques et la recherche des modes de détection font également partie intégrante de l'analyse. La méthode de réduction de la criticité des conséquences des défaillances par la mise en place de mesure préventive et corrective, est l'ultime étape. Ces différentes étapes sont résumées dans la Figure 10.



*Figure 10 : Déroulement des différentes étapes de la conduite de l'AMDEC*

*1) Présentation générale du principe de l'AMDEC à l'équipe de l'unité*

Une présentation du concept de l'analyse de risque et l'intérêt de la conduite de cette démarche a été faite lors des réunions hebdomadaires avec l'ensemble de l'équipe de pharmacotechnie (PPH ; Pharmacien ; Internes). La sensibilisation des professionnels de santé à la gestion des risques est essentielle pour le bon déroulement de la démarche.



*Figure 11 : Schéma simplifié montrant la place des équipements dans le processus de production*

Le message clef délivré a été qu'une meilleure connaissance des risques permet une meilleure maîtrise par anticipation.

Le dernier maillon du processus de production est ici le patient auquel le « produit » à savoir la chimiothérapie/anti-infectieux injectable est administré, la chimiothérapie/anti-infectieux. Une connaissance des risques, en amont par les acteurs du procédé, est donc *a fortiori* nécessaire pour garantir la sécurité de la prise en charge thérapeutique des patients.

### 2) Identification des sous-étapes du processus & des modes de défaillances possibles

L'identification des différentes sous-étapes du processus et les modes de défaillances associées sont essentielles dans la conduite de l'analyse de risques.

### 3) Recherche des effets possibles et des causes envisagées

Le recueil de données s'effectue via la grille d'analyse des risques « Moyen de production » (Tableau V). Elle permet de faire la synthèse des différents modes de défaillances identifiés, leurs effets, de coter les risques associés et d'identifier la nature des causes [16].

L'indice de criticité calculé permet de mettre en place des actions préventives et/ou correctives selon le seuil fixé précédemment.

Grille d'analyse des risques Moyens de production																	
Sous-Étapes	Mode de défaillances identifiées ou risque	Effets possibles	Causes	Indice de criticité				Nature des causes					Moyen de maîtrise		Actions préventives/barrière		
				F	G	D	IC	Milieu	MO	Méthode	Matériel	Matière	Management	cotation		Moyen de maîtrise	
				2	2	2	8								3		
				4	2	3	24								3		
							0										

Tableau V : Matrice vierge de grille d'analyse de risque à compléter en séance

### 4) Hiérarchisation du risque

Le Tableau VI permet de coter le risque en fonction de la valeur de la criticité en fonction des 3 paramètres (F ; G et D). Le **seuil minimal** fixé est de 1 (cas d'un événement survenant une à

deux fois par an, de gravité mineure avec une détection totale) jusqu'à **64** correspondant à une défaillance quotidienne, mettant la sécurité du patient ou de l'utilisateur en péril, sans moyen de détection.

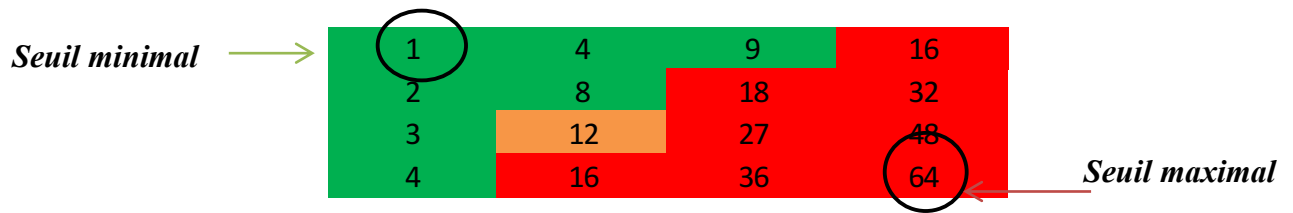


Tableau VI : Tableau récapitulatif de la cotation du risque selon le score de criticité

Le seuil minimal à partir duquel il est nécessaire de mettre en place des actions préventives et correctives doit être fixé collectivement.

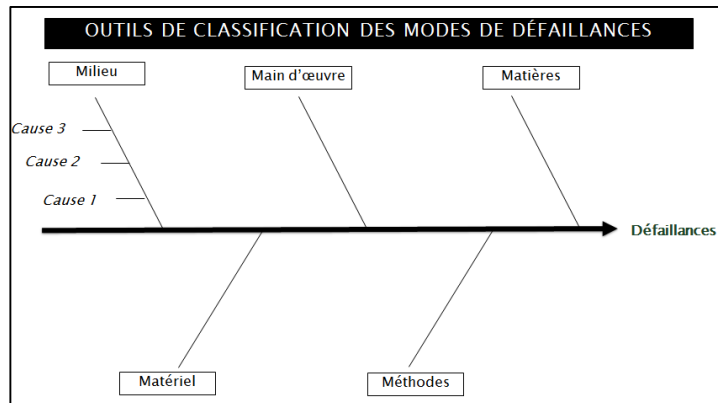
#### 5) Analyse de la nature des causes des défaillances possibles

Un outil qualité utilisé dans l'identification des causes est le diagramme en « arête de poisson » (*Fishbone*). Il s'agit d'une méthode graphique visuelle et adaptée pour le travail en équipe (Figure 12).

Ce diagramme permet une analyse complète des causes en les regroupant de façon méthodique en 5 catégories :

- **Main d'œuvre** : directement liée aux personnels impliqués dans le processus
- **Matière** : ensemble des causes possibles liées aux produits en lui-même ou matériaux utilisés dans le processus.
- **Matériel** : toute cause possible due aux machines, équipements ou moyens matériels utilisés dans le processus.
- **Méthodes** : toute cause possible en lien avec les procédures, instructions, ou modes opératoires pour réaliser les actions du processus.
- **Milieu** : en liant avec l'environnement physique dans lequel a eu lieu les opérations du processus.





*Figure 12 : Le diagramme des 5M, un outil qualité de choix permettant la classification des causes de défaillances*

Dans la perspective de prioriser les plans d’actions à mettre en œuvre a posteriori, il est judicieux de coter à l’aide de croix (une à trois) la nature de différentes causes susceptibles d’entraîner des défaillances.

6) *Identifier et coter les moyens de maîtrise existants*

- **Indice de Moyen de maîtrise :**

Moyen de maîtrise	
Note	Critère
1	Satisfaisant
2	Correct
3	A améliorer
4	Insatisfaisant

*Tableau VII : Tableau récapitulatif des critères des moyens de maîtrise*

La cotation du moyen de maîtrise permet de répondre à la question : « *Sommes-nous en mesure de maîtriser ce risque à l'heure actuelle ?* », d'accentuer et de prioriser nos efforts de poursuite de l'amélioration continue sur les risques non maîtrisés.

Le but ultime est le déploiement d'un plan de maîtrise des risques sur la nature des causes les plus fréquentes. Pour cela, il existe un outil « le diagramme de Pareto » ou « loi des 80/20 » permettant de mettre en évidence les effets et mode défaillances les plus importants (80% des NC) d'un problème sur lesquels les efforts devront être concentrés. [17]

7) *Recherche des actions préventives pour réduire la criticité des conséquences des défaillances des équipements en cas de non maîtrise*

Dans le cas où l'indice de criticité est supérieur au seuil fixé et le moyen de maîtrise insuffisant, rendant le risque inacceptable, il est nécessaire de mettre en œuvre des actions préventives pour ramener le risque à un niveau acceptable.

Le seul levier pour abaisser le score et donc de diminuer le risque de criticité, est de réduire la probabilité d'occurrence de la défaillance avec par exemple la mise en place de maintenance préventive.

Les barrières de prévention pouvant être mises en place sont des mesures visant à éviter ou limiter la probabilité de survenue de la non-conformité et complète ainsi le modèle de Reason (Figure 13).

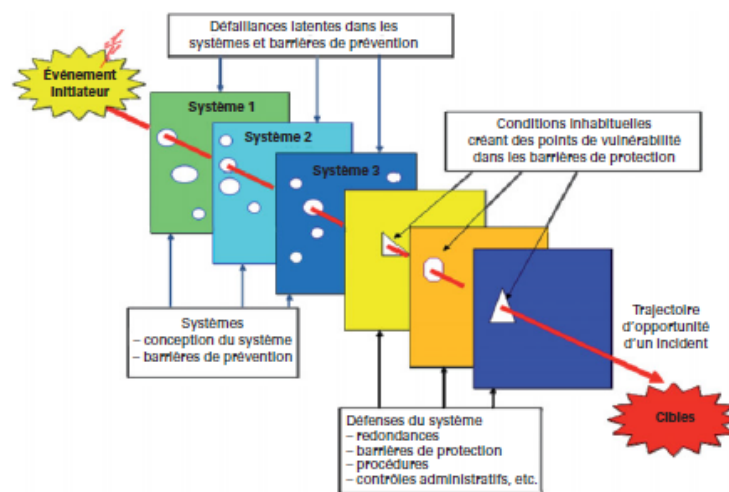


Figure 13 : Modèle de Reason ou « swiss cheese »

Cette démarche de conduite d'analyse de risque au sein de l'unité de pharmacotechnie s'inscrit dans une démarche institutionnelle d'Evaluation des pratiques professionnelles (EPP) sous l'intitulé « *Conduite d'une analyse des risques sur un nouvel équipement de production : pompe péristaltique au sein de l'unité de Pharmacotechnie du GHS, en vue d'une production en lot de chimiothérapie/anti-infectieux* ».

Cette analyse fait donc partie de l'amélioration continue des pratiques professionnelles dans le cadre du « Management de la qualité et de la gestion des risques » lors de la certification v2014. [18]

La participation des préparateurs en pharmacie hospitalière à l'identification, l'analyse des défaillances des équipements est essentielle et s'inscrit parfaitement dans une démarche de formalisation et de diffusion des BPP.

#### **IV. Application de la Maîtrise Statistique des Procédés**

##### **1. Rappel général - intérêt de mise en place du concept**

Historiquement utilisé dans l'industrie japonaise, les outils statistiques de la MSP se sont vraiment développés vers la fin des années 1990 avec l'arrivée du concept six sigma. Son intérêt réside à la fois dans une logique d'amélioration de la qualité des produits mais également économique.

Il est important de souligner que ce concept novateur est peu utilisé dans le domaine de la pharmacotechnie hospitalière mais la Haute Autorité de Santé (HAS) a diffusé en 2004, un guide pour « *comprendre et expérimenter la maîtrise statistique des processus en santé* ». [18] Aux Etats-Unis, Nikolas Matthes *et Al* émet une méthodologie pour mettre en œuvre la MSP dans les services de soins hospitaliers. [19]

Un procédé de production fiable est un procédé dont nous pouvons anticiper le comportement et dont nous connaissons les variabilités (causes spéciales et communes) qui impacteraient la conformité de son élément de sortie, à savoir la préparation. En effet, la qualité est inversement proportionnelle à la variabilité. [20] [21]

La mise en place même de cette démarche DMAICS est utilisée dans l'application de la MSP. Cette dernière permet d'anticiper les dérèglages avant qu'ils ne surviennent et qu'ils n'aient un impact significatif sur le produit fini. Il s'agit donc d'un outil de prévention, qui doit être utilisé pour réduire la probabilité d'apparition d'une non-conformité sur un paramètre essentiel (Figure 14).

La littérature [22] relate plusieurs avantages à la conduite d'analyse selon la MSP. Elle permet :

- une meilleure compréhension du fonctionnement du processus
- une évaluation du niveau de la qualité du processus
- une stabilisation du processus de production
- une identification des domaines nécessitant une amélioration des processus
- une évaluation de l'état de production actuel et des stratégies futures pour l'amélioration continue.

**L'identification des CQA (Critical Quality Attributes) par la méthode de l'AMDEC permet de prioriser les risques en les contrôlant et constitue donc des critères de choix à suivre en maîtrise statistique des procédés. [22]**

La Figure 14 permet de comprendre le cheminement des différentes étapes de la démarche de mise en place du concept de MSP.

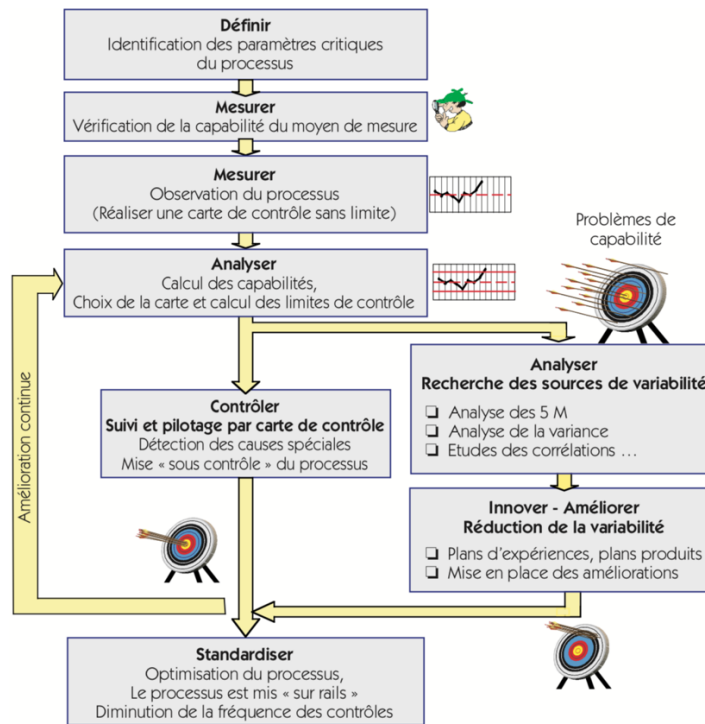


Figure 14 : Schéma de mise en place du processus de MSP [23]

La place des équipements de contrôle et mesurage est essentielle dans le suivi du processus. Les analyses de capacité des moyens de mesure permettent d'assurer un contrôle des caractéristiques définies et d'en évaluer la fiabilité.

## 2. Inscription dans une démarche Six Sigma ou Lean Management [24]

Le terme « six sigmas » fait référence à la lettre  $\sigma$  et signifie donc six fois l'écart-type, limites de variation optimales.

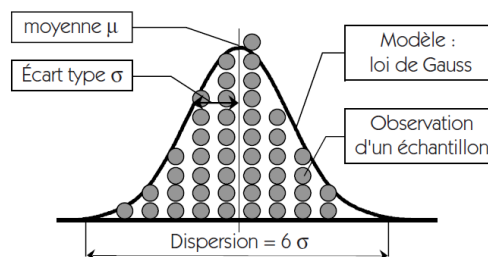
La démarche Six Sigma, initialement développée aux Etats-Unis, est peu à peu appliquée dans nos entreprises françaises. Initialement, elle a consisté en l'application de la MSP puis après de manière plus globale de la maîtrise de tous les aspects de la variabilité.

En effet, son fondement même réside dans l'amélioration de la satisfaction des clients tout en accroissant la rentabilité par notamment une réduction des rebuts et la maîtrise des coûts de non-qualité. Ce concept s'inscrit dans une démarche plus globale de type DMAICS.

### 3. Causes communes ou causes spéciales ?

La maîtrise statistique des procédés (MSP) permet de faire la différence entre les causes « communes » dues à des variations « normales » aléatoires du procédé et les causes « spéciales » assignables à un dérèglement des paramètres opératoires. Ces dernières nécessitent d'être corrigées avant que les produits obtenus soient hors tolérance et de réduire ainsi les coûts de non-qualité [23].

*Pour la suite de notre exposé et sauf indication contraire, nous considérons l'hypothèse que la distribution des valeurs suit une loi normale (loi de Gauss).*



*Figure 15 : Courbe en cloche, loi de Laplace Gauss*

*Les notions statistiques seront explicitées dans les paragraphes suivants.*

#### ○ Causes « communes » ou « aléatoires »

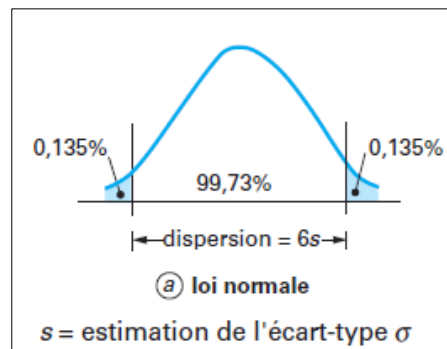
Ce type de cause entraîne des variations aléatoires des paramètres de procédé de production, dues entre autres à l'incertitude de mesure ou à un grand nombre de variations de multiples paramètres contrôlant le procédé. Par définition, ces causes sont intrinsèques au procédé de production et expliquent la distribution en forme de « cloche ».

#### ○ Causes « spéciales » ou « assignables »

Ces causes sont irrégulières et difficilement prévisibles. Le terme « assignable » s'explique par l'identification du ou des paramètres à l'origine du dérèglement du processus. Ce type de cause est à l'origine d'un processus « hors de contrôle », décentrée par rapport à la cible.

Le principe même de la MSP permet d'identifier ces causes via une carte de contrôle pour mieux corriger la déviation dans le temps du ou des paramètres responsables.

Selon la Figure 16, il existe une probabilité purement aléatoire de 0,27% qu'une valeur du paramètre se situe en dehors de l'intervalle  $[\mu-3\sigma ; \mu+3\sigma]$  et 99,73% que la déviation hors de cet intervalle soit due à une cause assignable. [25] [26]



*Figure 16 : Loi de Laplace Gauss, probabilité de répartition*

#### 4. Choix de la caractéristique à piloter [23]

Le processus de production peut être assimilable à un « procédé spécial », du fait de l'impossibilité d'analyser *a posteriori* le volume sans en détruire la préparation. Le contrôle gravimétrique des préparations *a posteriori*, de corrélation aisée avec le volume, semble être une caractéristique de pilotage adéquate.

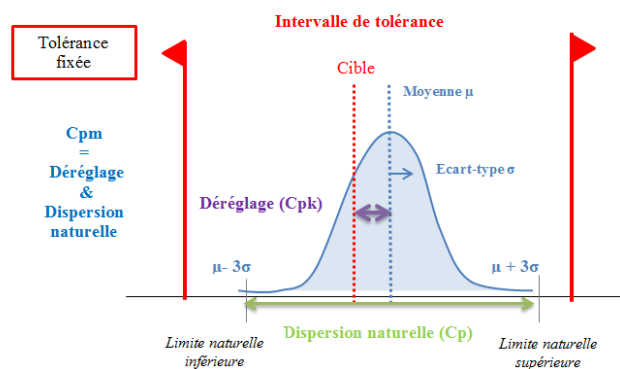
En effet, ce paramètre obéit aux trois critères suivants :

- La conformité du volume est essentielle pour assurer « la bonne dose » lors de l'administration au patient, pour lequel le médicament a été prescrit.
- Par expérience, il s'agit d'un paramètre identifié comme sensible pouvant varier dans le temps, lors d'une utilisation prolongée de la pompe péristaltique.
- Il existe une relation mathématique entre la masse obtenue et le volume de la préparation en utilisant sa densité.

## 5. Concept de capacité

La capacité permet de mesurer (données chiffrées) l'aptitude d'un processus à réaliser une caractéristique (dans notre cas, le suivi gravimétrique de la pompe) dans l'intervalle de tolérance fixée (à +/- 5%). Elle se mesure par le **rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'un processus.**

La figure suivante résume les trois paramètres utilisés en MSP.



*Figure 17 : Schéma récapitulatif des différents paramètres de la MSP calculables*

Les tolérances bilatérales comportent une tolérance supérieure (TS) et une tolérance inférieure (TI). Leurs spécifications ont été définies dans la phase de conception selon les spécifications des BPP. [27]

L'intervalle de tolérance (IT) se définit comme la différence entre TS et TI.

Il existe également une valeur nominale centrée « cible » située au centre de l'intervalle de tolérance. [28]

### 5.1. La capacité intrinsèque Cp

Ce critère permet de démontrer la performance du processus et de s'assurer que la dispersion produite soit naturelle et compatible avec les tolérances fixées par les BPP.

La performance réelle et demandée se traduisent respectivement par la dispersion obtenue sur la production et l'intervalle de tolérance fixée.



$$Cp = \frac{\text{Intervalle de tolérance}}{\text{Dispersion du processus}} = \frac{IT}{6S}$$

$$IT = T_{sup} - T_{inf}$$

$S$  : estimation de l'écart type du procédé  $\sigma$

Équation 2 : Formule de calcul de la capabilité court terme  $Cp$

L'écart-type du procédé doit être inférieur au 1/8 de la tolérance.

Ce dernier sera dit capable si  $Cp \geq \frac{4}{3} = 1.33$  : l'intervalle de tolérance est alors plus grand que la dispersion aléatoire du processus.

La seule analyse de la dispersion ne suffit pas à prédire la capabilité du procédé de production. En effet, un procédé peut être peu dispersant mais être décentré par rapport à la cible ce qui se traduira par un produit non conforme dans le temps. L'indicateur de dérèglement est donc un indice complémentaire. L'indicateur  $Cp$  définit la capabilité potentielle et ne tient pas compte du décentrage par rapport à la cible.

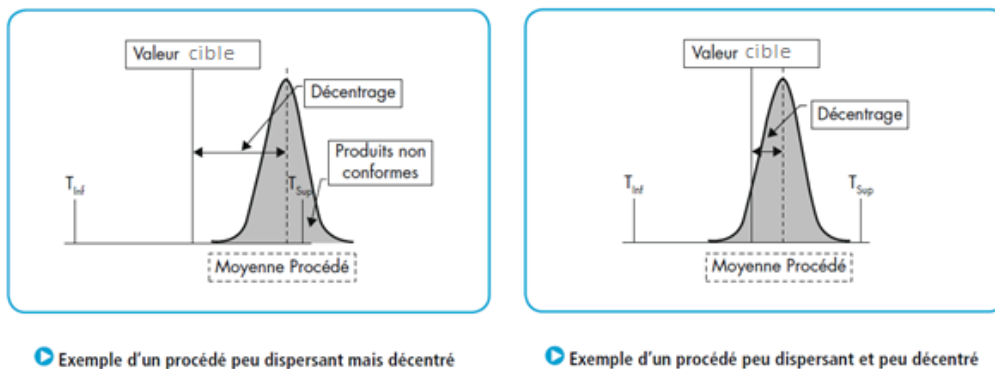


Figure 18 : Intérêt de l'indicateur de décentrage dans le suivi du processus d'après [29]

## 5.2. La vraie capabilité « centrage » : $CpK$

Elle traduit la performance réelle du processus et **son centrage** par rapport à la cible et obéit à l'Équation 3. Nous pouvons considérer que **le processus est capable si  $CpK > 1,33$** .

$$CpK = \frac{\text{Distance} \left( \frac{\text{Moyenne}}{\text{Limite la plus proche}} \right)}{\frac{1}{2} \text{Dispersion du processus}} = \frac{\text{Min} (TS - \bar{X}; \bar{X} - TI)}{3S}$$

$\bar{X}$  : moyenne de l'échantillon (estimateur de  $\mu$ )  
 S : estimateur de l'écart-type du procédé  $\sigma$   
 Min : minimum

Équation 3 : Formule de calcul de la capacité de l'indicateur CpK

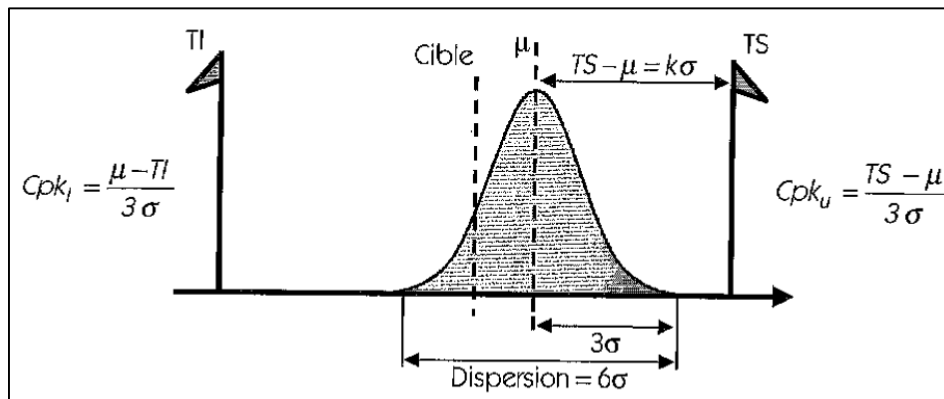


Figure 19 : Schéma explicatif de l'indicateur CpK [23]

En cas de variations de l'indicateur et contrairement à l'indice de dispersion Cp, il est possible d'agir en effectuant des réglages du processus.

### 5.3. La vraie capacité dit « globale » ou de « perte » : Cpm

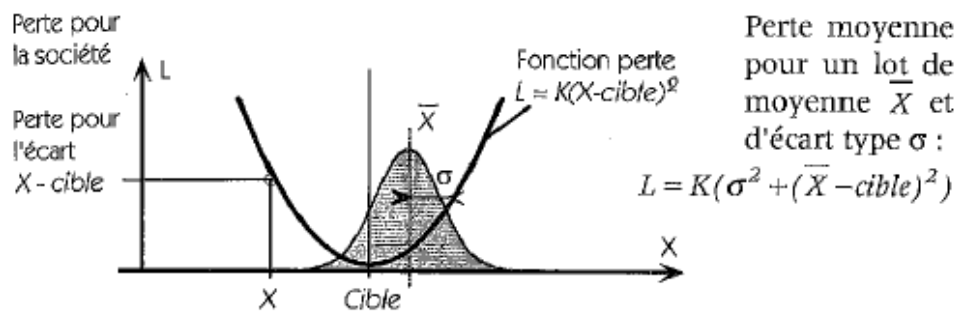
Bien que ce paramètre ne soit pas défini dans la norme française, il permet de refléter à la fois la dispersion et le dérèglement potentiel du processus. En apportant une vision globale du processus, il demeure le paramètre de choix à étudier. **Si Cpm > 1,33, la fiabilité du produit sera garantie.**

Si le processus est parfaitement centré par rapport à la valeur cible, les valeurs de Cp et Cpm doivent être égales.

$$C_{pm} = \frac{IT}{6\sqrt{\sigma^2 + (\text{Moyenne} - \text{cible})^2}} = \frac{C_p}{\sqrt{1 + 9(C_p - C_{pK})^2}}$$

*Équation 4 : Formule de calcul de la capacité « global » Cpm*

Cet indicateur, basé sur la fonction de perte de Taguchi indique l'existence de causes spéciales traduisant un dérèglement de la caractéristique de pilotage. Son avantage est donc de fournir une indication précise sur la qualité de la production au travers d'une seule valeur.



*Figure 20 : Fonction perte de « Taguchi » [23]*

Le principal critère utilisé pour juger si un produit est de qualité, est de vérifier si les critères qui le caractérisent sont conformes aux spécifications.

Un produit qui est juste à l'extérieur des tolérances sera donc rejeté alors qu'un produit qui est juste à l'intérieur de ces tolérances est jugé satisfaisant.

*Taguchi* considère au contraire que tout écart d'un critère par rapport à la valeur cible est dommageable pour la qualité du produit. Cette vision différente de tolérancement sera abordée dans la partie Tolérancement inertiel et coût de la non-qualité.

Quand la caractéristique (masse) est placée sur la cible, la qualité obtenue est idéale mais lors d'un éloignement par rapport à la cible, le procédé de production sera plus sensible aux conditions d'utilisation et à l'environnement de travail. Il propose donc d'évaluer la « non qualité » d'une production en calculant un écart quadratique moyen par rapport à la cible. Cette procédure porte le nom de « fonction de perte de Taguchi ».

$$L = K \cdot (X - \text{Cible})^2$$

L : Perte de Taguchi  
 X : Valeurs du paramètre suivi  
 K : Pente de la courbe définie par le coût de la non-conformité en limite de tolérance

*Équation 5 : Fonction de « perte » de Taguchi*

#### 5.4. Différence de notion : Court terme et Long terme

Dans le cas d'une production industrielle de grandes séries, la capacité court-terme se définit sur une période courte de production (5 minutes) et le long terme, une durée plus longue de production (1 semaine). La capacité long-terme traduit la performance du processus dans le temps.

Dans notre cas, la production hospitalière en petite « séries » discontinues ne se prête pas à une distinction temporelle des capacités. Par conséquent, lors d'un raisonnement intra-lot, la notion de capacité court terme sera utilisée. En revanche, dans le cas d'une analyse inter-lot, la capacité long-terme traduira la performance du processus.

*L'ensemble des équations mentionnées reste valable quel que soit le type d'analyse conduite, seule la dénomination des paramètres sera amenée à évoluer pour le long terme : Pp, Pk et Ppm.*

#### 5.5. Critères d'acceptation

Selon les niveaux sigma correspondant à la dispersion autour de la moyenne, les valeurs Cp (dispersion) et le CpK (centrage) sont plus au moins exigeants.

Niveau SIGMA	Dispersion du processus Cp	Centrage du processus CpK
3	1,00	0,5
4	1,33	0,833
5	1,67	1,167
6	2,00	1,5

*Tableau VIII : Niveau sigma et valeurs respectifs des Cp et CpK correspondants [22]*

Nous pouvons classer les capacités Cp et CpK comme suit :

Indice de capacité Cp et CpK (regroupé sous le terme « C »)	Classification sur le processus
$C \leq 0,67$	Très mauvaise
$0,67 < C \leq 1,00$	Mauvaise
$1,00 < C \leq 1,33$	Très moyenne
$1,33 < C \leq 1,67$	Moyenne
$1,67 < C \leq 2,00$	Bonne
$C > 2,00$	Très bonne

*Tableau IX : Classification des capacités Cp et CpK [25]*

Dans le cadre d'une application industrielle de la MSP, les seuils de capacités doivent être établis entre le client et le fournisseur pour l'acceptation du lot.

En absence de « client », les valeurs des indicateurs seront fondées sur celles internationalement reconnus dans le cas d'une démarche six sigma, permettant un langage commun Tableau IX.

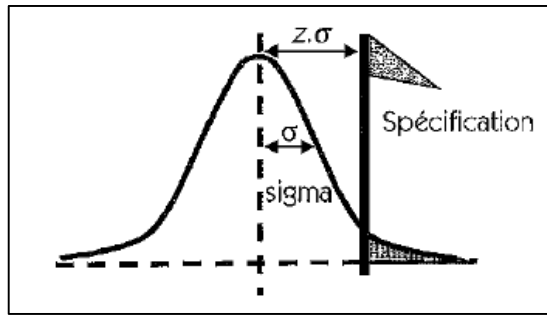
#### 5.6. Autres indices complémentaires : z, Rr et Rs

- **Indice de capacité z : une autre façon de communiquer sur la qualité d'un lot**

Pour avoir une idée globale de la qualité du processus, un autre indice évocateur peut être calculé : indicateur de capacité z. Ce dernier représente la distance entre la spécification et la moyenne de la production, exprimée en nombre d'écart-type (Figure 21). [23]

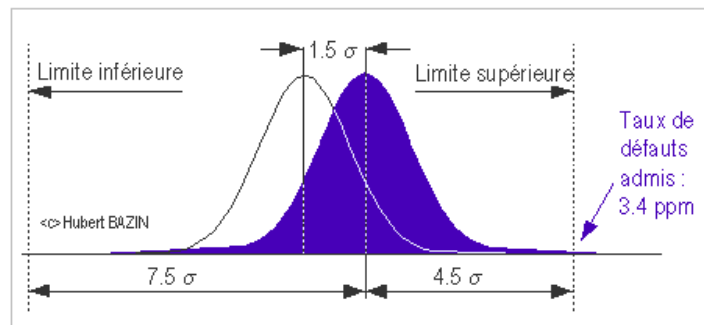
$$z = \frac{\text{Spécification} - \text{moyenne}}{\sigma}$$

*Équation 6 : Formule de calcul de l'indicateur de capacité z*



*Figure 21 : Indice de capacité z*

Dans une démarche six sigma, l'objectif est d'obtenir un indicateur de capacité z égale à 6  $\sigma$ , ce qui revient à obtenir 0,001 préparations hors tolérance par million en cas de centrage sur la cible. Plus la distance (spécification-moyenne) est grande, moins il y aura de produits non conformes. Toutefois, un décentrage de 1,5 $\sigma$  ( $CpK > 1,5$ ) est accepté ce qui revient à 3,4 préparations non conformes par million (Figure 22).



*Figure 22 : Taux de défaut admis selon la philosophie Six sigma [30]*

- **L'indicateur Rs : rendement de stabilité (%)**

$$\text{Rendement de stabilité Rs \%} = \frac{Pp}{Cp} \times 100$$

*Équation 7 : Formule de calcul du rendement de stabilité Rs*

L'indicateur Rs permet d'évaluer la stabilité du processus dans le temps et de visualiser la possible perte de capacité.

- **L'indicateur Rr : rendement de réglage (%)**

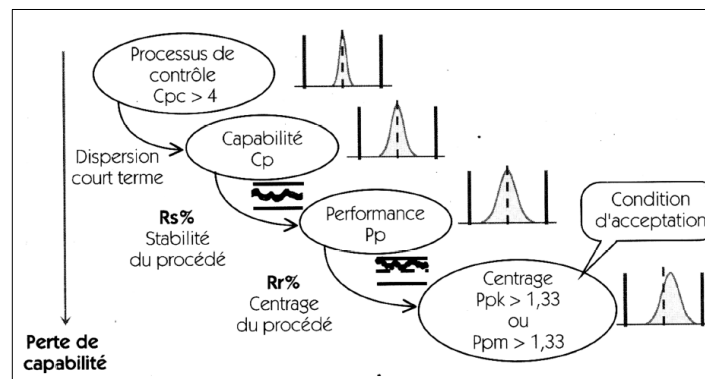
Un autre paramètre que nous pouvons calculer est le rendement du Réglage Rr, permettant d'établir un lien entre l'indicateur Pp et PpK et d'exprimer la perte de capacité suite au décentrage.

$$\text{Rendement de réglage Rr \%} = \frac{PpK}{Pp} \times 100$$

*Équation 8 : Formule de calcul du rendement de réglage Rr*

## 6. Détection des dérives de capacité et interprétation

Le suivi et l'exploitation des paramètres de capacités au cours du temps, sont essentielles à la mise en place de la maîtrise statistique des procédés.



*Figure 23 : Schéma d'interprétation des chutes de capacités [23]*

Par l'observation du processus dans le temps via une comparaison intra-lot, nous pouvons par exemple observer une perte de capacité traduisant une mauvaise dispersion et/ou un mauvais centrage par rapport à la cible, résultant d'un dérèglement par exemple.

Par définition, la chute de capabilité entre la capabilité court terme et long terme se répercute sur la stabilité du procédé : plus l'écart entre ces deux paramètres est important, plus il est difficile pour l'opérateur de maintenir le paramètre autour de la valeur cible.

## 7. Contrôle à 100% de petites « séries » et MSP

Nous aurions pu penser que l'application de la MSP dans le cas d'une production de petites « séries » est inutile car le contrôle s'effectue sur l'ensemble des prélèvements (100%) et que nous avons donc recueilli trop de données par calculer un écart-type.

En réalité, l'application de la MSP au système hospitalier va assurer un gain immédiat sur la qualité des produits avec une amélioration de la productivité, une diminution des rebuts, une amélioration de la traçabilité et un meilleur suivi de l'outil de production.

## 8. Capabilité du moyen de mesure

### 8.1. *Quelques définitions : répétabilité et reproductibilité*

Il s'agit d'un point essentiel dans la mise en place du processus de MSP (Figure 14).

. Le processus de mesure est soumis à des variations (environnement, opérateurs...), comme le processus de fabrication lui-même, à l'origine d'une incertitude de mesure. Cette dernière doit être préalablement vérifiée afin de déterminer si le processus de mesure est apte à déterminer la capabilité du procédé de fabrication. [31]

Dans le cas d'une vérification de la capabilité du processus de mesure gravimétrique, la méthode R&R (Répétabilité et Reproductibilité) rapide de Charbonneau suffit pour en faire la démonstration.

En effet, la balance (SARTORIUS®) dédiée à cette production est régulièrement calibrée et qualifiée annuellement selon un plan d'étalonnage.



- Répétabilité : il s'agit de la dispersion de mesurage d'une poche répétée dans les mêmes conditions, par le même opérateur, sur une courte période de temps. Les écarts sont dus aux causes communes.
- Reproductibilité : la dispersion de mesurage d'une poche lorsque celle-ci est effectuée par des opérateurs différents, dans les conditions variables.

## 8.2. Calculs et interprétations

Le principe de la méthode R&R est d'évaluer la dispersion court terme de l'instrument de mesure dans le but de calculer la Capabilité du processus de contrôle (Cpc). [23]

Pour cela, deux opérateurs ont pesé douze poches vides de 500 mL SLB Bag<sup>®</sup> à l'aide du moyen de mesure à analyser, à savoir la balance dédiée à la production en lot.

L'étendue des mesures obtenues est calculée entre les opérateurs.

$$\text{Etendue moyenne : } \bar{R} = \frac{\sum R}{N}$$

$\sum R$  : Somme des étendues

N : nombre d'échantillons

*Équation 9 : Formule de calcul de l'étendue moyenne*

$\sigma_{\text{instrument}}$  est calculé à partir de la moyenne des étendues par la formule de la loi de l'étendue réduite.

$$\sigma_{\text{instrument}} = \frac{\bar{R}}{d_2^*}$$

$\bar{R}$  : Etendue moyenne

$d_2^*$  : constante statistique pour l'estimation de  $\sigma$  à partir de  $\bar{R}$  pour X sous-groupes et y nombre de mesures dans chaque sous-groupe

*Équation 10 : Formule de calcul de l'écart type de l'instrument*

La dispersion de mesure est calculée par :

Dispersion de l'instrument = $6 \sigma_{\text{instrument}}$
---

*Équation 11 : Formule de calcul de la dispersion de l'instrument*

Le calcul de la capacité du moyen de contrôle est obtenu par le rapport entre l'intervalle de tolérance et la dispersion de mesure. La Capacité du processus de mesure obéit donc à l'équation suivante :

$CpC = \frac{IT}{Dispersion}$
-------------------------------

IT : intervalle de tolérance fixé

*Équation 12 : Formule de calcul de la capacité du processus de mesure*

Valeurs du CpC	Situation
$CpC < 2,5$	Le processus de mesure n'est pas adapté.
$2,5 < CpC < 3$	Le processus de mesure n'est pas adapté, réserver son utilisation aux cas où la mesure est très délicate.
$3 < CpC < 4$	Le processus de mesure est adapté pour des tolérances fixées très resserrées.
$CpC > 4$	Le moyen de contrôle est capable pour un suivi en MSP.

*Tableau X : Décision d'acceptation ou du refus de l'instrument de mesure pour suivre le procédé de production via la MSP*

La décision d'acceptation ou de refus de l'instrument de mesure en tant qu'outils pour suivre le procédé de production sont prises en regard de critères définis selon le Tableau X.

## 9. Suivi du procédé par carte de contrôle

La maîtrise de la variabilité permet de mettre le processus sous contrôle. L'utilisation de

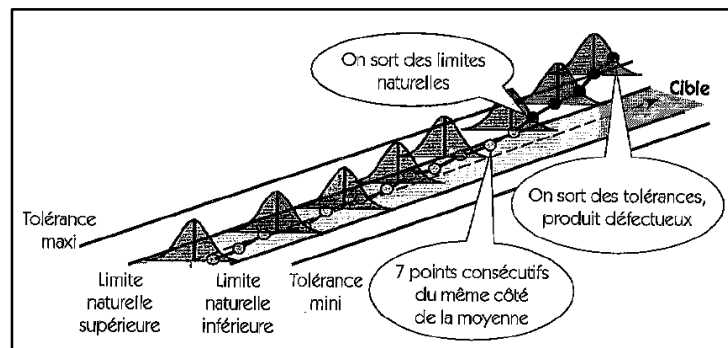
« carte de maîtrise » ou « carte de contrôle » par traduction anglaise, semble être essentiel dans le suivi du processus sur le court terme et sur le long terme. Il existe une multitude de cartes de contrôle différentes, chacune apportant des informations complémentaires sur le processus. L'utilisation en routine lors de la mise en place est relativement récente dû à leur mise en application dans la NF ISO 9000. [10]

Ces cartes de contrôles ont pour but de prévenir l'apparition de causes spéciales et de dissocier celles nécessitant un réglage par le PPH ou le Pharmacien.

Le paramètre que nous allons suivre en cours de production est la masse des poches filles remplies, lors de la réalisation des IPC (*In Process Control*) avec le contrôle gravimétrique.

### 9.1. Quelles différences entre limite naturelle et tolérance ?

Le procédé est soumis à des variations naturelles, ayant pour origine de très nombreuses causes communes. Ces limites sont à distinguer des tolérances que nous nous sommes fixées de +/- 5 % sur le contrôle gravimétrique [95 ; 105%], en adéquation avec les BPP.



*Figure 24* : Notion de limite naturelle et de tolérance du processus

En effet, les tolérances nous permettent de définir la conformité ou non des préparations effectuées conformément à la réglementation. La décision d'acceptation *a posteriori* ou non du lot est fondée sur le respect de ces tolérances.

Les limites naturelles servent à définir si le processus est centré sur la cible et permet d'anticiper la non-conformité des préparations suivantes.

La Figure 24 permet de mieux comprendre la différence de notion entre ces deux types de limites.

Le fait d'effectuer un raisonnement statistique permet de recentrer plus rapidement le processus de production, avant même l'obtention d'un produit non-conforme.

Lors d'un contrôle à 100%, comme c'est le cas de notre mode de production, l'utilisation des cartes de pilotage par limite naturelle permet de prévoir la qualité du produit que l'on va fabriquer.

### 9.2. Suivi par carte de contrôle triple : valeurs individuelles/EWMA/étendues glissantes [23,25,32]

Une carte de contrôle est définie selon l'ISO 3534-2, comme étant un « *graphique sur lequel sont reportées les valeurs d'une mesure statistique faite sur une série d'échantillons dans un ordre particulier pour orienter le processus en fonction de cette mesure et pour contrôler et réduire la variation* ». [32]

Elles se composent généralement [33] :

- d'une ligne centrale qui est la cible à atteindre
- des limites supérieures et/ou inférieures encadrant les données avec une forte probabilité de présence (95% de la population). Elles permettent une visualisation rapide des résultats et aident à la prise de décision.

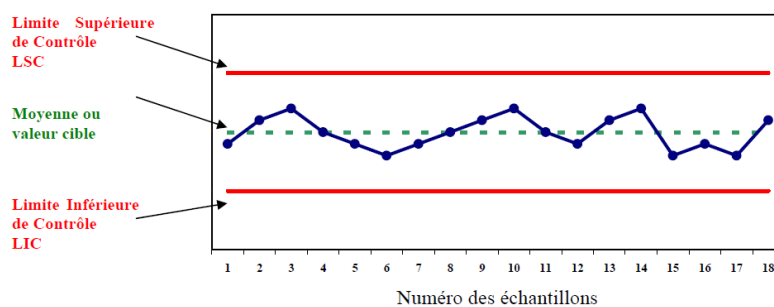


Figure 25 : Exemple théorique de Carte de Contrôle

Il existe une multitude de cartes de contrôle apportant des informations complémentaires sur le processus [32]. Leur caractère visuel permet d'identifier rapidement l'évolution du processus en cours de fabrication.

Nous retrouvons le plus couramment :

- Les cartes de contrôles des valeurs individuelles
- Les cartes de contrôles des étendues glissantes
- La carte de contrôle EWMA

Les cartes de contrôle permettent de suivre le processus en réalisant des *In Process Control (IPC)* et de détecter les déviations engendrées par des causes spéciales, qui nécessitent un réglage. Devant le peu de données récoltées dans le cas d'une production de petites séries, les informations apportées par ces trois types de cartes sont essentielles.

Un processus sera dit « sous contrôle » lorsque les points seront repartis en forme de courbe en cloche à l'intérieur des limites de contrôle. Si un point sort de la carte de contrôle, l'intervention sur le processus doit être effectuée et signalée sur la carte de contrôle. Des règles de pilotage sont établies pour guider les PPH et les pharmaciens dans les réglages à effectuer (Tableau XI). [34]

L'utilisation de ces trois types de cartes est complémentaire dans le cas de petites séries :

En effet,

- la carte des valeurs individuelles permet de suivre la masse des poches et de détecter très rapidement des décentrages rapides de manière très sensible.
- la carte des étendues glissantes a pour but d'estimer l'écart-type et de suivre la stabilité du processus dans le temps.
- la carte EWMA qui permet de visualiser une tendance générale et de détecter une déviation précocement.

- **Carte de contrôle des valeurs individuelles**

Dans le cadre d'un suivi par carte de contrôle des valeurs individuelles, les limites sont comprises entre  $[cible \pm 3 \sigma_{CT}]$ .  $LIC_x$  et  $LSC_x$  désignent respectivement les limites inférieures et supérieures de la carte de contrôle.

Les équations ci-dessous permettent de calculer les limites de la carte de contrôle :

$$LIC_x = Cible - 3 \sigma_{CT} = Cible - 3 \frac{\bar{R}}{d_2} = Cible - A_4 \cdot \bar{R}$$

$$LSC_x = Cible + 3 \sigma_{CT} = Cible + 3 \frac{\bar{R}}{d_2} = Cible + A_4 \cdot \bar{R}$$

$\bar{R}$  : Etendue moyenne  
 $d_2$  : constante statistique pour l'estimation de s à partir de  $\bar{R}$   
 $A_4$  : constante définie pour n = 2 valeurs et égale à 2,660

*Équation 13 : Formule de calcul des bornes limites de contrôle  $LIC_x$  et  $LSC_x$*

- **Carte de contrôle des étendues glissantes**

La carte des étendues glissantes, obtenue sur deux échantillons consécutifs permet d'estimer la variabilité intrinsèque du processus. Les formules suivantes sont utilisées pour calculer les limites de la carte de contrôle.

$$LIC_r = D_3 \cdot \bar{R}$$

$$LSC_r = D_4 \cdot \bar{R}$$

$\bar{R}$  : Etendue moyenne  
 $D_3$  et  $D_4$  : constantes définies pour n = 2 valeurs respectivement égale à 0 et 3,267

*Équation 14 : Formule de calcul des bornes limites de contrôle  $LIC_r$  et  $LSC_r$*

- **Carte de contrôle EWMA**

La carte de contrôle **EWMA** (*Exponentially Weighted Moving Average*) établie selon la norme française NF X06-031-3, permet de détecter de petits écarts par rapport à la cible.

En effet, chaque point établi précédemment est en lien avec le point suivant ; ainsi, pour chaque valeur  $\bar{x}_i$ , la moyenne pondérée par un coefficient  $\lambda$  est obtenue :

$$M_i = \lambda \bar{x}_i + (1 - \lambda) M_{i-1}$$

Avec  $\lambda \leq 1$  une constante, généralement  $\lambda = 0,33$

$M_0$  la valeur initiale = cible

*Équation 15 : Formule générale de calcul des valeurs individuelles de la carte de contrôle EWMA*

Plus le  $\lambda$  est faible, plus la détection de petites dérives est importante mais moins nous serons sensibles aux dérives brusques et importantes.  $\lambda$  est donc choisi en fonction de la connaissance du processus : le plus souvent  $\lambda = 0,33$ .

Les limites de la carte de contrôle sont fixées à [cible  $\pm 3 \sigma$ ], ainsi si les moyennes  $\bar{X}_i$  sont distribuées de manière aléatoire avec un écart-type égal à  $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$  ( $n=1$  dans notre cas), l'écart-type de la répartition des  $M_i$  est alors de :

$$\sigma_{M_i} = \sigma \sqrt{\frac{\lambda[1 - (1 - \lambda)^{2i}]}{n(2 - \lambda)}}$$

Avec  $i$  le numéro de l'échantillon

Avec  $\lambda \leq 1$  une constante, dans notre étude  $\lambda = 0,10$

$n$  : nombre de mesures de l'échantillon

*Équation 16 : Formule de calcul de l'écart-type de la répartition des  $M_i$*

Dans notre étude,  $\lambda$  est fixé à 0,10 permettant de détecter de petits écarts par rapport à la cible mais est assez peu efficace pour détecter un décalage rapide et important.

Donc les limites obéissent à l'équation suivante,

$$LIC_{Mi} = Cible - L\sigma_{M_i} \text{ soit après simplification, } LIC_{Mi} = Cible - L\sigma \sqrt{\frac{\lambda}{n(2-\lambda)}}$$
$$LSC_{Mi} = Cible + L\sigma_{M_i} \text{ soit après simplification, } LIC_{Mi} = Cible + L\sigma \sqrt{\frac{\lambda}{n(2-\lambda)}}$$

*Équation 17 : Formule de calcul des bornes limites des cartes de contrôle EWMA*

Les limites dépendent donc du numéro de l'échantillon, mais elles convergent très vite vers une droite quand  $i$  augmente ce qui est à l'origine de la simplification mathématique.

Un raisonnement complémentaire en écarts par rapport à la cible peut être effectué dans le cas de petites séries quand le procédé réalise une étape répétitive comme la répartition volumétrique de la poche mère en poche fille.

*A noter, que lors de la réalisation des lots test d'Aciclovir, les cartes de contrôles ou de maîtrise ont été réalisées a posteriori. L'outil n'est alors pas utilisé pour un pilotage en temps réel du processus mais pour l'analyse de données a posteriori et permet donc une surveillance du processus et de l'évolution de sa dispersion.*

#### 10. Conduite à tenir selon les résultats de la carte de contrôle

Le Tableau XI permet d'établir des règles de pilotage du processus selon les déviations observées et permet d'anticiper les non-conformités avant leurs survenues.

Des règles plus simples sur les cartes de contrôle des valeurs individuelles permettent de détecter une déviation rapidement [32] :

- 9 valeurs successives du même côté de la moyenne
- 6 valeurs qui montent/descendent
- 2 valeurs sur 3 dans la zone de surveillance

Il existe également d'autres règles : les règles de Westgard, qui sont plus complexes et plus difficilement applicables dans notre cas.



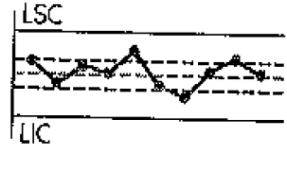

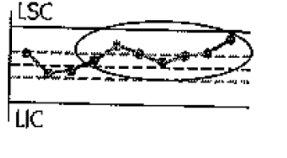
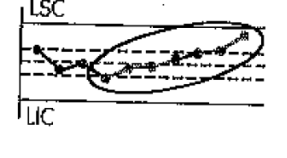
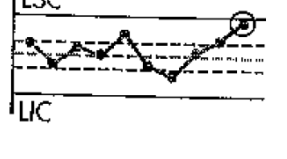
Graphique	Description	Décision carte des étendues
	<p><b>Processus sous contrôle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les courbes R oscillent de chaque côté de la moyenne.</li> <li>• 2/3 des points sont dans le tiers central de la carte.</li> </ul>	<b>PRODUCTION</b>
	<p><b>Point hors limites</b> Le dernier point tracé a franchi une limite de contrôle.</p>	<p><u>Cas limite supérieure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.</li> <li>○ Il y a une erreur de mesure.</li> </ul> <p><u>Cas limite inférieure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme s'améliore.</li> <li>○ Le système de mesure est bloqué.</li> </ul>
	<p><b>Tendance supérieure ou inférieure</b> 7 points consécutifs sont supérieurs ou inférieurs à la moyenne.</p>	<p><u>Cas tendance supérieure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.</li> </ul> <p><u>Cas tendance inférieure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.</li> </ul>
	<p><b>Tendance croissante ou décroissante</b> 7 points consécutifs sont en augmentation ou en diminution régulière.</p>	<p><u>Cas série croissante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme se détériore. Il faut trouver l'origine de cette détérioration et intervenir.</li> </ul> <p><u>Cas série décroissante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La capacité court terme s'améliore. Il faut trouver l'origine de cette amélioration pour la maintenir.</li> </ul>
	<p><b>1 point proche des limites</b> Le dernier point tracé se situe dans le 1/6 au bord de la carte de contrôle</p>	<p><u>Cas limite supérieure</u> Surveiller la capacité. 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>

Tableau XI : Les règles de pilotage des cartes de contrôle des étendues d'après [23]

La décision de repasser le contrôle ou d'effectuer un recalibrage du dispositif doit être prise de manière concertée.

### 11. Cas particuliers des petites séries et raisonnement en « écart par rapport à la cible »

Dans le cas de petites « séries » où la valeur de la caractéristique de pilotage et donc la cible varie selon le procédé de production, le raisonnement « classique » ne peut être appliqué. Nous pouvons donc raisonner en écart par rapport à la valeur nominale fixée. Dans les parties 2 et 3 de notre étude, ce type de raisonnement différentiel par rapport à la cible a été effectué.

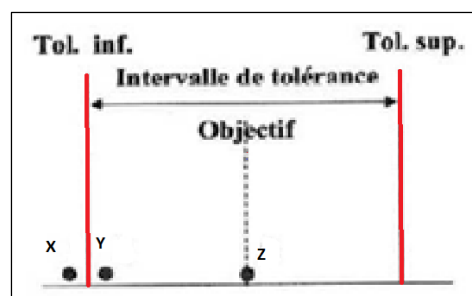
Par exemple, pour l'étude de la capacité des masses des préparations de nutrition parentérales produites via l'automate, la caractéristique de pilotage sera leur exactitude.

*A noter que les différents principes et équations de mise en place de la MSP restent valables dans ce cas particulier.*

## 12. Tolérancement inertiel et coût de la non-qualité

L'apparition même de la notion de capacité, nous impose une modification du concept de conformité basé sur le tolérancement inertiel. En effet, comme nous l'avons décrit dans la partie précédente, il existe une autre façon d'exprimer la conformité en raisonnant non plus par rapport à des bornes [Min ; Max] fixées mais par l'inertie du lot produit. [35]

En effet, selon si nous sommes dans le cas de figure, où la masse de la poche X se situe juste en dehors des tolérances et la poche Y à la limite de la tolérance fixée, la question que nous pouvons nous poser : « *Quelle est la différence réelle entre ces 2 poches ?* ». L'écart entre les poches X et Y est bien inférieur à celui entre les poches Y et Z, pourtant en cas de tolérancement classique, ces dernières seront considérées comme conformes et la poche X rejetée peut-être à tort. L'amélioration de la Qualité réside dans la réduction de la variabilité dans le processus et du produit. [21]



*Figure 26 : Schéma démontrant l'intérêt de raisonner en tolérancement inertiel d'après [35]*

Le tolérancement inertiel, contrairement à un tolérancement classique permet de répondre à cette question. Le raisonnement ne s'effectue non plus par rapport à l'appartenance des masses obtenues à l'intervalle de conformité [Min ; Max] mais par rapport à l'éloignement de la cible et donc la « perte » que nous sommes prêts à accepter.

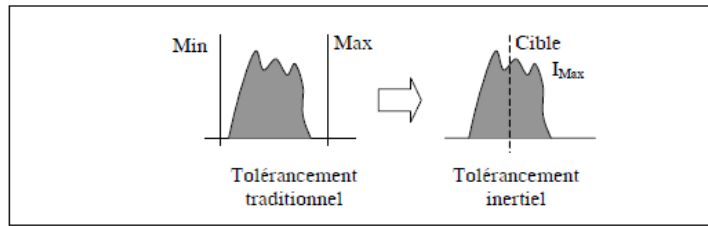


Figure 27 : Schéma explicatif des différents types de tolérancement traditionnel versus inertiel d'après [36]

Le but n'est donc plus d'obtenir un niveau de qualité optimal en réduisant le pourcentage de hors tolérance mais en assurant une inertie de la distribution des valeurs autour de la cible.

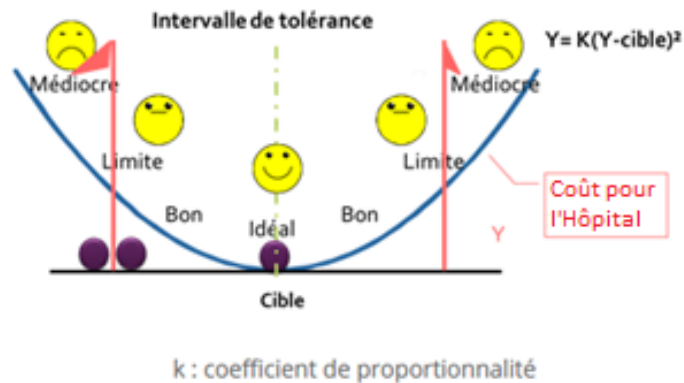


Figure 28 : Fonction de « perte de Taguchi » estimation du coût de la non-qualité d'après [23]

Pour rappel, Taguchi a défini le coût de la non-qualité en définissant un écart quadratique moyen par rapport à la cible selon l'Equation 5, ainsi « tout écart par rapport à l'objectif engendre une perte financière égale au carré de l'écart à l'objectif ».

Dans le cas d'un lot de production, l'équation ci-dessous peut s'appliquer :

$$\text{Coût de la non qualité} = k [(\mu - \text{cible})^2 + \sigma^2]$$

Avec  $k$  : indice de proportionnalité  
 $\mu$  : moyenne des valeurs  
 $\sigma$  : écart type des valeurs

Équation 18 : Formule de coût de la « non-qualité » d'un lot

La notion précédente permet de définir la notion d'inertie d'un lot. Elle se calcule à l'aide de l'équation suivante :

$$I = \sqrt{(\mu - cible)^2 + \sigma^2}$$

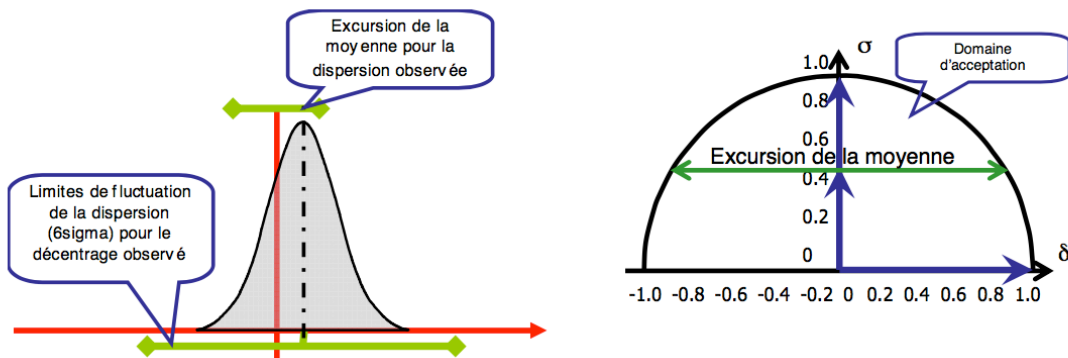
*Équation 19 : Calcul de l'inertie d'un lot*

La conformité du lot va s'évaluer en fonction de l'inertie de ce dernier : le lot est déclaré conforme si son inertie est inférieure à l'inertie maximale admise.

$$I < I_{max} \text{ soit } (\mu - cible)^2 + \sigma^2 < I_{max}^2$$

*Avec  $I_{max}$  : inertie maximale du lot*

*Équation 20 : Paramètre de conformité du lot selon son inertie*



$\sigma$  : écart type des valeurs

$\delta$  : écart type entre la moyenne de la distribution et la cible fixée

*Figure 29 : Deux représentations différentes du tolérancement inertiel [35]*

Les représentations graphiques ci-dessus permettent également de définir le domaine d'inertie acceptable pour le lot en tenant compte de l'écart type du lot  $\sigma$  de la distribution de nos valeurs et  $\delta$  l'écart type entre la moyenne de la distribution et la cible fixée.

Par exemple dans la Figure 29, un lot ayant un écart type de 0,4 devra avoir une moyenne comprise entre -0,9 et à 0,9 pour satisfaire l'inertie maximale souhaitée.

Ce type de tolérancement est surtout utilisé dans le cas où la qualité du produit dépend de plusieurs résultantes.

Pour la suite des calculs, nous supposons que toutes les productions sont parfaitement centrées autour de la cible. En connaissant l'intervalle de tolérance et avec un Cp de 1, nous pouvons en déduire que :

$$I_{max} = \sigma \max = \frac{IT}{6}$$

*Équation 21 : Calcul de l'inertie maximale*

**Ce raisonnement est contradictoire avec les Bonnes Pratiques de Préparation qui définissent un intervalle de conformité.**

Un autre paramètre utile que nous pouvons utiliser est le Cpi, indicateur de capabilité inertielle.

Par définition même de la capabilité, il tient compte du décentrage et obéit à la formule suivante :

$$C_{pi} = \frac{I_{max}}{I}$$

*Équation 22 : Formule de calcul de la capabilité inertielle*

Le lot est déclaré conforme si Cpi est supérieure à 1 indépendamment de la normalité ou non du paramètre sélectionné.

Le couplage de la notion de tolérancement inertiel et l'indicateur Cpi permet de réaliser le meilleur compromis entre la qualité des produits assemblés et le coût de la production.

## PARTIE 2 :

### Etude comparative de deux pompes péristaltiques :

## **Résultats et Analyses**

## I. Capabilité du moyen de mesure (balance Sartorius®)

### 1. Résultats numériques

La capabilité du moyen de mesure a été évaluée par la méthode R&R rapide décrite dans la méthodologie.

L'intervalle de tolérance fixé est de 5% sur la mesure gravimétrique, ce qui correspond pour une cible de 16 grammes, un intervalle de tolérance de 1.6 grammes.

Douze poches ont été pesées à deux reprises par deux opérateurs différents. Les résultats obtenus sont les suivants :

N°poche	Mesures poids 1	Mesures poids 2	Etendue R	Moyenne X
1	16,10	16,08	0,02	16,09
2	16,04	16,01	0,03	16,025
3	15,93	15,91	0,02	15,92
4	16,04	16,1	0,06	16,07
5	16,01	16,05	0,04	16,03
6	16,12	16,1	0,02	16,11
7	16,15	16,14	0,01	16,145
8	15,89	15,9	0,01	15,895
9	15,95	15,99	0,04	15,97
10	15,95	15,95	0	15,95
11	16,14	16,18	0,04	16,16
12	15,81	15,78	0,03	15,795
Moyenne (g)	16,0108	16,01583	<b>0,027</b>	<b>16,013</b>
Ecart type (g)	0,11	0,12	0,02	0,110
CV (%)	0,67	0,72		

*Tableau XII : Résultats de la méthode rapide d'évaluation de la capabilité de mesure*

Les formules que nous allons utiliser sont énumérées dans le paragraphe intitulé : Capabilité du moyen de mesure.



- Etendue moyenne :  $\bar{R} = \frac{\Sigma R}{N} = 0.027 \text{ g}$

- L'écart-type de l'instrument :

$$\sigma_{\text{instrument}} = \frac{\bar{R}}{d \cdot 2} = 0,023$$

*d2\* pris pour 12 échantillons de 2 mesures soit 1,155.*

- La dispersion de l'instrument : Dispersion =  $6 \sigma_{\text{instrument}} = 0,139 \text{ g}$
- La capacité du processus de mesure  $CpC = \frac{IT}{\text{Dispersion}} = 11,55$

## 2. Suivi par cartes de contrôle de type moyennes et étendues

L'interprétation de cette capacité est suivie par carte de contrôle de type moyennes/étendues.

Les calculs sont effectués à partir de l'étendue moyenne  $\bar{R}$ .

- Calcul des limites de la carte de position dans le cadre d'une analyse par moyennes :

- $LIC_{\bar{x}} = \text{Cible} - A_2 \cdot \bar{R} = 15,95$

- $LSC_{\bar{x}} = \text{Cible} + A_2 \cdot \bar{R} = 16,05$

*Avec  $A_2$  pris pour  $n=2$*

- Calcul des limites de la carte de position dans le cadre d'une analyse par étendues :

- $LIC_r = D_3 \cdot \bar{R} = \emptyset$

- $LSC_r = D_4 \cdot \bar{R} = 0,08$

Les limites naturelles de procédé se situe entre +/- 3  $\sigma$  selon la répartition gaussienne autour de la cible.

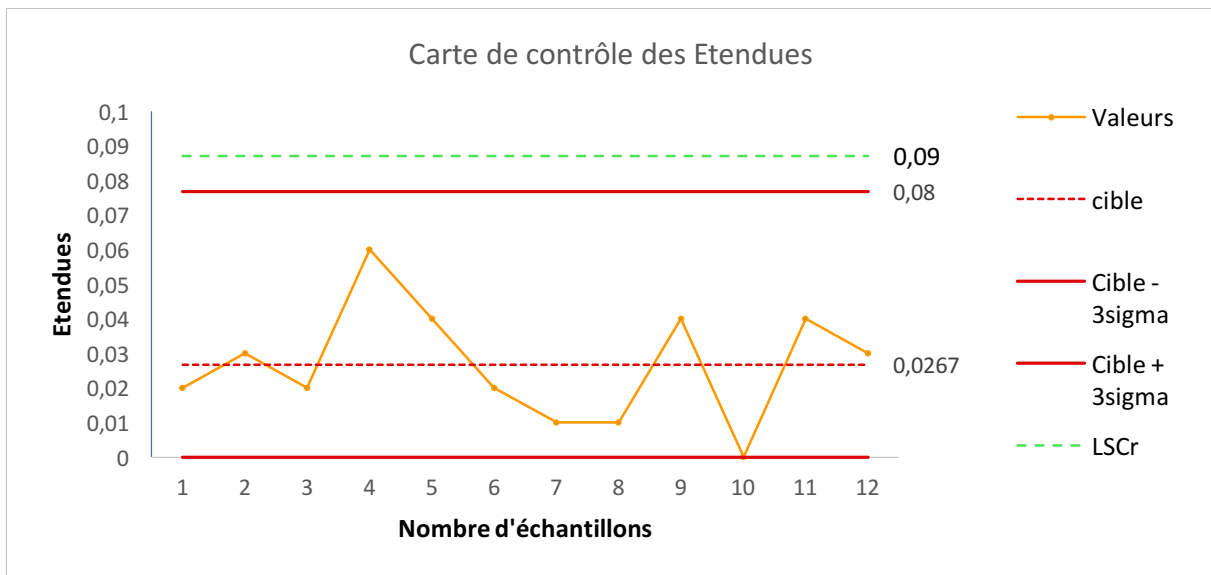
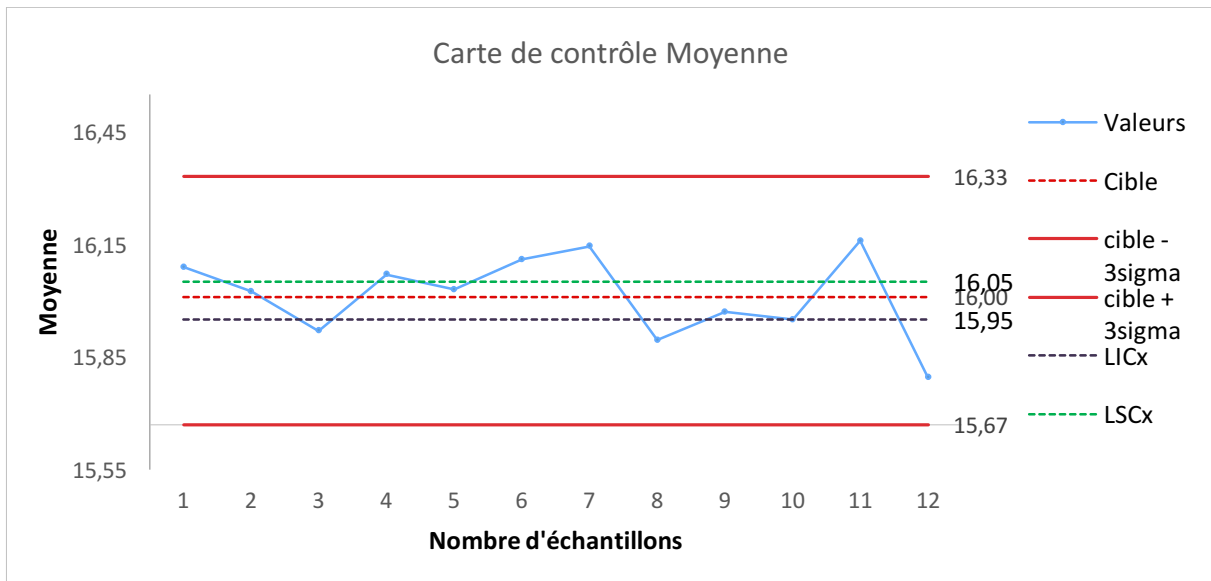


Figure 30 : Carte de contrôle moyennes/étendues de la capacité de la mesure

- La **carte de contrôle des moyennes** n'est pas sous contrôle : une majorité des points sont en dehors de l'intervalle  $[LIC_x ; LSC_x]$ . En effet, dans le but de démontrer le pouvoir discriminant de mesure de l'instrument, il est souhaitable qu'un maximum de point se situe à l'extérieur de cet intervalle.
- La **carte des étendues** permet de visualiser l'amplitude de l'erreur de mesure, qui est conforme au vu du graphique obtenu.

### 3. Interprétation

D'après le Tableau XII, nous pouvons dire que **le processus de contrôle est capable car le CpC > 4**. Le CpC mesure le ratio entre la tolérance et la dispersion de la mesure.

Nous avons donc la confirmation que le procédé de production peut être suivi en MSP par cette caractéristique de pilotage.

Cependant, cette méthode rapide de contrôle ne permet pas de faire la différence entre la reproductibilité et la répétabilité.

## II. Analyse comparative inter-lot (lots 1 à 3) de la pompe péristaltique VERDERFLEX® (Vantage 3000)

A noter que la résolution, plus petit différentiel de mesure que l'instrument est capable de détecter, est satisfaisante pour le lot. En effet, cette valeur est inférieure au dixième de la tolérance fixée.

De plus, le fournisseur de la pompe péristaltique VERDER® déclare avoir une répétabilité volumétrique élevée c'est-à-dire une précision de  $\pm 0,5$  à 2 % avec un minimum de retour de produit.

Trois lots tests ont été réalisés dans les mêmes conditions opératoires. Les calibrations de la pompe péristaltique restent inchangées entre ces lots tests. Les références utilisées pour l'application de la MSP figurent dans le Tableau XIII.

### 1. Etablissement des paramètres de référence

Dans le cadre de la réalisation des lots test d'Aciclovir 300 mg, nous avons effectué 45- 47 contrôles gravimétriques (masse nette des poches filles après remplissage de solution mère d'Aciclovir) en cours de production. Il est important de noter que la balance ne se situant pas à l'intérieur de l'isolateur et que les poches étant perméables à l'agent de stérilisation, il est impossible d'effectuer la tare pour chaque poche produite. Par conséquent, nous avons utilisé

la moyenne des poches vides (fournisseur et lot identique) déterminée précédemment lors des essais de qualifications opérationnelles.

L'analyse des données avec le calcul des capacités est effectuée a posteriori.

La tolérance fixée sur les valeurs individuelles volumétriques est de 5% pour une concentration de 15mg/L. La densité de l'Aciclovir étant proche de 1 ( $d= 1,0015$ ), nous pouvons assimiler cette tolérance de 5% à la tolérance sur les valeurs gravimétriques obtenues.

L'ensemble des paramètres de références sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètres	Valeurs fixées (g)
Cible	60,09
Tolérance inférieure	57,09
Tolérance supérieure	63,09
Tolérance	6,00
<b>Résolution</b>	<b>0,01</b>

*Tableau XIII : Récapitulatif des différents paramètres de références*

## 2. Statistiques descriptives comparative des 3 lots tests

### 2.1. Résultats généraux

L'ensemble des données obtenues lors de la réalisation des lots est résumé dans le tableau ci-après.

Paramètres	Valeurs obtenues (Lot 1)	Valeurs obtenues (Lot 2)	Valeurs obtenues (Lot 3)
Nombre de valeurs N	45	47	45
Moyenne $\mu$ (g)	57,644	61,639	62,352
Minimum (mL)	56,59	60,85	61,53
Maximum (mL)	58,97	62,39	64,87
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,546	0,432	0,645
CV (%)	0,95	0,71	1,03
Exactitude (%)	95,9	102,47	103,8
$6 * \sigma$	3,277	2,591	3,870
$\mu - 3 \sigma$	56,006	60,343	60,417
$\mu + 3 \sigma$	59,283	62,935	64,287

*Tableau XIV : Synthèse des résultats obtenus pour le 3 lots*

Pour les trois lots Tests, nous pouvons noter que les coefficients de variation (CV) sont **très satisfaisants** (< 5%) et **les exactitudes sont conformes** (comprises entre [95 ; 105] %) pour l'ensemble des lots produits.

L'exactitude des masses obtenues pour les lots 2 et 3 se situe dans la fourchette haute de l'intervalle de référence, comparativement à l'exactitude du lot Test 1 qui se situe dans la fourchette basse.

## *2.2. Représentation graphique de la distribution des valeurs gravimétriques*

La répartition des masses des poches filles par histogramme permet de visualiser rapidement la distribution de l'ensemble des données et de visualiser le centrage et la dispersion par rapport aux tolérances [34]. En ce qui concerne les lots Test 2 et 3, nous pouvons voir rapidement que la répartition des valeurs ne suit pas une loi normale (courbe verte) mais plutôt une loi bimodale. L'estimation des valeurs de la courbe a été faite via la méthode des noyaux (courbe bleue). Elle est obtenue par la réalisation d'un test non-paramétrique (méthode de Parzen-Rosenblatt) permettant d'estimer la densité de probabilité d'une variable aléatoire. [37]

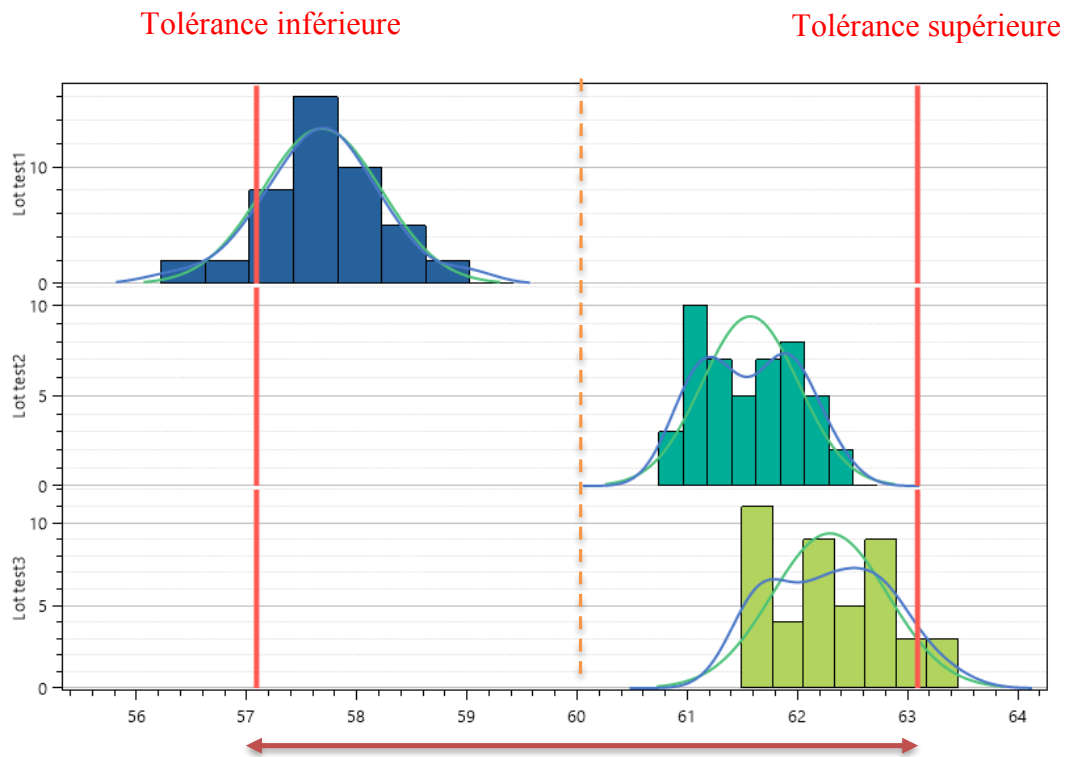
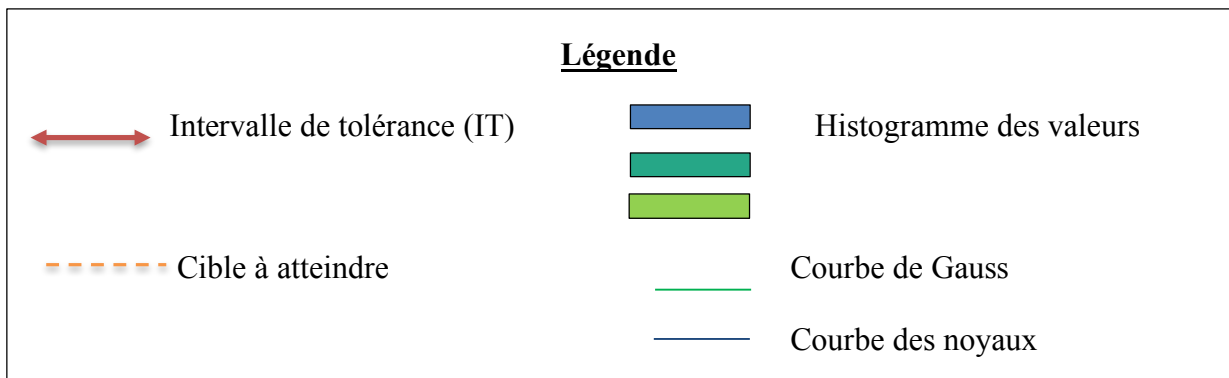
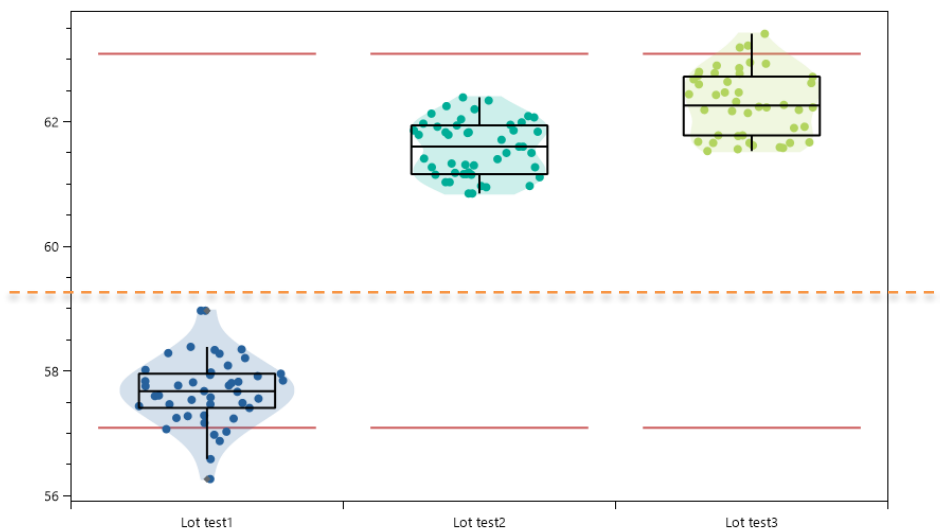


Figure 31 : Histogramme des masses des poches filles obtenues pour les 3 lots.



La représentation type « boîte à moustache » permet d’apporter une vision différente (Figure 32). En effet, elle permet de confirmer la tendance « haute » des masses des poches filles pour le Lot 2 et 3 par rapport à l’intervalle de tolérance fixée (+/- 5%). A la visualisation de la répartition des valeurs obtenues pour les deux derniers lots, nous pouvons nous attendre à ce qu’elle ne suive pas une loi Normale. Cette hypothèse doit être néanmoins vérifiée par la réalisation de tests statistiques. Nous pouvons également noter par lecture graphique, que l’ensemble des valeurs des masses obtenues pour le lot 2 sont comprises dans l’intervalle de tolérance.



*Figure 32 : Représentation graphique de type « boîte à moustache » des masses des poches filles obtenues pour les 3 lots*

Le pourcentage de poches filles « non-conforme » dont le l'exactitude du volume final n'est pas comprise dans l'intervalle [95-105%] s'élève à 13,3% pour le lot 1 et 10,6% pour le lot 3. La totalité des poches filles produites avec le lot 2 est conforme.

### 2.3. Intervalles de confiance de la moyenne et de l'écart-type

Le calcul de l'intervalle de confiance de la moyenne  $\mu$  et de l'écart-type  $\sigma$  a été effectué via le test de Student t avec un risque  $\alpha$  de 5%. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Intervalles de confiance			
Alpha =	0,05	t =	2,0154
Numéro du Lot	<b>Lot 1</b>	<b>Lot 2</b>	<b>Lot 3</b>
Intervalle des moyennes (95%)	$57,480 < \mu < 57,809$	$61,512 < \mu < 61,766$	$62,158 < \mu < 62,546$
Intervalle des écarts-types (95%)	$0,452 < \sigma < 0,690$	$0,359 < \sigma < 0,542$	$0,534 < \sigma < 0,815$

*Tableau XV : Calcul des intervalles de confiance de la moyenne et de l'écart-type*

#### 2.4. Vérification de la normalité de la distribution des contrôles gravimétrique

L'étude statistique de la normalité a été menée par la réalisation du test du CHI 2 ( $\chi^2$ ) et complétée par le test d'Anderson-Darling. L'intérêt de la normalité réside dans l'estimation du pourcentage de préparations hors tolérance à partir de la valeur du CpK et également dans la démonstration de l'absence de causes spéciales influençant le processus.

Les résultats suivants ont été obtenus :

		Lot 1	Lot 2	Lot 3
Test de normalité pertinent		Anderson	Anderson	Anderson
p( $\chi^2$ )		0,632	0,127	0,147
pAnderson Darling	Résultats	0,629	0,026	0,047
	Conclusion sur la loi normale	<b>Acceptée</b>	<b>Refusée</b>	<b>Refusée</b>

*Tableau XVI : Résultats des tests de normalité d'Anderson pour les 3 lots test*

D'un point de vue statistique, une valeur aberrante est une valeur qui n'appartient pas à la distribution normale des données. Concernant les valeurs de masses obtenues pour les deux premiers lots, il n'existe pas de valeurs statistiquement aberrantes. Les valeurs aberrantes pour le lot 3 ont été éliminées selon le test de Grubb, pour la conduite de l'analyse statistique. En effet, les causes ont pu être identifiées (erreurs humaines de saisies, incident sur la balance...).

Le test le plus pertinent est le test d'Anderson qui permet de détecter l'écart par rapport à la normalité des valeurs maximales et minimales d'une distribution.

Nous pouvons conclure que l'hypothèse de normalité est vérifiée pour le lot 1 : la loi de distribution de masses nettes des poches filles suit une loi normale, ce qui confirme l'hypothèse initiale à la lecture du graphique.

Pour l'analyse statistique de la normalité du lot Test 2 et 3, le test d'Anderson est le plus pertinent et démontre que la distribution des masses des poches filles ne suit pas une loi normale. Ces résultats sont confirmés dans les observations graphiques des Figure 31 et

Figure 32.



### 3. Etudes de Capabilité Long Terme (Pp, PpK et Ppm)

La comparaison inter-lot entraîne un raisonnement long terme permettant d'évaluer la performance du processus dans le temps.

#### 3.1.Principaux paramètres de Capabilité à long terme

Pour rappel, la loi de distribution des valeurs des masses des poches filles du lot 2 et 3 est de type non-gaussienne. Par conséquent, certaines précautions doivent être prises pour le calcul des paramètres de capabilité.

Dans notre cas, nous avons opté pour l'utilisation des mêmes formules que dans les processus gaussiens. Cependant, la corrélation entre le PpK et le pourcentage hors tolérance n'est alors plus valable, mais la relation avec la qualité du produit, qui est la plus importante subsiste. [23]

D'après la Figure 16 et avec l'aide des équations suivantes (Équations 2, 3 et 4) nous pouvons calculer la capabilité intrinsèque long terme Pp, la vraie capabilité « centrage » PpK et « perte » Ppm.

Le tableau ci-dessous récapitule les valeurs des différentes capabilités obtenues pour les lots.

Paramètres	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Pp	<b>1,86</b>	<b>2,28</b>	<b>1,55</b>
PpK	<b>0,37</b>	<b>1,15</b>	<b>0,38</b>
Ppm	<b>0,41</b>	<b>0,65</b>	<b>0,43</b>

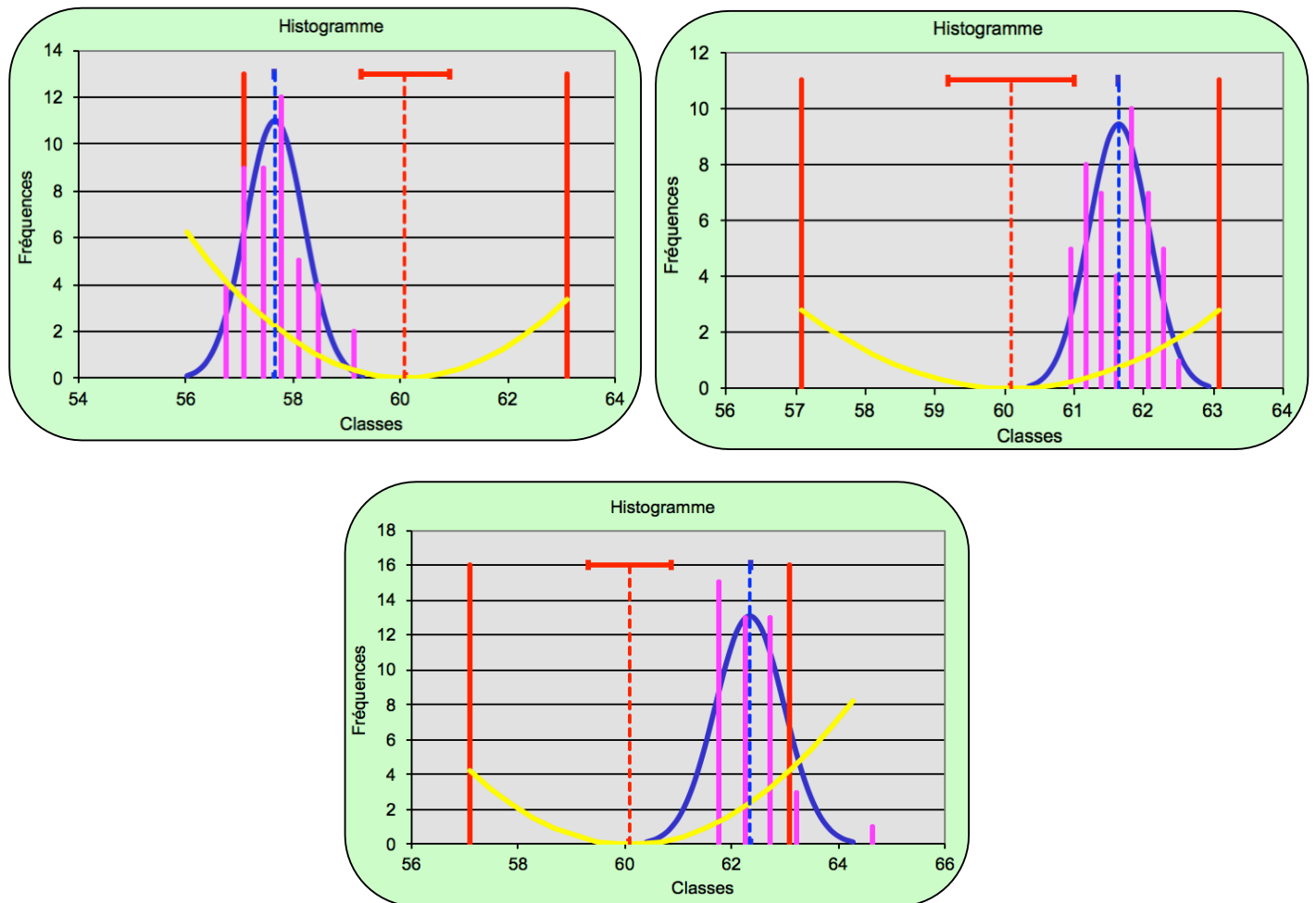
*Tableau XVII : Résultats des paramètres des différentes capabilités par lots*

Nous pouvons dire que d'après le Tableau IX, la capabilité intrinsèque du procédé à long terme est **bonne pour les lots 1 et 3 et très bonne pour le lot 2**. La dispersion des différentes distributions est convenable.

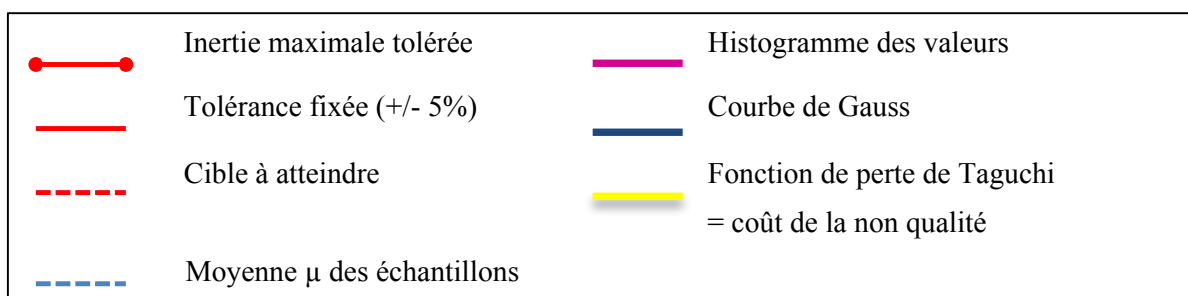
L'indice **PpK et de Ppm** sont **très mauvais** (lots 1 et 3) et **très moyen** (lot 2) et traduisent un **décentrage** de la production par rapport à la cible.

La valeur de l'indice de « vraie capacité » du lot 2 semble laisser supposer que le processus suit approximativement une loi de type 6 sigma (Tableau VIII).

Ces dérèglages sont visibles sur les histogrammes : les courbes en cloche bleue représentent la répartition théorique des valeurs de masse obtenues. Nous constatons pour les trois lots un dérèglage important par rapport à la cible, qu'il convient de surveiller et corriger.



*Figure 33 : Histogramme des valeurs de masses des poches filles obtenues pour le lot test 1 (en haut à gauche), 2 (en haut à droite) et 3 (en-dessous).*



3.2. Autres paramètres : nombre de préparations hors tolérance et inertie du lot

- **Calcul du pourcentage de préparations hors tolérance**

L'estimation du pourcentage de préparations hors tolérance est utile dans le cas d'un contrôle aléatoire des échantillons suivant une loi normale. Dans notre cas, le contrôle exhaustif de l'ensemble des valeurs nous permet de calculer directement ce pourcentage.

Pour le lot 1, le nombre de préparation hors tolérance s'élève à 6 poches pour un lot de 45 préparations soit **13,3% de non-conformité**.

Pour le lot 2, l'ensemble des poches produites est conforme.

Pour le lot 3, 6 poches filles sont non-conformes pour un lot de 46 poches totales soit **10,9% de non-conformité**.

- **Calcul de l'inertie du lot**

Paramètres du tolérancement inertiel	Lot 1	Lot 2	Lot 3
<b>Inertie du lot : I</b>	<b>2,53</b>	<b>1,07</b>	<b>2,35</b>
<b>Inertie max : I max</b>	<i>1,0015</i>		
<b>Cpi</b>	<b>0,40</b>	<b>0,94</b>	<b>0,43</b>

*Tableau XVIII : Résultats de l'inertie des 3 lots*

Sur le graphique Figure 33, nous pouvons voir l'inertie maximale tolérée qui se définit comme l'écart maximal de la moyenne compte tenu de la dispersion observée. La moyenne  $\mu$  doit être contenue dans cet intervalle.

Visuellement, nous pouvons voir sur les graphiques précédents que la moyenne  $\mu$  de nos échantillons n'est pas incluse dans l'intervalle de l'inertie maximale tolérée, traduisant une non-conformité.

Les inerties des lots 1 et 3 sont supérieures à I max, donc nous pouvons dire que ces dernières sont mauvaises. La confirmation est donnée par le calcul de l'indicateur de capacité inertielle dont les valeurs sont bien inférieures à 1.

En cas de raisonnement en tolérancement inertiel, ces deux lots seraient non conformes.

Le calcul des paramètres ci-dessus nous permet de voir que l'inertie du lot 2 est supérieure à l'inertie maximale tolérée. La valeur de la Cpi tend vers 1, ce qui rend conforme le lot test 2.

- **Calcul du rendement de Réglage Rr % :**

Nous obtenons un rendement de réglage de 20%, 48% et 25%, respectivement pour le lot 1, 2 et 3. Nous pouvons donc conclure qu'il existe un dérèglement important du processus par rapport à la valeur cible. En effet, cet indice traduit la perte de capacité à cause du décentrage.

#### 4. Suivi par carte de contrôle (*a posteriori*)

Pour rappel, les cartes de contrôles permettent de suivre en temps réel le processus de production en ciblant le contrôle in process sur le paramètre adéquat : dans notre cas, la masse individuelle des poches filles d'Aciclovir. Les échantillons début, milieu et fin n'ont pas été soumis à un contrôle gravimétrique, dans la mesure où le contrôle microbiologique est destructif sur ces derniers.

L'intérêt principal de la mise en place des cartes de contrôles in process est de surveiller et corriger les non-conformités avant qu'elles ne surviennent réellement en intervenant sur les réglages.

##### 4.1. Carte de contrôle des valeurs individuelles

L'avantage de cette carte est de détecter une dérive de la masse des poches filles et donc par conséquent du volume de remplissage des poches filles au cours de processus. Cette carte réalisée simultanément au processus de production permet d'anticiper la survenue de poches non-conforme.

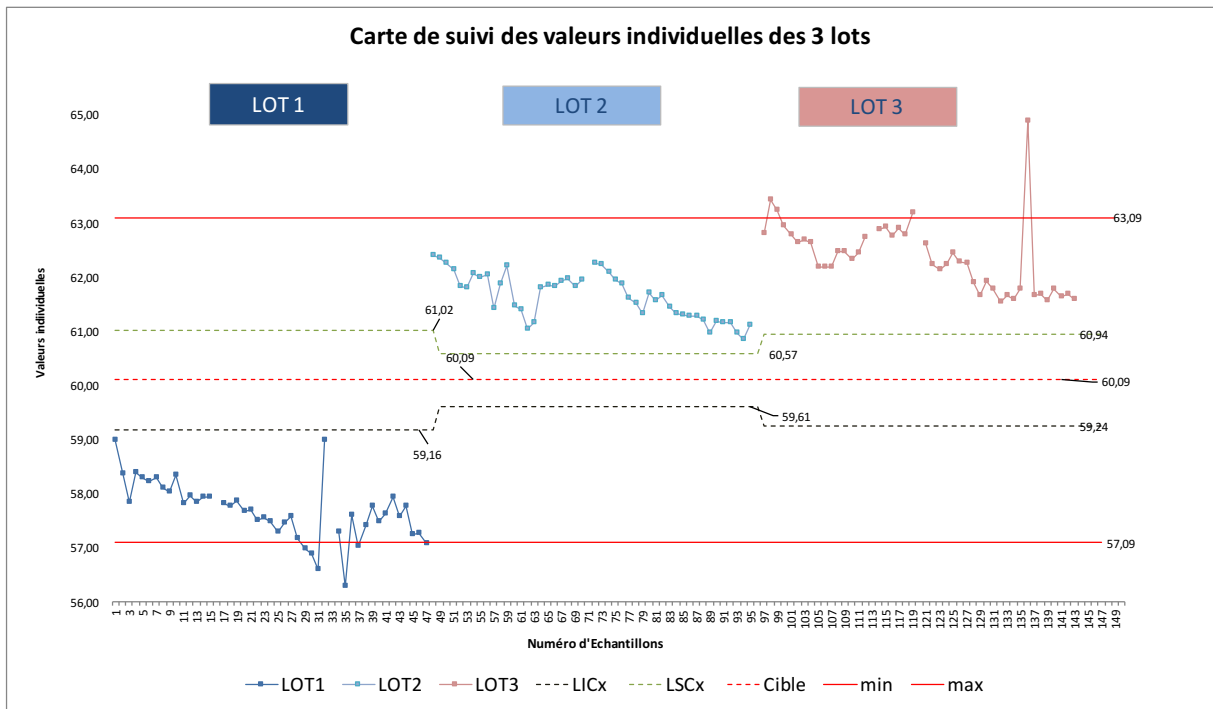


Figure 34 : Carte de contrôle de suivi des valeurs individuelles (Lot 1, 2 et 3)

L'ensemble des valeurs individuelles pour les trois lots n'est pas contenu dans l'intervalle  $[LIC_x ; LSC_x]$  correspondante à la zone de centrage par rapport à la cible.

En effet, sans réalisation de carte de contrôle, nous pourrions en analysant rapidement les valeurs successives obtenues de la 1<sup>ère</sup> à la 25<sup>ème</sup> poche du lot Test 1 conclure de leur conformité sans visualiser la dérive évidente du processus global par rapport à la cible.

L'analyse approfondie de la carte de contrôle des masses des poches filles du lot 1 (Figure 35) permet de visualiser que toutes ces valeurs sont situées dans la partie inférieure de l'intervalle (zone orange et rouge). Cela doit donc entraîner une surveillance du procédé de production et un réglage de l'équipement.

La visualisation de la décroissance de 6 points consécutifs (cercle jaune) avec un point limite obtenu à partir de la 22<sup>ème</sup> poche (flèche jaune) aurait pu être détectée et engendrer un réglage du processus de la part de l'utilisateur de la pompe péristaltique. (Ex : changement des paramètres de calibrations). Selon les règles de pilotage (Tableau XI), la dérive est détectable dès la 9<sup>ème</sup> valeur par positionnement successif du même côté de la cible.

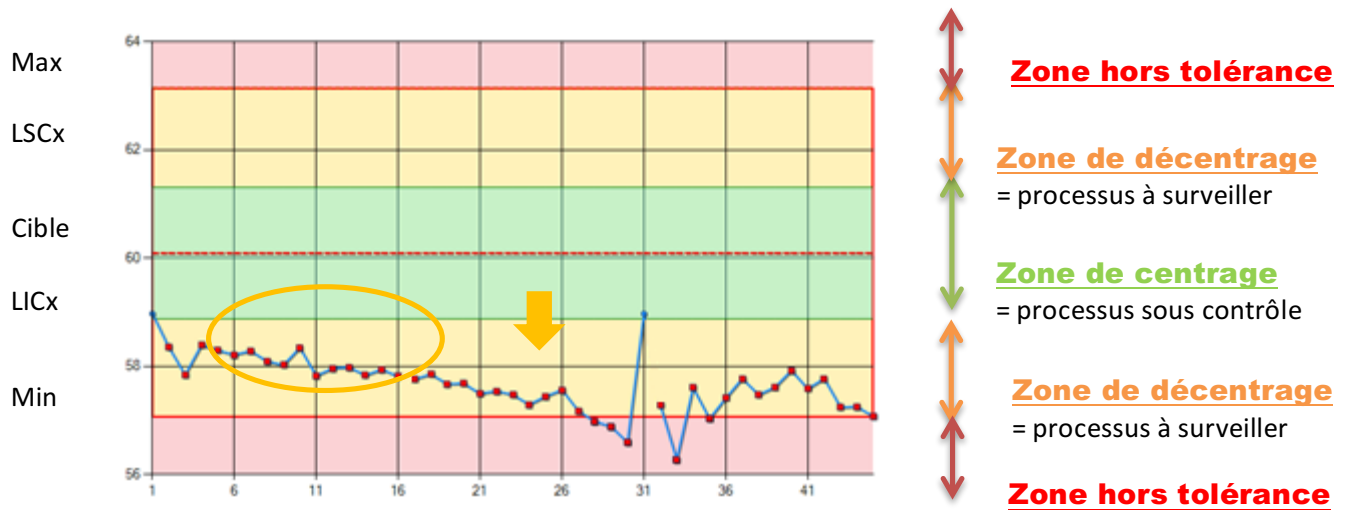


Figure 35 : Carte de contrôle de suivi des valeurs individuelles avec les zones de conformité (Lot 1)

L'avantage de cette représentation (Figure 35) réside dans la visualisation rapide des différentes zones et permet à l'opérateur d'intervenir rapidement sur le processus et d'éviter ainsi la survenue de non-conformité.

La réalisation du lot 2 et 3 sans réglage et ne tenant donc pas compte des observations précédentes permet de confirmer la dérive des valeurs de masses par rapport à la cible même si l'ensemble des poches produites est conforme (inclus dans l'intervalle de tolérance) pour le lot 2.

Ce réglage, à condition de sa détection lors de la réalisation d'une carte de contrôle en temps réel, aurait permis d'éviter la production de poches non conformes (c'est-à-dire en dehors des tolérances minimum et maximum). Il s'effectue selon plusieurs règles (Tableau XI) et doit être obligatoirement mentionné sur la carte de contrôle.

De plus, sur la Figure 34 nous pouvons observer que l'ensemble des valeurs individuelles des volumes des poches filles diminue avec l'avancée du processus de production quelque soit le lot produit.

Cette variation de volume au fil du temps peut s'expliquer par la modification de la déformabilité de la tubulure à l'écrasement et le non-retour à l'état initial, réduisant ainsi le diamètre de cette dernière.

Il est important de noter que la formation des opérateurs aux règles de pilotage selon les règles établies collectivement et la réalisation de carte de contrôle en temps réel permet l'anticipation des non-conformités.

#### 4.2. Carte de contrôle des étendues glissantes :

L'avantage de ce type de carte est de présenter une vision globale de la stabilité du processus dans le temps. L'étendue est calculée par le différentiel entre deux valeurs de masses de poches consécutives. Nous pouvons visualiser sur le graphique (Figure 36) que les étendues sont réparties dans la partie inférieure par rapport à l'étendue moyenne  $\bar{R}$ .

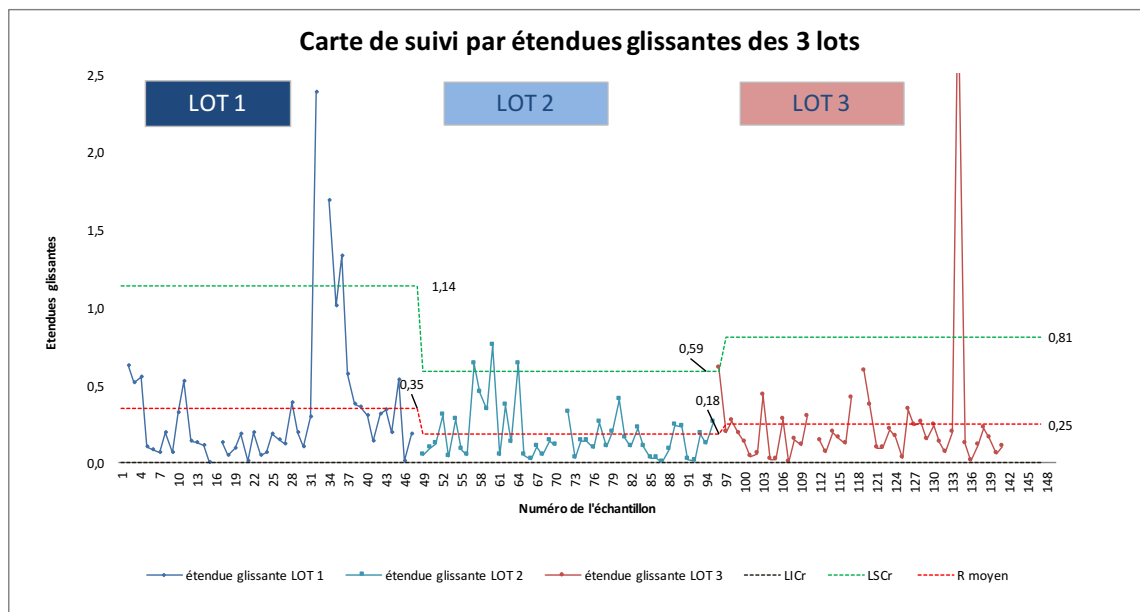


Figure 36 : Carte de contrôle de suivi des étendues glissantes (Lot 1, 2 et 3)

Pour le lot 1, il existe une succession de 15 valeurs en-dessous du  $R_{\text{moyen}}$  ce qui traduit la présence d'une cause spéciale qu'il convient de corriger.

Pour le lot 2, les étendues glissantes s'alternent de part et d'autre du  $R_{\text{moyen}}$  : cela signifie que la dispersion de la distribution des valeurs semble correcte.

Pour le lot 3 et à l'exception d'une poche non-conforme, la répartition des valeurs semble correcte dans le temps.

#### 4.3. Carte de contrôle des moyennes mobiles (EWMA) :

Pour rappel, la carte de contrôle de type EWMA (moyenne mobile à pondération exponentielle), bien que complexe permet de détecter précocement de petits écarts par rapport à la cible. Elle permet de tenir compte de la valeur précédente  $x_i$  pour extrapoler les valeurs suivantes selon les Équation 15,16 et 17.

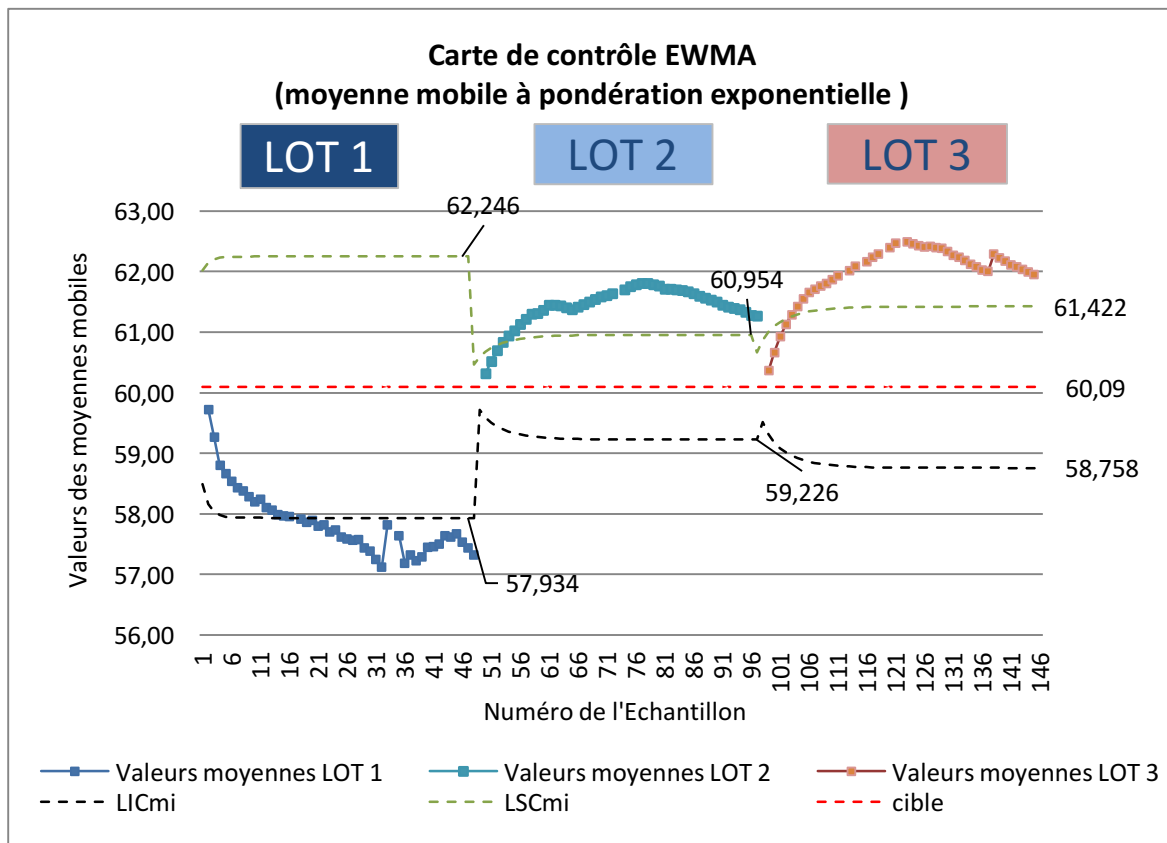


Figure 37 : Carte de contrôle EWMA (moyenne mobile à pondération exponentielle)

Effectivement dès le lot 2, nous pouvons détecter une dérive du processus en dehors des bornes de contrôle (LICm) à partir de la 3<sup>ème</sup> poche produite.

Les cartes de contrôle de suivi des valeurs individuelles et la carte de contrôle EWMA permettent de détecter une dérive précoce du processus de répartition, signalant à l'opérateur la nécessité de réaliser un réglage.

La carte de contrôle de type EWMA a l'inconvénient d'être complexe à mettre en place et est difficilement applicable en routine.



## 5. Tests statistiques comparatifs entre les trois lots tests

La confirmation des observations précédentes a été réalisée à l'aide de tests statistiques avec comme hypothèse initiale  $H_0$  : « lot Test 1 = lot Test 2 = lot Test 3 » et l'hypothèse alternative  $H_1$  « lot Test 1  $\neq$  lot Test 2  $\neq$  lot Test 3 ». Il s'agit d'un test statistique bilatéral.

### 5.1. Rappels généraux sur les principes des tests statistiques

COMPARAISON			
Entre 2 échantillons			> 2 échantillons
Type de tests	Appariés	Indépendants	
MOYENNES	Test t appariés	Test z Test t	ANOVA
ECART-TYPE	Test F		Bartlett Levenne

*Tableau XIX : Tableau récapitulatif des différents tests statistiques dans le cas d'une loi normale*

La répartition des valeurs de masses des lots 2 et 3 n'étant pas normale, les tests énoncés ci-dessus ne sont pas réalisables. Dans ce cas, nous devons utiliser un test non-paramétrique.

### 5.2. Test de comparaison de position

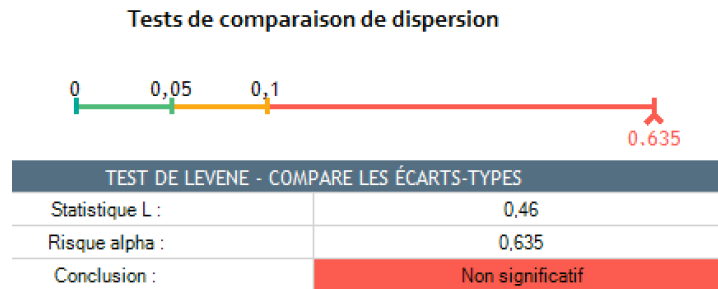
Nos échantillons sont indépendants (non appariés) et de distribution non normale pour les lots test 2 et 3. Le test de Kruskal-Wallis est souvent utilisé comme une alternative à l'ANOVA dans le cas où l'hypothèse de normalité n'est pas acceptable.

Après réalisation de ce test, nous pouvons dire qu'il existe une différence très significative de position (centrage par rapport à la cible) entre les trois lots ( $p < 0.05$ ).

### 5.3. Test de comparaison de dispersion

Le test de comparaison de dispersion revient à faire un test paramétrique de comparaison des écart-type. Selon le Tableau XIX, le test statistique pour la comparaison des écart-type est le Test de Levene.

*L'hypothèse de l'absence de valeurs aberrantes a été faite.*



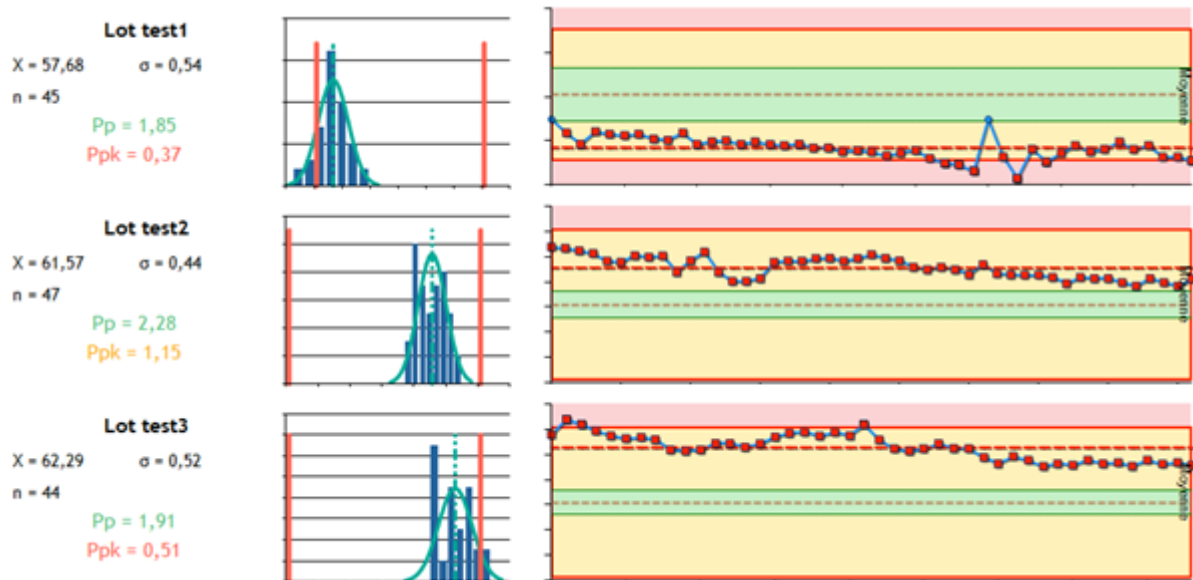
*Figure 38 : Résultats du test de comparaison de dispersion*

Nous pouvons en conclure qu'il n'existe pas de différence significative entre les écart-types des trois lots tests : les dispersions ne sont donc pas significativement différentes entre elles.

## 6. Conclusion sur l'évolution des Capabilités Long-terme

Il est important de noter que lors d'une comparaison inter-lot, nous devons raisonner sur les paramètres de capabilités long terme : Pp et PpK. Les formules de calcul sont identiques que celles des capabilités court-terme.

La Figure 39 nous permet de visualiser rapidement la distribution des valeurs des volumes des poches filles des trois lots tests.



*Figure 39 : Calcul des capabilités long terme et statistiques descriptives de comparaison inter-lot*

Nous pouvons constater une évolution des paramètres entre les trois lots test. Tout d'abord, lors de la réalisation du second lot, aucune masse des poches filles ne se situe en dehors de l'intervalle de tolérance [95 ; 105%].

Cependant, nous pouvons voir que la distribution des valeurs de masses du lot test 2 et 3 n'est pas optimale car cette dernière ne suit pas une loi normale.

Par comparaison des capabilités des trois lots tests, nous pouvons voir que les dispersions long terme Pp des trois lots sont correctes car supérieures à 1,33. Il est tout de même important de souligner que la dispersion du lot test 2 reste supérieure au lot test 1 et 3.

Le centrage à long terme par rapport à la cible (PpK) semble meilleur en ce qui concerne le lot test 2 mais reste inférieur à 1,33 et donc n'est pas satisfaisant.

De plus, par observation de la Figure 39, nous pouvons dire que la tendance générale est à la diminution des masses nettes en cours du temps. Il existe une différence entre la poche 1 (début de production) et la poche 45 ou 47 (fin de production) de 1,28, 1,10 et 1,22 respectivement pour les lots 1,2 et 3. Cette variation de masse et donc de volume peut s'expliquer par la déformation par écrasement de la tubulure au fil de la production et le non-retour à l'état initial, conduisant à une réduction de son diamètre.

En effet, en absence de changement des paramètres de calibration, la force d'écrasement de la tubulure par le rotor reste constante durant l'intégralité de sa période d'utilisation.

La survenue de non-conformité pour le lot 3 pouvait être anticipée par l'analyse de la carte de contrôle. En effet, un réglage des paramètres de la pompe était nécessaire et visible dès la production du lot 1 et confirmé par la réalisation du lot 2.

Cela constitue un exemple éloquent de l'intérêt de l'application de la MSP comparativement à un raisonnement binaire de type conforme/non conforme.

## 7. Interprétation de l'évolution des Capabilités

### *7.1. Présentation des hypothèses pouvant être avancées pour expliquer les variations de capabilité*

Nous pouvons conclure qu'il n'existe pas de différence significative de dispersion des valeurs entre les lots test 1, 2 et 3.

Globalement nous pouvons noter une évolution positive des paramètres de capabilité entre le lot test 1 et le lot test 2. Les paramètres de capabilités « vraie » Cpk des trois lots sont inférieurs à 1,33 traduisant un mauvais centrage des valeurs des masses autour de la cible.

Cependant, le procédé de production reste quand même à optimiser car le centrage et la dispersion des valeurs ne sont pas optimums.

La connaissance du processus de production acquise par expérience, nous permet d'émettre plusieurs hypothèses qui peuvent expliquer cette évolution :

- **Liées au fonctionnement intrinsèque de la pompe péristaltique**
  - Modifications des paramètres de calibration entre les trois lots expliquant la variation du centrage par rapport à la cible (CpK).
  - Refoulement saccadé variable entre les trois lots pouvant expliquer les variations de volumes obtenues pour les poches filles. Cette saccade de l'écoulement est connue pour ce type de pompe et en constitue un inconvénient majeur.

- Variation intrinsèque de l'équipement au cours du temps, et en particulier de la force d'écrasement du rotor entraînant une variation de volume s'écoulant de la tubulure. (Peu probable)
- Non Répétabilité des volumes injectés dans la poche selon le changement du sens d'utilisation (gauche – droite et droite – gauche) corrigé par l'utilisation d'une tubulure identique de chaque côté du « mors ».

- **Liées à la tubulure d'écoulement**

- Choix initial de la tubulure :

La tubulure proposée par le fournisseur n'est pas adaptée à la production pharmaceutique de préparations injectables stériles car elle ne possède pas d'embout type Lueur Lock permettant la réalisation d'un système clos.

La tubulure utilisée par notre étude possède un diamètre variable entre les extrémités et la section comprise dans la tête de pompe. D'autre part, elle ne dispose pas de double paroi tuyau multicouche (contrairement à la tubulure du fournisseur) permettant une résistance maximale à la compression et aux relâchements répétés.

- Serrage variable des colliers maintenant la tubulure sur le stator et appliquant donc une pression différente.

Le serrage de la tubulure contre le stator se fait à l'aide d'une molette sans indicateur de positionnement (absence de détrompeur). La tubulure peut être donc soumise à des variations de diamètres au cours de la production et d'un lot à l'autre. Ces variations seraient donc à l'origine des variations volumétriques inter-lot et intra-lot.

- Positionnement de la tubulure dans le « mors » variable entre la production des trois lots
- Mauvaise purge de la tubulure

Ces trois derniers points soulevés sont opérateur dépendant et sont donc soumis à des variations non maîtrisables et qu'il convient donc de minimiser.

La sensibilisation des opérateurs, lors de la formation initiale au fonctionnement de la pompe péristaltique, sur ces trois derniers points est essentielle.

### 7.2. Hypothèse d'une extrapolation non linéaire des volumes ?

En effet, nous avons appliqué le concept de MSP de la même façon pour analyser les données obtenues lors de la qualification opérationnelle simplifiée de la pompe péristaltique. La qualification a été effectuée sur 2 jours consécutifs avec 6 répétitions de valeurs.

Les résultats suivants ont été obtenus :

	Volume calibré (mL)	20			100			502,4		
Statistiques descriptives	Jour	J1	J2	Total	J1	J2	Total	J1	J2	Total
	Sens ( <i>Gauche/Droite</i> )	G à D	D à G		G à D	D à G		G à D	D à G	
	Masse moyenne (mL)	20,084	19,69	<b>19,886</b>	99,4	100,58	<b>99,99</b>	499,9	493,04	<b>496,911</b>
	Ecart-type (mL)	0,341	0,699	<b>0,564</b>	0,393	0,816	<b>0,868</b>	3,535	4,66	<b>5,043</b>
	CV (%)	1,70%	3,50%	<b>2,83%</b>	0,40%	0,81%	<b>0,87%</b>	0,70%	0,95%	<b>1,01%</b>
	Exactitude (%)	100,40%	98,44%	<b>99,43%</b>	99,40%	100,60%	<b>99,99%</b>	99,50%	98,14%	<b>98,91%</b>
Capabilité Long terme (masse nette)	Normalité			<b>NON</b>			<b>OUI</b>			<b>OUI</b>
	Pp			<b>0,59</b>			<b>1,86</b>			<b>1,12</b>
	PpK			<b>0,58</b>			<b>1,68</b>			<b>1,05</b>
	Ppm			<b>0,59</b>			<b>1,62</b>			<b>1,10</b>

*Tableau XX : Résultats des volumes obtenus lors de la qualification opérationnelle*

Nous pouvons voir que la performance du procédé est variable selon les volumes d'injection. En effet, le centrage par rapport au volume cible et la dispersion des masses des poches filles de 20 mL sont insatisfaisants, en dépit d'un coefficient de variation et d'une exactitude conformes. La distribution des valeurs gravimétriques ne suit pas une loi Normale.

Il est également important de noter que les capabilités long terme sont très satisfaisantes pour le volume de 100 mL (supérieures à 1,33) mais ne sont pas optimales (comprises entre 1 et 1,33) pour le volume de 502,4 mL.

Les paramètres de calibration sont non-optimisés pour les faibles volumes (< 100 mL) et il convient de recalibrer la pompe pour ces volumes avant la prochaine production en Lot d'Aciclovir 300mg.

### 7.3. Confirmation de l'hypothèse d'extrapolation non-linéaire : préparation d'un lot d'Aciclovir 400 mg

L'hypothèse initiale d'une extrapolation linéaire de la calibration s'avère être incorrecte pour les volumes intermédiaires entre 20 mL et 100 mL. Il convient alors de recalibrer chaque volume qui doit être utilisé dans cet intervalle.

Un lot d'Aciclovir 400 mg a été produit dans les mêmes conditions que précédemment. La répartition de la poche mère d'Aciclovir à [15 mg/mL] est faite via la pompe péristaltique en poches filles de 80 mL.

Les résultats descriptifs, après suppression de la valeur aberrante (test de Grubb) sont les suivants :

Paramètres	Valeurs obtenues
Nombre de valeurs N	34
Moyenne $\mu$ (g)	77,84
Minimum (g)	76,91
Maximum (g)	78,66
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,433
CV (%)	0,56
Exactitude (%)	97,30
$6 * \sigma$	2,598
$\mu - 3 \sigma$	77,94
$\mu + 3 \sigma$	80,54

Tableau XXI : Résultats statistiques descriptifs des contrôles gravimétriques des poches filles d'Aciclovir 400mg

Nous pouvons dire au vu des résultats ci-dessus que le lot d'Aciclovir est conforme avec un CV inférieur à 5% et une exactitude comprise dans l'intervalle [95% ; 105%].

Il est également important de noter que la distribution des valeurs obtenues suit une loi normale selon le test d'Anderson.

Paramètres de Capabilités	Cp	CpK	Cpm
	3,09	2,41	1,36
Inertie du lot	Inertie Max	Inertie réelle	Cpi
	1,0015	0,98	1,021

Tableau XXII : Calcul des paramètres de MSP du lot d'Aciclovir 400mg

L'analyse des paramètres de capacité court-terme nous permet de conclure que la dispersion de l'ensemble des valeurs et le centrage par rapport à la cible est très bon (Cp et CpK >2). Le Cpm bien que proche de 1,33 permet de garantir la fiabilité du processus dans le temps selon les exigences six sigma.

De plus, le rendement de réglage obtenu est de 78% confirmant la stabilité du processus.

Il est également important de relever que l'inertie du lot est très bonne car proche de l'inertie maximale fixée au préalable. Le Cpi est supérieur à 1, confirmant la conformité de l'ensemble du lot en cas de raisonnement par tolérancement inertiel.

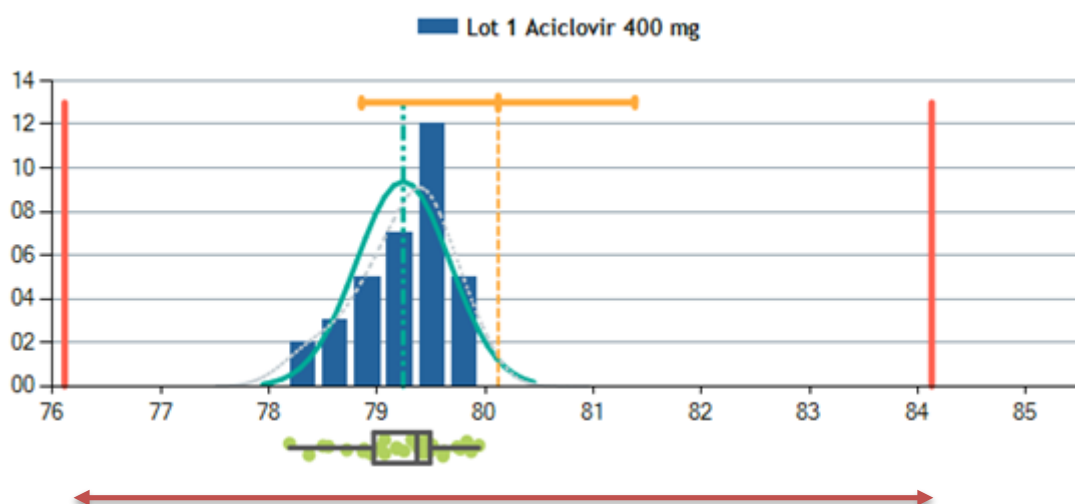


Figure 40 : Calcul des paramètres de MSP du lot d'Aciclovir 400mg

<u>Légende</u>	
	Intervalle de tolérance
	Cible à atteindre
	Tolérancement inertiel
	Répartition des valeurs en boîte à moustache
	Histogramme des valeurs
	Courbe de Gauss
	Courbe des noyaux
	Moyenne des échantillons $\mu$



Dans le cadre du raisonnement par tolérancement inertiel, la moyenne  $\mu$  est incluse dans l'intervalle définit pour l'inertie maximal. Nous pouvons alors conclure que le lot est conforme et que le coût de la « qualité » est idéal.

En conclusion et au vu des résultats précédents, la calibration pour les volumes de 80 mL semble être plus adaptée que celle pour des volumes inférieurs (Ex : 20 mL). L'hypothèse de l'extrapolation linéaire pour des faibles volumes à partir des calibrations des volumes de 20mL, 100mL et 502,4 mL est incorrecte.

## 8. Sécurisation du processus de production

L'introduction dans le procédé de production d'*In Process Controls* (IPC) supplémentaires en amont de la répartition de la poche mère en poche fille est indispensable pour sa maîtrise. Ce contrôle consiste à réaliser une poche test de 100 mL de NaCl 0,9% et d'en vérifier la conformité de son volume avant la mise en production du lot (ci-dessous).

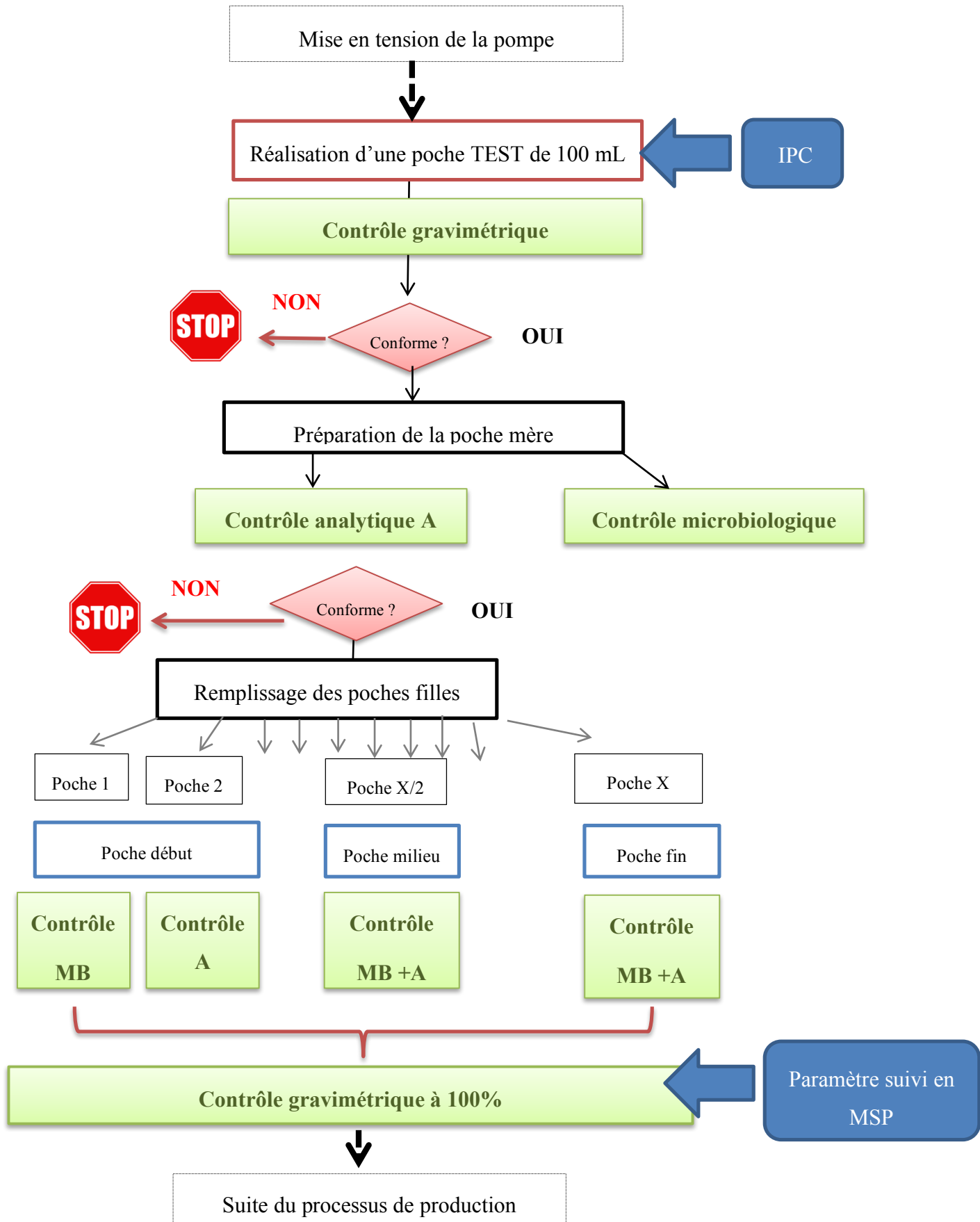


Figure 41 : Schéma du processus de production d'un lot d'Aciclovir via la pompe péristaltique

En conclusion, la recalibration systématique ne semble pas nécessaire pour chaque volume utilisé mais doit faire l'objet d'une surveillance par carte de contrôle permettant ainsi d'éviter la survenue de non-conformité dans le temps. Une recalibration de la pompe péristaltique doit être cependant envisagée pour les volumes inférieurs à 80 mL. De plus, une optimisation de la calibration pour les volumes supérieurs ou égaux à 502,4 mL est également à prévoir.

Dans un but de sécurisation en amont de la production, l'introduction d'un In Process Control (IPC) a été mis en place : production d'une poche Test de 100 mL (Figure 41).

### **III. Application du concept de MSP à un nouvel équipement (pompes péristaltique) de fournisseur différent : Pompe Repeater (BAXA®)**

#### **1. Principe et Fonctionnement**

Le choix d'installer la pompe péristaltique Vantage au sein de notre unité de production de chimiothérapies a été fait en fonction des résultats de l'étude de marché conduite.

Il existe de nombreuses pompes péristaltiques dont les domaines d'utilisation sont variables : industrie pharmaceutique, alimentaires...

Il est important de noter, qu'au sein même de notre centre hospitalier universitaire une autre pompe péristaltique est utilisée dans une unité de production de nutrition parentérale : il s'agit de la pompe BAXA® repeater, incompatible avec l'acide peracétique.

Nous avons donc souhaité appliquer ce même concept à cette autre pompe péristaltique dans des conditions d'utilisation certes différentes.

#### **2. Différences techniques et de modalités d'utilisation**

Dans l'unité de production de nutrition parentérale, les préparateurs utilisent la pompe BAXA® pour remplir des poches vides de solvant afin de réaliser les préparations avec des volumes précis ou fixés en fonction d'impératifs de stabilité physico-chimique ou cliniques.

Il est important de noter que le contexte et les conditions d'utilisations entre les deux sites et les deux pompes sont différentes (Tableau XXIII).

	Pompe Repeater BAXA®	Pompe VERDERFLEX® (Vantage)
<b>Type utilisation</b>	Quotidienne	Selon le jour de campagne de production de lot
<b>Type de production</b>	Remplissage de poches vides avec du solvant NaCl 0,9%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remplissage de poches vides de solvant NaCl 0,9%</li> <li>- Volume de reconstitution des flacons de spécialités non prêts à l'emploi.</li> <li>- Répartition volumétrique de poches filles à partir d'une poche mère.</li> </ul>
<b>Fréquence de calibration</b>	Quotidienne	<i>A déterminer</i>
<b>IPC</b>	En début de la journée de production	Poche test de 100 mL avant le lancement de la production en lot
<b>Volume de remplissage/répartition utilisé</b>	Variables selon la préparation magistrale produite.	Volume de répartition constant pour un lot de préparation hospitalière.

*Tableau XXIII* : Comparatif entre les deux pompes : Pompe Repeater BAXA® et VERDER®

En effet, dans le cas de la pompe Repeater, chaque jour et avant la fabrication, les PPH calibrent la pompe péristaltique en remplissant une poche vide de 200 mL de NaCl 0,9% et en réalisant un contrôle gravimétrique à l'aide d'une balance régulièrement qualifiée. En fonction de l'écart de masse entre la valeur obtenue et la valeur cible, les PPH ajustent le volume de calibration : une tolérance de +/- 5% est acceptée.

Devant la complexité d'interprétation des volumes variables sur la période de recueil, une analyse par raisonnement en exactitude par rapport à la valeur cible a été conduite.

### 3. Méthodologie : raisonnement en écart par rapport à la cible

#### 3.1. Analyse statistique descriptive des écarts de masses par rapport à la cible

Un recueil exhaustif de l'ensemble des masses obtenues sur une période de 15 jours a été effectué par les PPH. Chaque calibration quotidienne a également été prise en compte, et notée comme un réglage « opérateurs ».

La qualification de la balance utilisée pour l'étude était conforme sur la période de recueil.

Paramètres	Valeurs obtenues
Nombre de valeurs N	74
Moyenne $\mu$ (g)	100,260
Minimum (g)	98,25
Maximum (g)	103,10
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,952
CV (%)	0,95
$6 * \sigma$	5,72
$\mu - 3 \sigma$	94,548
$\mu + 3 \sigma$	105,972

Tableau XXIV : Résultats statistiques descriptives des contrôles gravimétriques des poches de NaCl 0,9%

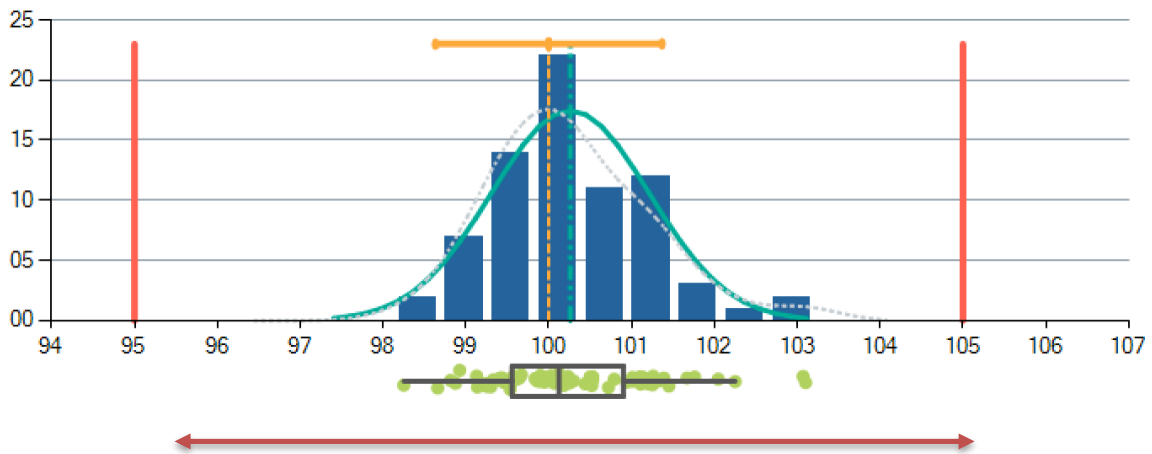
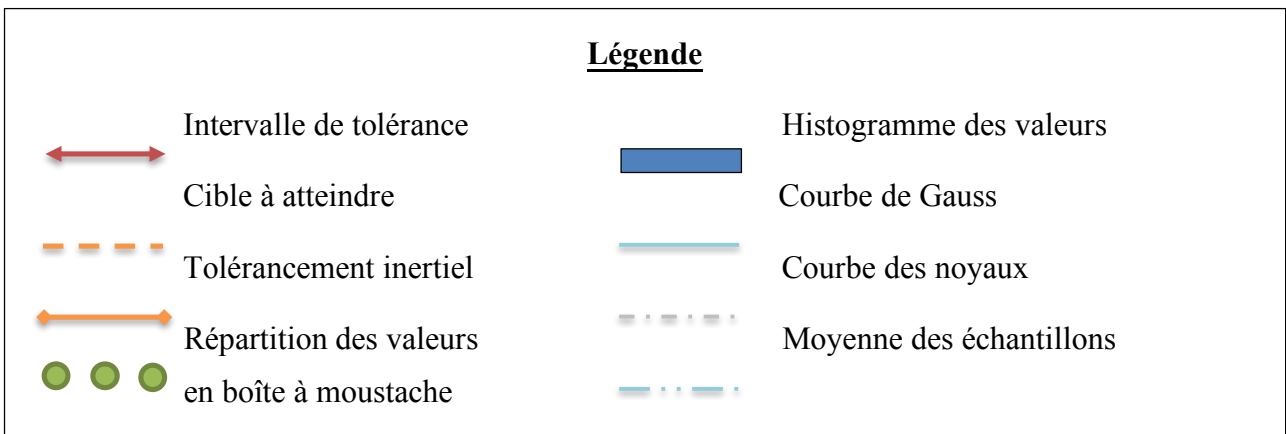


Figure 42 : Analyse statistique de l'écart de masse par rapport la cible pour la pompe BAXA®



L'histogramme de la répartition des écarts de masses des poches de NaCl 0,9% permet de visualiser une répartition symétrique de ces derniers par rapport à la cible (équivalent à 100%). L'hypothèse de la normalité de la distribution semble être valide : cependant, le test statistique de vérification de la normalité doit être effectué.

### 3.2. Analyses des paramètres de MSP

Les résultats des paramètres de capacité sont obtenus à partir des Équations 2, 3 et 4.

Paramètres de Capabilités	<b>Pp</b>	<b>PpK</b>	<b>Ppm</b>
	1,75	1,74	1,68
Inertie du lot	<b>Inertie Max</b>	<b>Inertie réelle</b>	<b>Cpi</b>
	1,0015	0,9874	0,98

*Tableau XXV : Paramètres de calcul en MSP*

La capacité intrinsèque long-terme est bonne ( $Pp > 1,33$ ) et traduit une bonne dispersion de l'ensemble des valeurs gravimétriques. Le centrage du processus par rapport à la cible ( $CpK$ ) est satisfaisant. En conclusion, nous pouvons dire que la capacité globale ( $Ppm$ ) est correcte ( $> 1,33$ ) et est à l'origine d'un coût de qualité « idéal ». Nous pouvons dire que le procédé de production est fiable dans le temps. Le niveau de qualité est optimal et est de type six sigma.

La normalité de la distribution des valeurs obtenues est démontrée selon le test d'Anderson.

Le rapport entre la performance demandée et réelle du processus est correct. L'inertie des valeurs est très bonne ce qui traduit un coût idéal de préparation selon la fonction de perte de Taguchi. La moyenne des valeurs se situe dans l'intervalle de tolérancement inertiel et traduisent la conformité du lot.

#### 4. Conclusion générale de l'étude complémentaire

Nous pouvons conclure que les paramètres de capabilités et l'inertie de la « série » de poches tests produites de NaCl 0,9% sont très satisfaisants en prenant en compte les réglages effectués quotidiennement. Nous pouvons voir que la calibration quotidienne de la pompe est essentielle devant le changement systématique de tubulure avant le début de la production.

Les utilisations sont différentes entre les deux pompes péristaltiques étudiées : Repeater de chez BAXA<sup>®</sup> et Vantage 3000 VERDER<sup>®</sup> (Tableau XXIII). Nous ne pouvons donc pas comparer *stricto sensu* les capabilités long terme entre ces deux équipements. En revanche dans leurs utilisations respectives et par expérience, nous pouvons dire d'une part, que la calibration avec la pompe de chez BAXA<sup>®</sup> est plus aisée et que d'autre part, les performances à long terme (fiabilité et stabilité) semblent meilleures par rapport à la pompe VERDER<sup>®</sup>.

	Pompe Vantage 3000 de chez VERDERFLEX®	Pompe Repeater de chez BAXA®																																																																																		
Principe des Essais réalisés	3 lots Tests d'Aciclovir 300 mg (60 mL) ont été produits par répartition à partir d'une poche mère à 15mg/mL. 45-47 poches filles ont ainsi été obtenues. La répartition de la distribution des contrôles gravimétriques est la suivante :	Un recueil des contrôles gravimétriques des poches produites en NaCl 0,9% a été fait sur 2 semaines mimant l'utilisation courante de la pompe. Un raisonnement statistique en écart par rapport à la cible a été mené.																																																																																		
Observation graphique des résultats :	<p>Histogramme des masses des poches filles obtenues pour les 3 lots</p>	<p>Histogramme des écarts de masses obtenues par rapport à la cible</p>																																																																																		
Résultats Statistiques	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>Valeurs obtenues (Lot 1)</th> <th>Valeurs obtenues (Lot 2)</th> <th>Valeurs obtenues (Lot 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de valeurs N</td> <td>45</td> <td>47</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Moyenne <math>\mu</math> (g)</td> <td>57,644</td> <td>61,639</td> <td>62,352</td> </tr> <tr> <td>Minimum (mL)</td> <td>56,59</td> <td>60,85</td> <td>61,53</td> </tr> <tr> <td>Maximum (mL)</td> <td>58,97</td> <td>62,39</td> <td>64,87</td> </tr> <tr> <td>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</td> <td>0,546</td> <td>0,432</td> <td>0,645</td> </tr> <tr> <td>CV (%)</td> <td>0,95</td> <td>0,71</td> <td>1,03</td> </tr> <tr> <td>Exactitude (%)</td> <td>95,9</td> <td>102,47</td> <td>103,8</td> </tr> <tr> <td><math>6 * \sigma</math></td> <td>3,277</td> <td>2,591</td> <td>3,870</td> </tr> <tr> <td><math>\mu - 3 \sigma</math></td> <td>56,006</td> <td>60,343</td> <td>60,417</td> </tr> <tr> <td><math>\mu + 3 \sigma</math></td> <td>59,283</td> <td>62,935</td> <td>64,287</td> </tr> <tr> <td>Pp</td> <td>1,86</td> <td>2,28</td> <td>1,55</td> </tr> <tr> <td>PpK</td> <td>0,37</td> <td>1,15</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>Ppm</td> <td>0,41</td> <td>0,65</td> <td>0,43</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Le nombre de préparations hors tolérance est de <b>13,3% pour le lot 1</b> et <b>10,6% pour le lot 3</b>.</p>	Paramètres	Valeurs obtenues (Lot 1)	Valeurs obtenues (Lot 2)	Valeurs obtenues (Lot 3)	Nombre de valeurs N	45	47	45	Moyenne $\mu$ (g)	57,644	61,639	62,352	Minimum (mL)	56,59	60,85	61,53	Maximum (mL)	58,97	62,39	64,87	Ecart-type ( $\sigma$ )	0,546	0,432	0,645	CV (%)	0,95	0,71	1,03	Exactitude (%)	95,9	102,47	103,8	$6 * \sigma$	3,277	2,591	3,870	$\mu - 3 \sigma$	56,006	60,343	60,417	$\mu + 3 \sigma$	59,283	62,935	64,287	Pp	1,86	2,28	1,55	PpK	0,37	1,15	0,38	Ppm	0,41	0,65	0,43	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>Valeurs obtenues</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre de valeurs N</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td>Moyenne <math>\mu</math> (g)</td> <td>100,260</td> </tr> <tr> <td>Minimum (g)</td> <td>98,25</td> </tr> <tr> <td>Maximum (g)</td> <td>103,10</td> </tr> <tr> <td>Ecart-type (<math>\sigma</math>)</td> <td>0,952</td> </tr> <tr> <td>CV (%)</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <td><math>6 * \sigma</math></td> <td>5,712</td> </tr> <tr> <td><math>\mu - 3 \sigma</math></td> <td>94,548</td> </tr> <tr> <td><math>\mu + 3 \sigma</math></td> <td>105,972</td> </tr> <tr> <td>Pp</td> <td>1,75</td> </tr> <tr> <td>PpK</td> <td>1,74</td> </tr> <tr> <td>Ppm</td> <td>1,68</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ <b>L'ensemble des poches</b> produites sont conformes aux spécifications.</p>	Paramètres	Valeurs obtenues	Nombre de valeurs N	74	Moyenne $\mu$ (g)	100,260	Minimum (g)	98,25	Maximum (g)	103,10	Ecart-type ( $\sigma$ )	0,952	CV (%)	0,95	$6 * \sigma$	5,712	$\mu - 3 \sigma$	94,548	$\mu + 3 \sigma$	105,972	Pp	1,75	PpK	1,74	Ppm	1,68
Paramètres	Valeurs obtenues (Lot 1)	Valeurs obtenues (Lot 2)	Valeurs obtenues (Lot 3)																																																																																	
Nombre de valeurs N	45	47	45																																																																																	
Moyenne $\mu$ (g)	57,644	61,639	62,352																																																																																	
Minimum (mL)	56,59	60,85	61,53																																																																																	
Maximum (mL)	58,97	62,39	64,87																																																																																	
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,546	0,432	0,645																																																																																	
CV (%)	0,95	0,71	1,03																																																																																	
Exactitude (%)	95,9	102,47	103,8																																																																																	
$6 * \sigma$	3,277	2,591	3,870																																																																																	
$\mu - 3 \sigma$	56,006	60,343	60,417																																																																																	
$\mu + 3 \sigma$	59,283	62,935	64,287																																																																																	
Pp	1,86	2,28	1,55																																																																																	
PpK	0,37	1,15	0,38																																																																																	
Ppm	0,41	0,65	0,43																																																																																	
Paramètres	Valeurs obtenues																																																																																			
Nombre de valeurs N	74																																																																																			
Moyenne $\mu$ (g)	100,260																																																																																			
Minimum (g)	98,25																																																																																			
Maximum (g)	103,10																																																																																			
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,952																																																																																			
CV (%)	0,95																																																																																			
$6 * \sigma$	5,712																																																																																			
$\mu - 3 \sigma$	94,548																																																																																			
$\mu + 3 \sigma$	105,972																																																																																			
Pp	1,75																																																																																			
PpK	1,74																																																																																			
Ppm	1,68																																																																																			
Conclusion	Au vu des résultats précédents, nous pouvons dire que la distribution des masses pour les lots 2 et 3 n'est pas normale. <b>Le centrage par rapport à la cible n'est pas satisfaisant. Il en est de même pour la dispersion.</b> Nous pouvons noter une déviation dans le temps de la calibration (lot 3) ; <b>Le procédé de production n'est pas fiable.</b>	La distribution des masses obéit à une loi normale. <b>Le centrage par rapport à la cible est et la dispersion sont très satisfaisants</b> (Pp et Ppk > 1,33).																																																																																		

Tableau XXVI : Analyse comparative des résultats gravimétriques obtenus lors de l'utilisation des 2 pompes de fournisseurs différents



## PARTIE 3 :

### Travaux personnels :

**Application pratique de la MSP  
au procédé de production semi-  
automatisée des préparations de  
nutritions parentérales à l'aide d'un  
automate.**

La production des poches de nutrition parentérale pédiatriques est assurée à l'aide d'un automate de fabrication (BAXTER EM 2400). Un contrôle libérateur des poches produites est effectué de manière systématique (IPC) par mesure gravimétrique. Quatre contrôles microbiologiques sont effectués lors du processus de production quotidien : des poches TEST (pharmaNutri) sont alors produites à l'aide de formules établies qui encadrent et jalonnent ainsi la production : début, milieu (x2) et fin.

Un delta de 5% entre la masse théorique de la poche de nutrition parentérale et la masse réelle est accepté et permet ainsi la libération de la préparation avant le contrôle physico-chimique.

Il est important de noter que devant la grande variabilité des volumes à analyser, le choix de la caractéristique de pilotage [23] réside dans l'étude de la variation par rapport à la cible de l'exactitude des masses obtenues. L'intervalle de tolérance défini est [95 ; 105] % avec une cible à 100%.

Un recueil gravimétrique *a posteriori* de la masse des 701 poches produites sur le mois de Juin 2018, a conduit à une analyse après réalisation d'une carte de contrôle aux valeurs individuelles. Une calibration quotidienne de la balance de l'automate permettant le contrôle gravimétrique libérateur est effectuée.

## I. Analyse statistique descriptive des contrôles gravimétriques pour les poches de nutrition produites par l'Automate BAXA®

### 1. Résultats généraux

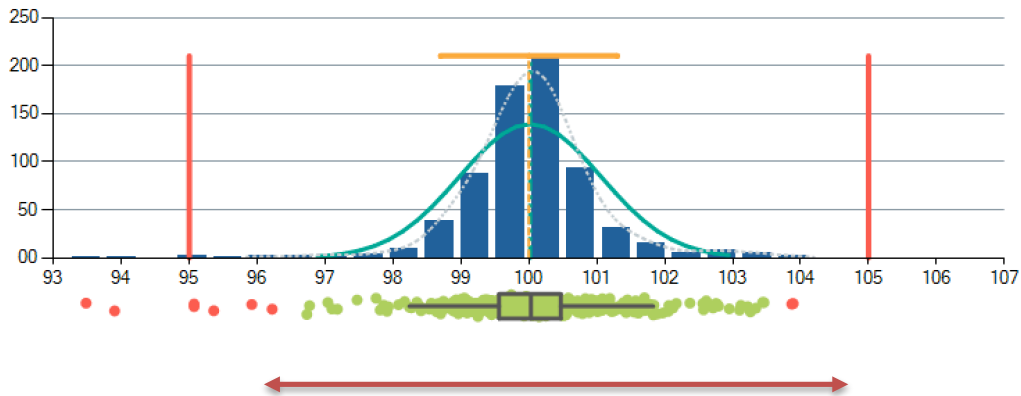
Paramètres	Valeurs obtenues
Nombre de valeurs N	701
Moyenne $\mu$ (%)	100,02
Minimum (%)	93,48
Maximum (%)	103,89
Ecart-type ( $\sigma$ )	1,044
CV (%)	1,04
$6 * \sigma$	6,26
$\mu - 3 \sigma$	96,88
$\mu + 3 \sigma$	103,15

*Tableau XXVII : Statistiques descriptives des variations par rapport à la cible des contrôles gravimétriques des poches de nutrition parentérale produites sur un mois*

La qualification de la balance utilisée pour l'étude était conforme sur la période de recueil. La capabilité du moyen de mesure est jugée satisfaisante.

## 2. Représentation graphique de la répartition des masses

L'ensemble des résultats obtenus figure dans l'histogramme ci-dessous.



*Figure 43 : Représentation graphique de la distribution des écarts par rapport à la cible*

<b>Légende</b>			
	Intervalle de tolérance		Histogramme des valeurs
	Cible à atteindre		Courbe de Gauss
	Tolérancement inertiel		Courbe des noyaux
	Répartition des valeurs en boîte à moustache		Moyenne des échantillons $\mu$
	Valeurs détectées comme « aberrantes »		

La réalisation du test statistique d'Anderson nous permet de conclure que la distribution des valeurs gravimétriques des poches de nutrition parentérales ne suit pas une loi normale. Par conséquent, nous ne pouvons pas faire le lien entre le pourcentage de préparation hors tolérance et la performance du processus (PpK).

Nous pouvons également voir la présence des valeurs dites « aberrantes » au nombre de sept dont deux se trouvent en dehors de l'intervalle de tolérance et pollue donc la distribution. Dans notre cas, les causes de ces valeurs aberrantes n'étant pas identifiées, ces dernières ne sont pas éliminées lors de l'analyse statistique.

### 2.1. Autres paramètres : nombre de préparations hors tolérance, Rr et Rs

Le nombre de préparations non-conformes s'élève à 2 pour l'ensemble des poches produites sur le mois de juin soit 0,28%.

Le rendement de stabilité (Rs%) et de Réglage (Rr%) s'élèvent respectivement à 81% et 100% traduisant une stabilité et une performance satisfaisante du procédé de production dans le temps.

Cependant, si nous raisonnons en termes de production quotidienne, il existe des variations du rendement de stabilité (Rs) au fil du temps identifiées par des cercles rouges sur la Figure 44, traduisant l'existence de causes spéciales.

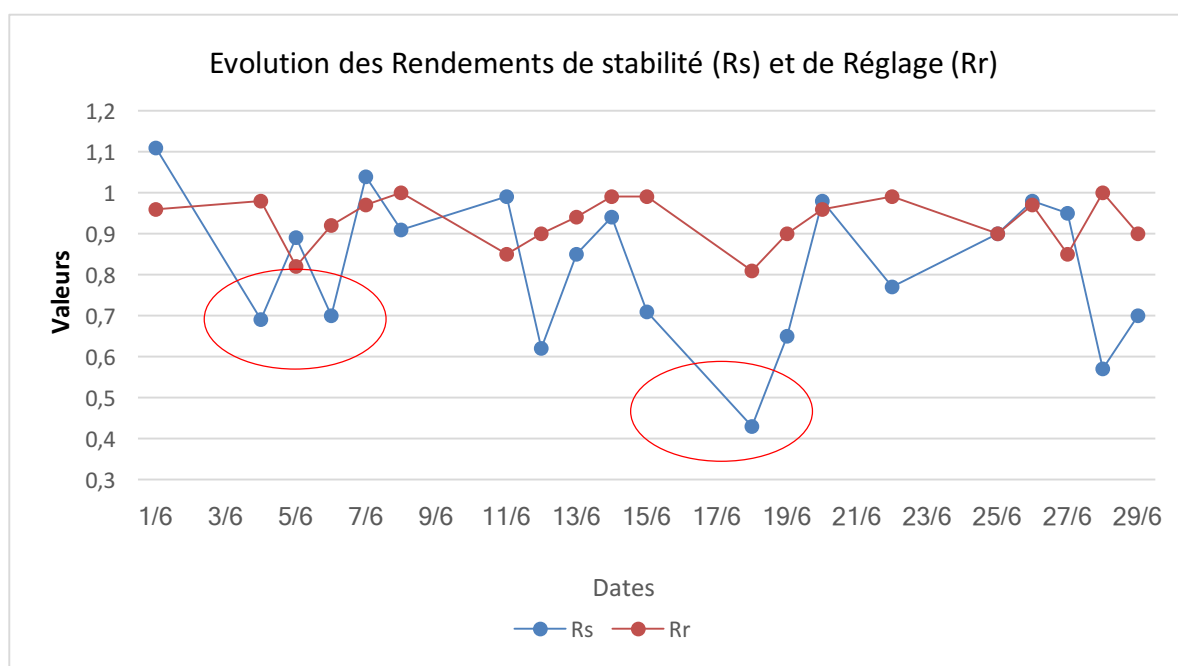


Figure 44 : Représentation graphique de l'évolution des rendements de stabilité (Rs) et rendements de réglage (Rr)

## 2.2 Analyse de la normalité de la variable

Nous pouvons voir graphiquement que la distribution des valeurs n'obéit pas à une loi normale. Le test statistique d'Anderson rejette l'hypothèse de la normalité de la variable.

Par conséquent, nous avons pris la décision de calculer les capacités avec les mêmes formules que dans les processus gaussiens.

Pour rappel, dans cette situation, la corrélation entre le PpK et l'estimation du pourcentage hors tolérance n'est plus valable, mais il subsiste la relation avec la qualité du produit, qui est la plus importante. [23]

## II. Etudes des paramètres de la MSP du procédé de production

Pour rappel, la capacité court-terme se définit sur une période courte de production (journalière) et le long terme, une durée plus longue de production (mensuelle). La capacité long-terme traduit la performance du processus dans le temps.

### 1. Suivi mensuel du procédé de production : Capacité Long terme

L'analyse des capacités long terme a permis d'obtenir les résultats suivants :

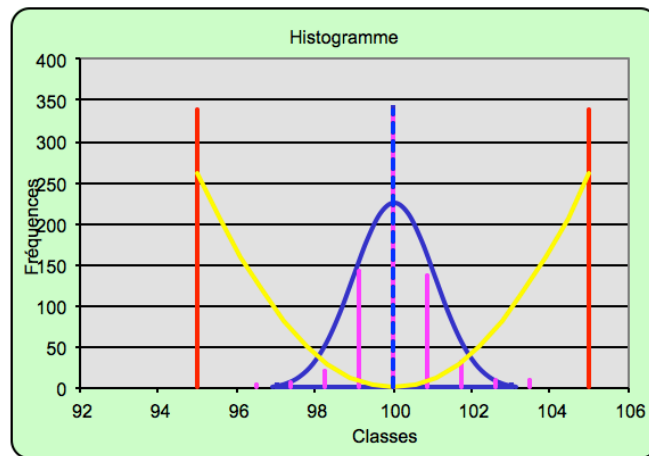
Paramètres de Capabilités	<b>Pp</b>	<b>PpK</b>	<b>Ppm</b>
	1,6	1,59	1,6
Inertie du lot	<b>Inertie Max</b>	<b>Inertie réelle</b>	<b>Cpi</b>
	1,0016	1,0436	0,96

*Tableau XXVIII : Paramètres de calcul en MSP*

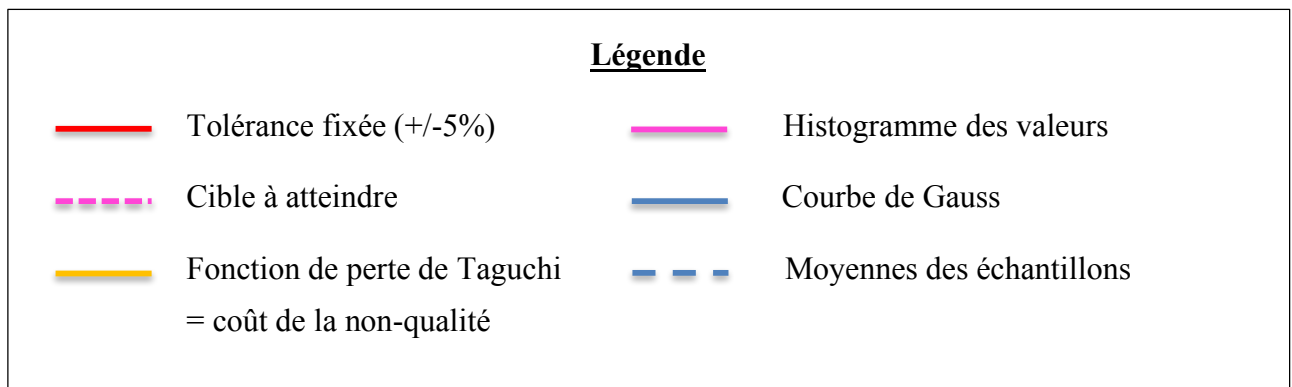
Nous pouvons voir que les capacités long terme (Pp, PpK et Ppm) sont satisfaisantes car elles sont supérieures à 1,33. La dispersion des valeurs et leur centrage par rapport à la cible

sont bons selon le Tableau IX. Le processus de production semble être performant et stable dans le temps.

Selon le raisonnement de Taguchi, nous pouvons voir que le coût de la non-qualité est maîtrisé. En effet, la majorité des valeurs se situe au-dessus de la courbe jaune. Un indicateur Cpi proche de 1 permet de réaliser le meilleur compromis entre la qualité des produits et le coût de la production.



*Figure 45 : Représentation graphique de la distribution des valeurs gravimétriques*



## 2. Suivi quotidien du procédé de production : Capabilité Court terme

### 2.1. Analyses des capabilités court terme

Une analyse journalière peut être effectuée permettant le suivi quotidien du processus. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Nous pouvons remarquer une chute des capacités à trois reprises sur le mois de juin. Les trois paramètres de capacité sont inférieurs à 1,33 traduisant l'existence d'une cause spéciale nécessitant un réglage par l'opérateur.

Date	Normalité selon le test d'Andersson	Nombre de valeurs	Cp	CpK	Cpm
01/06/2018	Oui	28	2,66	2,55	2,52
04/06/2018	Oui	21	1,99	1,96	1,98
05/06/2018	Non	28	0,63	0,52	0,6
06/06/2018	Oui	27	2,87	2,63	2,32
07/06/2018	Non	51	1,07	1,04	1,07
08/06/2018	Oui	44	1,81	1,81	1,81
11/06/2018	Non	23	2,63	2,25	1,73
12/06/2018	Oui	24	2,6	2,35	2,08
13/06/2018	Non	20	1,64	1,54	1,58
14/06/2018	Oui	43	3,27	3,23	3,25
15/06/2018	Oui	39	2,96	2,93	2,95
18/06/2018	Non	27	1,17	0,94	0,97
19/06/2018	Oui	25	1,71	1,55	1,53
20/06/2018	Oui	48	3,14	3	2,89
22/06/2018	Non	68	2,45	2,42	2,44
25/06/2018	Oui	26	2,96	2,66	2,22
26/06/2018	Oui	24	4,07	3,93	3,78
27/06/2018	Oui	24	2,18	1,86	1,58
28/06/2018	Oui	50	4,7	4,69	4,7
29/06/2018	Oui	61	1,71	1,54	1,53

*Tableau XXIX : Calcul des capacités court-terme journalière avec la mention de la normalité de la distribution ou non*

Par une analyse *a posteriori*, les opérateurs ont relaté lors de la production de ces 3 jours la présence d'une alarme sur l'automate indiquant une « occlusion » de la tubulure à plusieurs reprises dans le procédé de production.

La mise en place de carte de contrôle en temps réel peut s'avérer être utile pour surveiller le déroulement du processus de production et anticiper la survenue d'occlusion potentielle, obligeant le PPH à refabriquer la poche non-conforme.

## 2.2. Interprétation de l'évolution des capacités court terme dans le temps

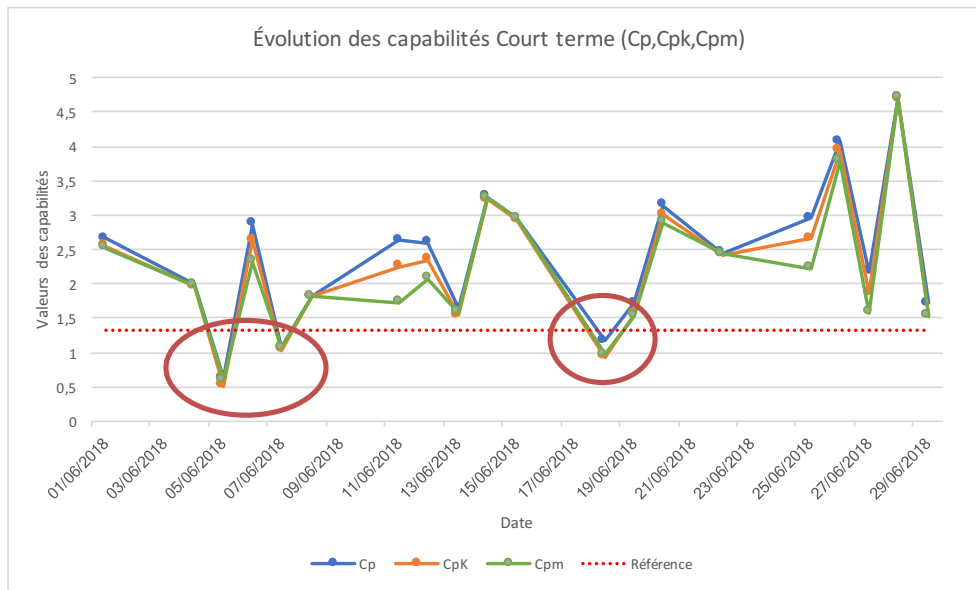


Figure 46 : Représentation graphique de l'évolution des capacités court terme

Une capacité de 1,33 est la référence permettant de conclure quant à la performance et la stabilité du processus de production. Les cercles rouges présents sur la figure indiquent les jours de production où la capacité est moyenne ( $< 1,33$ ).

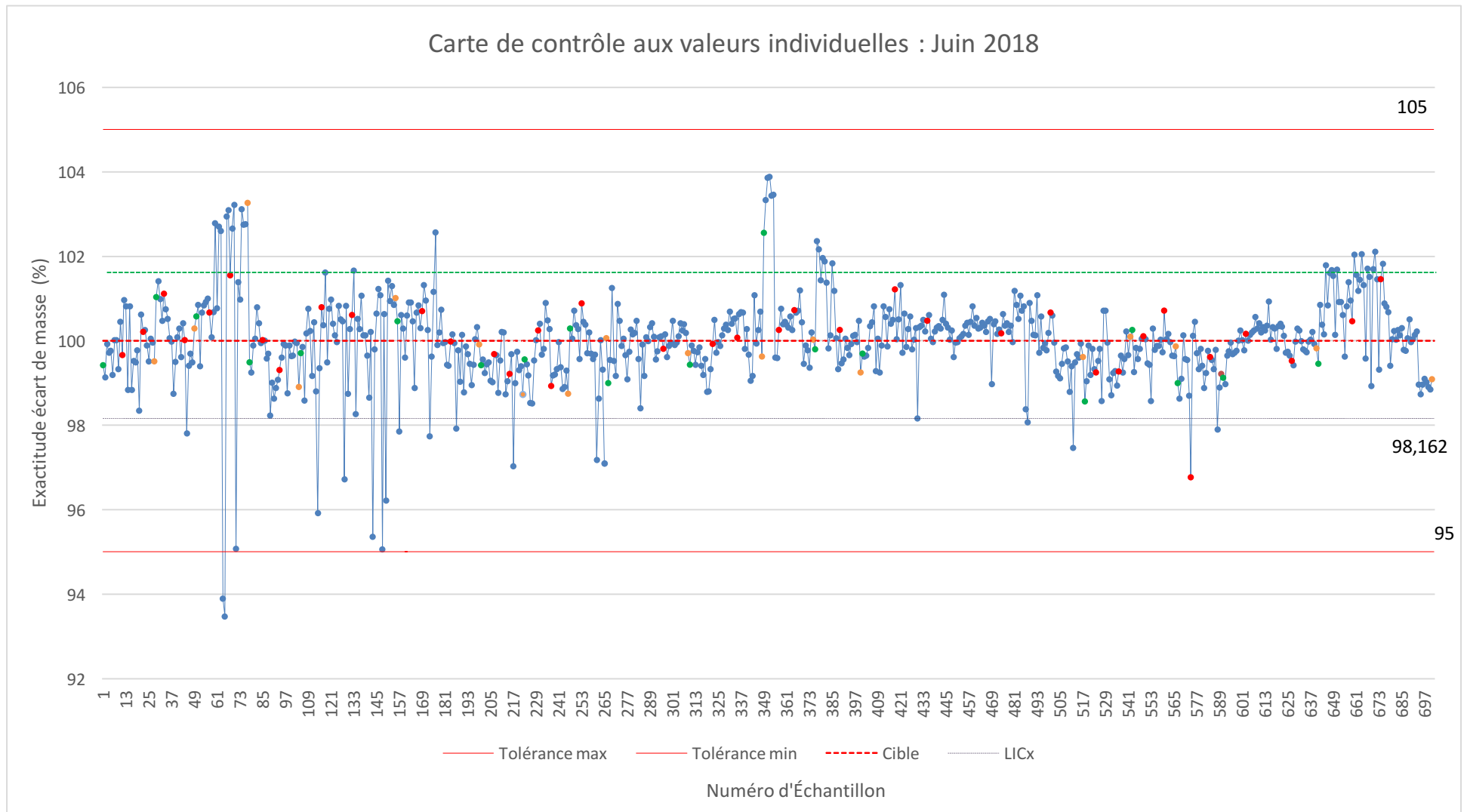
### III. Suivi du procédé via la carte de contrôle aux valeurs individuelles

Nous avons vu dans les études précédentes l'existence des cartes de contrôle aux étendues glissantes et à moyenne mobile (EWMA) que nous n'aborderons pas dans cette étude du fait de la complexité d'application pratique.

1. Etude *a posteriori* de la carte de contrôle de l'ensemble des valeurs individuelles

L'établissement des limites de contrôle (LICx et LSCx) a été effectué par l'utilisation de l'Équation 13.





*Figure 47 : Carte de contrôle aux valeurs individuelles des masses de poches de Nutrition Parentérale*

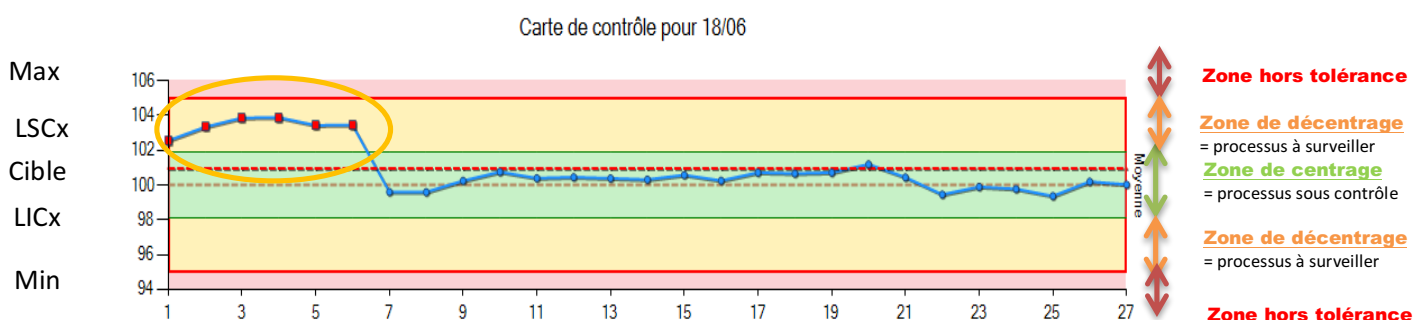
*Les points verts, rouges et oranges correspondent respectivement à la production de la 1<sup>ière</sup> poche, des poches intermédiaires et de la dernière poche, destinées à la réalisation des contrôles microbiologiques.*

Nous pouvons conclure lors d'une première observation graphique que le critère de pilotage (ie les masses) varie peu dans le temps autour de la valeur cible (Exactitude de 100%), confirmant sa stabilité.

Cependant, lors d'une analyse plus fine, nous pouvons observer l'existence de cause spéciale à l'origine de dérèglement du processus, et ayant abouti à la production de poches non-conformes au niveau gravimétrique. En effet, la carte de contrôle obtenue nous permet de mettre en évidence des variations importantes autour de la 60<sup>ième</sup> poche du mois de Juin (05/06/2018), 130<sup>ième</sup> poche (07/06/2018) et 350<sup>ième</sup> poche (18/06/2018).

Il est important de noter que les PPH ont relaté une « occlusion » de la tubulure de la pompe ou la présence de bulles lors de problèmes mécaniques, expliquant les variations importantes de masses donc de volumes. Par la réalisation de la carte de contrôle aux valeurs individuelles, nous aurions pu anticiper les non-conformités par action sur le processus directement.

En effet, le détail de la carte de contrôle du 18 juin montre la présence de 6 points consécutifs dans la zone de surveillance (cercle jaune) du processus nécessitant selon les règles de pilotage établies, une intervention humaine sur la pompe péristaltique (vérification de la connexion et re-branchement des flacons, rinçage de la tubulure avec du liquide universel, ...). Ces interventions de décision conjointe PPH/Pharmacien en amont sont utiles dans la prévention des non-conformités.



*Figure 48 : Détails de la carte de contrôle aux valeurs individuelles pour le 18 juin 2018*

*La question que nous pouvons nous poser est « Est-ce que le recueil des masses des poches tests produites (début, milieu et fin de production) est représentatif de la performance de la production quotidienne et suffit donc à son suivi ? Nous allons répondre à cette question dans le paragraphe suivant.*

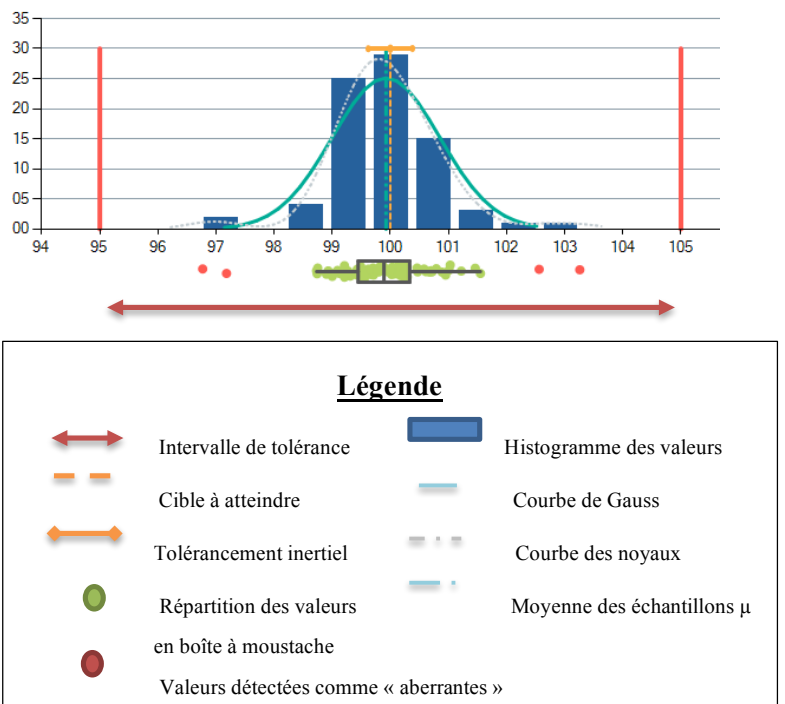
2. Intérêt et faisabilité du suivi du processus de production par l'analyse de l'exactitude des masses des échantillons (poches « tests » quotidiennes PharmaNutri)

2.1. Résultats statistiques généraux

Un contrôle gravimétrique de la totalité des poches produites est effectué en temps réel et permet de suivre le processus de production et le contrôle libératoire des préparations. Cependant, du fait d'une part, de l'absence de logiciel de MSP adapté et d'autre part de l'impossibilité d'extraction des données en temps réel à partir de l'automate, la mise en place d'une carte de contrôle exhaustive de l'ensemble des valeurs individuelles est complexe. Pour cela, le plan de prélèvement des échantillons de notre « population » se calque sur celui des contrôles microbiologiques *in process* : début, milieu et fin de production.

Les résultats statistiques et les capacités des échantillons sont récapitulés dans la figure ci-dessous.

Paramètres	Valeurs obtenues
Nombre de valeurs N	80
Moyenne $\mu$ (%)	99,92
Minimum (%)	96,77
Maximum (%)	103,26
Ecart-type ( $\sigma$ )	0,92
CV (%)	0,93
$6 * \sigma$	5,57
$\mu - 3 \sigma$	97,16
$\mu + 3 \sigma$	102,68
Pp	2,08
PpK	1,77
Ppm	1,08

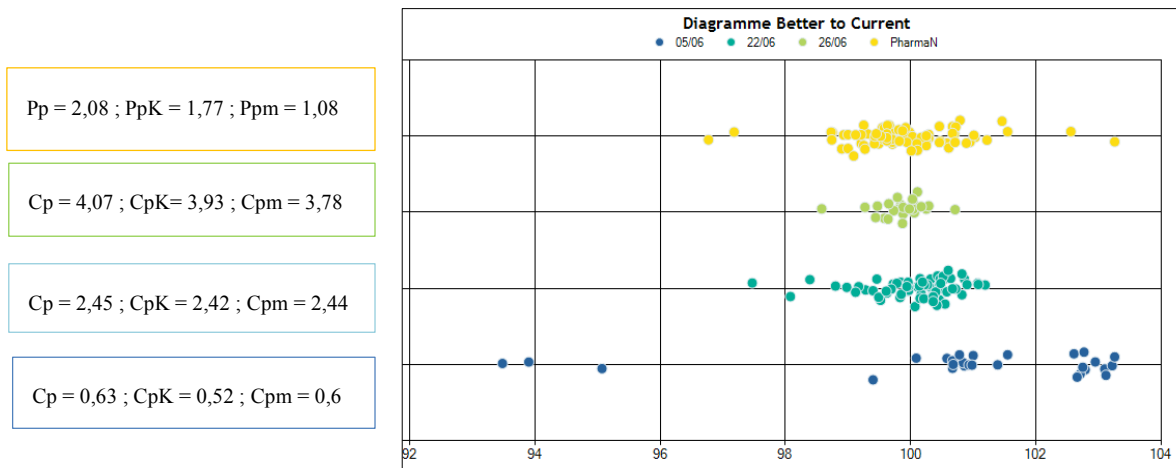


Nb : La distribution des exactitudes des masses ne suit pas une loi normale.

Figure 49 : Statistiques descriptives des échantillons (PharmaNutri) et calcul des capacités Long terme

Nous pouvons voir que les paramètres obtenues (moyenne, écart-type) sont corrélables avec ceux obtenus précédemment. Les conclusions sur la performance Long terme sont identiques : le centrage et la dispersion sont satisfaisants même si la stabilité dans le temps semble médiocre ( $C_{pm} < 1,33$ ).

L'inertie du lot est très satisfaisante : la moyenne des échantillons est bien incluse dans l'intervalle de tolérance inertiel fixé.



*Figure 50 : Diagramme de répartition des valeurs autour de la cible et paramètres de capacités associées*

Le diagramme (Figure 50) permet de visualiser rapidement la répartition des valeurs autour de la cible (exactitude) et ainsi de mieux interpréter les paramètres de la MSP.

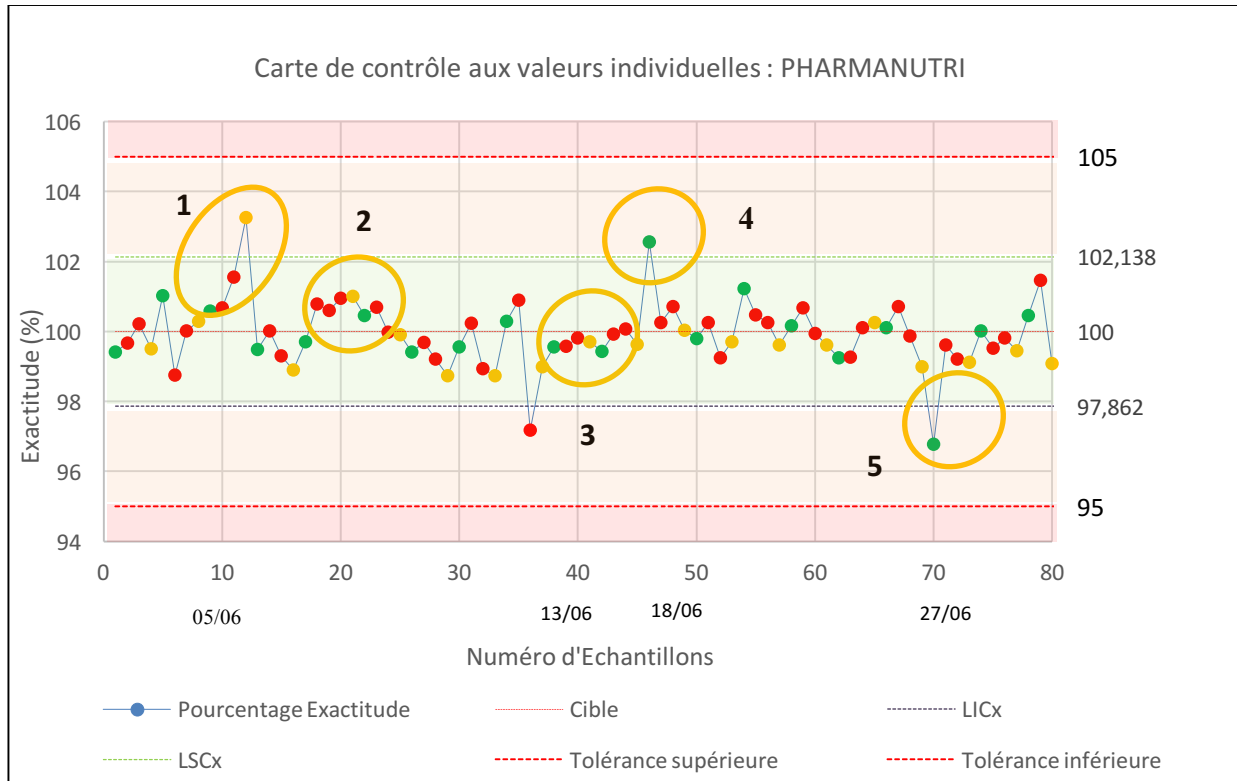
En effet, nous pouvons noter que pour les Capabilités court terme du 5 juin 2018, la dispersion et le centrage des valeurs autour de la cible sont très mauvais. En revanche, lors de la journée du 26 juin, les 2 paramètres précédents sont excellents traduisant une très bonne performance du processus de production.

Pour la journée du 22 juin, les chiffres du paramètre de dispersion ( $C_p$ ) et du centrage ( $C_{pK}$ ) sont très satisfaisants mais restent inférieures à ceux obtenus ultérieurement (26 juin).

En conclusion, nous pouvons estimer que la répartition des valeurs pour les PharmaNutri est bien représentative des différents cas de figure possible : le suivi de la valeur de l'exactitude des masses est un bon reflet de la production journalière.

Le simple suivi de ce paramètre permet de simplifier la mise en place de cartes de contrôle et rendre ainsi accessible rapidement à des données importantes dans le suivi des processus.

## 2.2 Carte de contrôle aux valeurs individuelles



*Figure 51 : Carte de contrôle aux valeurs individuelles selon les échantillons PHARMANutri*

*Pour rappel, les points verts représentent l'exactitude de la première poche produite au cours de la journée, les rouges sont eux représentatifs du milieu de production et les oranges, de la dernière préparation réalisée.*

Il est important de noter que chaque point vert correspond à une étape de « réglage » préalable dans la mesure où l'ensemble du montage de la tubulure et la calibration sont effectués quotidiennement.

Selon les règles de pilotage énoncées précédemment, plusieurs déviations sont visibles et devrait nécessiter une intervention sur le processus :

- Cercle n° 1 : coexistence de **4 valeurs consécutives croissantes du même côté de la cible** dont une se situe à l'extérieure de l'intervalle de limite naturelle du procédé [LICx ; LSCx].

- Cercle n° 2 et 3 : succession de **6 valeurs du même côté de la cible**.
- Cercle n° 4 et 5 : présence de valeurs initiales (début de production) en dehors de l'intervalle de limite naturelle du procédé [LICx ; LSCx].

Les variations observées (cercle 1 et 4) sont à corréliser avec les mauvaises capacités obtenues par la survenue d'occlusion de la tubulure au cours de procédé de production. Une intervention (rinçage de la tubulure...) aurait permis d'éviter la fabrication de préparations non-conforme (Figure 47) dès la détection de la déviation de l'exactitude du 3<sup>ème</sup> PharmaNutri sur la carte de contrôle.

De plus, il est important de noter pour le 18 juin que l'apparition de la déviation est présente dès la 1<sup>ère</sup> poche produite (1<sup>er</sup> PharmaNutri), ce qui relate sans doute une anomalie sur le montage (bulle d'air, mauvaise purge...). La présence de la valeur dans la zone à surveiller doit alerter le PPH et l'amener à être plus vigilant par la suite.

Par l'analyse conjointe de la Figure 51 et du Tableau XXIX, nous pouvons dire que les déviations observées (cercle jaune) découlent d'une chute de capacité par rapport à la production de la veille.

### *2.3. Proposition de mise en place en routine de cartes de contrôle aux valeurs individuelles sur les échantillons (PharmaNutri)*

Lors des différents essais réalisés au cours de ce travail, nous avons démontré l'intérêt de suivre le procédé en temps réel par la réalisation de carte de contrôle sur le critère de pilotage choisi.

De plus, nous avons également prouvé que la carte de contrôle restreinte aux valeurs individuelles de l'exactitude des masses obtenues lors de la fabrication des PharmaNutri est un bon reflet de l'ensemble de la série produite quotidiennement. Le suivi des performances du processus est donc essentiel pour prévoir les réglages avant que les non-conformités ne surviennent et permettre ainsi l'assurance de sa fiabilisation.

Par conséquent, nous pouvons aisément envisager en routine la mise en place d'une planche mensuelle de graphique vierge aux PPH, en zone de production (Figure 52).

Les limites de contrôles (LICx et LSCx) sont définies par expérience et obtenues par les analyses mensuelles précédentes.

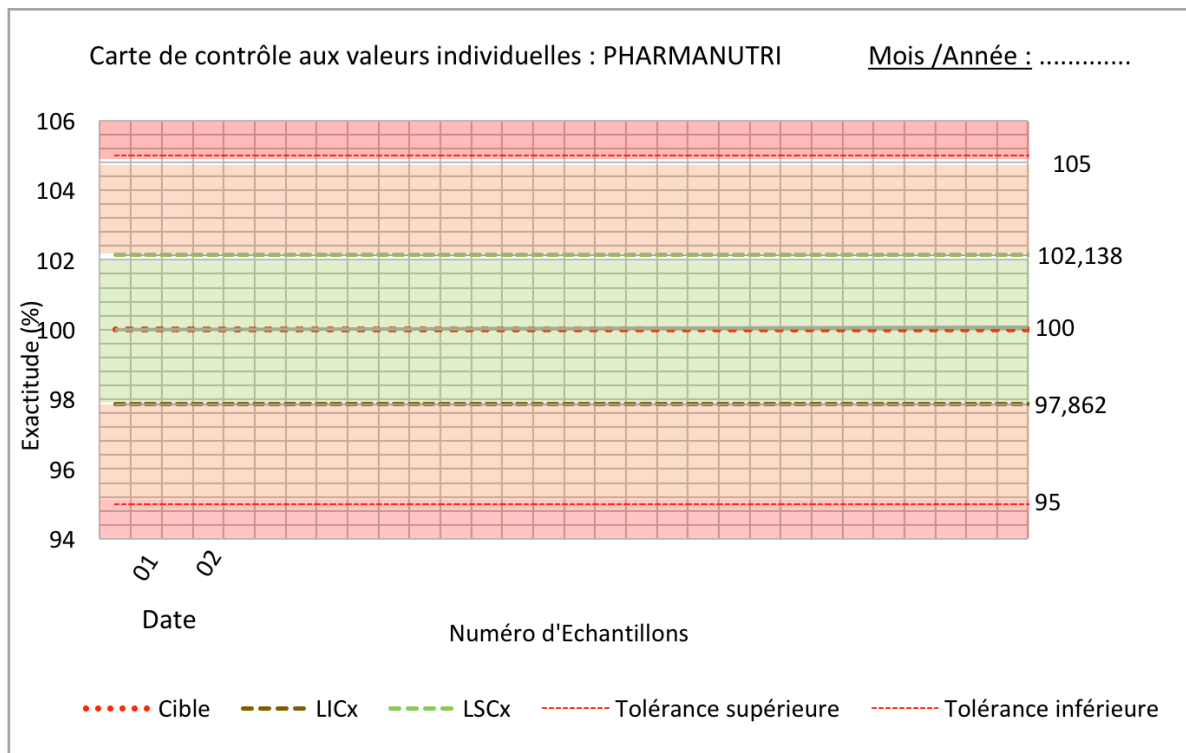


Figure 52 : Exemple de grille de carte de contrôle mensuelle vierge à compléter par l'opérateur

Une formation des PPH, principaux opérateurs dans le processus de production, sur les règles de pilotages et sur l'attitude à adopter (anticipation des NC...) est essentielle. Un point qui se situe dans la zone de surveillance (orange) doit alerter leur vigilance sur le risque de survenues de causes spéciales à l'origine d'un dérèglement (risque d'occlusion, requalification volumétrique...) et réagir en adoptant la bonne attitude.

Par expérience, les opérateurs connaissent bien le fonctionnement général de l'automate de fabrication des nutriments parentéraux et sont donc capables d'identifier les causes spéciales de dérèglement et donc aptes à prendre des décisions en conséquence.

Une récurrence d'exactitudes situées en dehors de l'intervalle [LICx ; LSCx] ou de déviation trop fréquente, pourrait amener le Pharmacien en concertation avec les PPH, par retour d'expérience à décider de l'attitude à adopter (*Par ex : la réalisation d'une nouvelle Qualification Opérationnelle...*)

*Le renseignement en temps réel des cartes de contrôle, au sein desquelles un point représente l'exactitude de la valeur gravimétrique obtenue pour un prélèvement, permettant plus de pertinence dans le suivi du procédé. Cependant, la mise en œuvre n'a pas été pu être réalisée durant ce stage en raison de l'absence d'interface des données informatiques via un fichier EXCEL (à défaut d'avoir un logiciel spécifique SPC/MSP) et l'absence de temps disponible pour la formation des PPH.*

*En effet, la mise en œuvre et l'exploitation des cartes de contrôles doivent être interprétés par des professionnels formés afin de détecter les dérives et intervenir sur le processus.*

Il s'agit cependant d'un axe d'amélioration important à mettre en place à moyen terme dans une perspective de modernisation ou de changement de l'automate. Une saisie des valeurs des contrôles gravimétriques des pharmaNutri et le recueil des causes des incidents survenus en cours de production dans un fichier EXCEL pourraient être aisément envisagés à court terme.



Devant l'augmentation constante du volume de production de préparations stériles à l'Hôpital et l'importance des exigences réglementaires, la maîtrise statistique des processus semble être un outil de choix pour répondre aux deux questions soulevées en introduction de ce travail. La MSP semble ainsi constituer un outil efficace pour fiabiliser et stabiliser le procédé de production en se basant sur des éléments factuels.

Au cours de nos travaux, nous avons pu démontrer l'intérêt de l'identification des causes de variabilités du processus ce qui permet d'anticiper la survenue de non-conformité.

La cartographie du procédé de production (flow-chart) et la conduite de l'analyse de risque permettent d'apporter en amont de la mise en œuvre du MSP, une meilleure compréhension du processus et ainsi une meilleure gestion des risques. *Malheureusement, la conduite de l'analyse de risque n'a pas pu être réalisée dans le temps imparti pour des raisons conjoncturelles.*

La MSP s'inscrit dans une démarche plus globale d'amélioration continue de la qualité par fiabilisation du procédé de production dans le temps en réduisant les variabilités à l'origine de la non-qualité (risque clinique et économique) qu'engendre un gaspillage.

Dans le cas de l'étude principale concernant la pompe péristaltique VERDER, le pourcentage de préparations d'Aciclovir hors tolérance reste faible (Lot 1 : 13,3%, Lot 3 : 10,6%) soit environ 5 poches par lot. L'utilisation de ce concept dans le cas de notre étude a permis de déterminer le cout de la non qualité en termes de ressources des humaines et matérielles. En effet, la MSP a permis d'éviter la production d'un quatrième lot d'Aciclovir 300mg sans réglage de la calibration au préalable. Ces réglages auraient pu être anticipés dès la fabrication du lot 1 par l'analyse simultanée des cartes de contrôle par les opérateurs en temps réel.

Au cours de l'application pratique sur l'automate de préparations des nutriments parentéraux, nous avons pu démontrer que le suivi du processus de production (analyse des capacités et mise en place d'une carte de contrôle en temps réel) peut aisément être réalisé sur les poches produites spécifiquement pour les contrôles bactériologiques.

Cependant, comme nous l'avons démontré, l'implication des acteurs du processus (PPH et Pharmaciens) ainsi que la mise en place de carte de contrôle en cours de production sont essentielles pour le fonctionnement de la démarche au quotidien. Le développement de la

culture statistique (notion de centrage, dispersion et les méthodes d'interprétation des graphiques en MSP) est importante à développer dans nos structures hospitalières [1].

Dans la gestion de la culture Qualité de l'unité, une information principale est à faire passer : le raisonnement par limite de tolérance diffère de celui par limite de contrôle (qui est un raisonnement plutôt de type binaire « Conforme/Non Conforme »), et qui est celui préconisé dans les BPP actuelles. Le raisonnement par tolérancement inertiel est cependant très intéressant et permettrait d'estimer le coût de la non-qualité d'une production. En effet, un produit qui est juste à l'extérieur des tolérances sera rejeté alors qu'un produit qui est juste à l'intérieur sera jugé satisfaisant alors que finalement la qualité intrinsèque de ces deux produits est objectivement assez similaire.

L'utilisation de la pompe péristaltique pour la production en lot de doses standards de cytotoxiques ou de nutrition parentérales, doit s'accompagner d'une étroite surveillance du processus sur le long terme pour limiter ainsi la survenue de non-conformité. Le calcul des paramètres de capabilités permet d'analyser les variations et d'identifier les causes spéciales par la connaissance du processus.

Nous pouvons conclure que l'application de la MSP au sein des unités de production hospitalière a vraiment sa place dans la gestion quotidienne car elle permet de réduire les variabilités et donc d'améliorer la Qualité. Cette démarche peut également être étendue à d'autres activités de contrôle comme le suivi de l'environnement microbien (air ou surface) [38] ou plus largement à d'autres secteurs de la pharmacie hospitalière, tel que celui de la stérilisation [39].

# Bibliographie

- [1] Pruvost P. Repérer les méthodes statistiques pertinentes pour son activité. Tech L'ingénieur 2017.
- [2] Pascal V. Appliquer la maîtrise statistique des procédés (MSP). Tech L'ingénieur 2011.
- [3] Lecoeuvre D. Réingénierie globale des processus-Outils graphique d'analyse. Tech L'ingénieur 2013.
- [4] Malaterre C. Maîtriser le processus de production. Tech L'ingénieur 2016.
- [5] Pierron C. Les principes du management de la qualité, le fondement de la démarche qualité. Tech L'ingénieur 2016;33.
- [6] Le Coz E. Méthodes et outils de la qualité-Nouveaux outils. Tech L'ingénieur 2001:1–27.
- [7] Meignan D. Innovation et conduite du changement: Concepts et démarches. Tech L'ingénieur 2014;1–20:0–18.
- [8] Chargères B De. Pompes volumétriques pour liquides. Tech L'ingénieur 2009.
- [9] Houplière JD LA. Analyser les risques associés aux processus. Tech L'ingénieur 2017.
- [10] ISO. ISO 9000 : Système de management de la qualité-Principe essentiels et vocabulaire. vol. 2000. 2000.
- [11] Bentalab S. Comprendre l'ISO 31000, référentiel de management du risque. Tech L'ingénieur 2017;33.
- [12] Bentalab S. Les méthodes de l'analyse des risques. Tech L'ingénieur 2016.
- [13] Zwingelstein G. Evaluation de la criticité des équipements. Méthodes analytiques. Tech L'ingénieur 2014.
- [14] Comité de normalisation des moyens de production. CNOMO, E41.50.530.N Moyens de production Méthode AMDEC. 2011.
- [15] Cicero J. Pratiquer l'AMDEC. Tech L'ingénieur 2011:3.
- [16] Weber Pascal. Construire une grille d'analyse des risques. Tech L'ingénieur 2012.
- [17] Le Coz E. Méthodes et outils de la qualité-Outils classiques. Tech L'ingénieur 2001:0–16.

- [18] HAS. Maîtrise statistique des processus en santé 2004.
- [19] Matthes N, Ogunbo S, Pennington G, Wood N, Hart MK, Hart RF. Statistical Process Control for Hospitals : Q Manag Heal Care 2007;16:205–14.
- [20] Berson J-L. Fiabiliser un procédé. Tech L'ingénieur 2016:3.
- [21] Montgomery D. Introduction to statistical quality control. 2009. doi:10.1002/1521-3773(20010316)40:6<9823::AID-ANIE9823>3.3.CO;2-C.
- [22] Chopra V, Bairagi M, Trivedi P, Nagar M. A Case Study: Application of Statistical Process Control Tool for Determining Process Capability and Sigma Level. PDA J Pharm Sci Technol 2012;66:98–115. doi:10.5731/pdajpst.2012.00807.
- [23] Pillet M. Appliquer la maitrise statistique des processus MSP/SPC. 4th ed. 2015.
- [24] Mansour S. Six Sigma et Maîtrise Statistique des Processus : de la théorie à la pratique (Cas de la société Jallali Plast) 2015.
- [25] Brunshwig G, Palsky A. Maîtrise statistique des processus (MSP) - Utilisation des cartes de contrôle. Tech L'ingénieur 2006:1–2.
- [26] Wu CW, Pearn WL, Kotz S. An overview of theory and practice on process capability indices for quality assurance. Int J Prod Econ 2009;117:338–59. doi:10.1016/j.ijpe.2008.11.008.
- [27] ANSM. Bonnes pratiques de Préparations. 2007.
- [28] Desnoyer Fabrice. Mémento sur la notion de capabilité. Tech L'ingénieur 2004.
- [29] Pou J-M. Comprendre et évaluer la capabilité d'un procédé de fabrication. Tech L'ingénieur 2015.
- [30] Bazin H. 6-sigma 2016. [bazin-conseil.fr/sixsigma.html](http://bazin-conseil.fr/sixsigma.html).
- [31] Pou J. Maîtriser la fiabilité de vos résultats de mesure et d'essais : répétabilité et reproductibilité des méthodes d'analyse. Tech L'ingénieur 2016.
- [32] Germa M. Présentation de quelques cartes de contrôle. Tech L'ingénieur 2015.
- [33] Rose A. Appliquer la maîtrise statistique des procédés à la fabrication de comprimés pellicules. 2005:96.
- [34] Zwingelstein G. Signalement, analyse et corrections des défaillances. Tech L'ingénieur 2018:27.
- [35] Denimal D. Déploiement du tolérancement inertiel dans la relation client fournisseur.

2010.

- [36] Pillet M. Le tolérancement Inertiel : comment donner plus de liberté à la production tout en respectant la fonctionnalité du produit 2006:1–5.
- [37] Saporta G. Probabilités, analyse des données et statistique. Editions Technip; 2006.
- [38] Raphael B. Charting and Evaluation of Environmental Microbial Monitoring Data. PDA J Pharm Sci Technol 2015;69:743–61. doi:10.5731/pdajpst.2015.01079.
- [39] Rousseau C. Maîtrise Statistique des Procédés (MSP). 2014.

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

---

## ABSTRACT

Statistical process control is a defect prevention method currently used in industrial production that makes the production process more reliable and stable over time by maintaining the required level of quality. A process capability index is a measure relating the actual performance of a process to its specified performance.

The purpose of this study is to apply the SPC to the production of sterile injectable preparations in our centralized reconstitution units. This study was carried out with 3 peristaltic pumps from different suppliers: VERDER® (Vantage) used for the batch production of Aciclovir, BAXA® (Repeater) used for the preparation of the solvent bags necessary for the dilution of cytotoxic drugs, and the pump of the parenteral nutrition production automaton (EM2400). The masses obtained or their deviations from the target constitute the characteristic to monitor.

The implementation of a control chart makes it possible to monitor and thus detect any evidence of a significant change in the variability of the process. An intervention of trained hospital pharmacy technicians on the adjustment of the pump is necessary to avoid the occurrence of non-compliance to ensure an optimal use of human's resources. Unnecessary production costs can be avoided too (no-quality costs).

---

## TITLE

Statistical Process Control (SPC): application to semi-automated batch production of sterile injectable preparations at the Hospital.

---

## RESUME

La maîtrise statistique des procédés est une méthode préventive des défaillances classiquement utilisée dans la production industrielle qui permet de fiabiliser et stabiliser le procédé de production dans le temps en maintenant un niveau de qualité requis. La capabilité se définit comme le rapport entre la performance demandée et réelle.

L'objectif de ce travail est d'appliquer le concept à la production de préparations injectables stériles au sein de nos unités de reconstitution centralisées. Cette étude a été menée avec 3 pompes péristaltiques de fournisseurs différents : VERDER<sup>®</sup> (Vantage) utilisée pour la production en lots des préparations d'Aciclovir, BAXA<sup>®</sup> (Repeater) pour la préparation des poches de solvant nécessaire pour la dilution des cytotoxiques, et la pompe liée à l'automate de production des nutriments parentéraux (EM2400). Les masses obtenues ou leurs écarts par rapport à la cible constituent la caractéristique de pilotage.

La mise en place de carte de contrôle permet de surveiller et ainsi de détecter toute preuve de changement significatif de la variabilité du processus. Une intervention de professionnels formés, sur le réglage de la pompe est alors nécessaire pour éviter la survenue de non-conformités et permettre une utilisation optimale de ressources humaines. Cela permet en outre d'éviter des coûts de production inutile.

---

TITRE en anglais :

Statistical Process Control (SPC) : application to semi-automated batch production of sterile injectable preparations at the Hospital.

---

DISCIPLINE : Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

---

MOTS-CLES : Pharmaceutique, production semi-automatisée, préparations injectables stériles, Maîtrise Statistique des Procédés, pompes péristaltiques, fiabilité, stabilité, analyse de risques, six sigma, carte de contrôle, surveillance, non-conformité

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Université de BORDEAUX  
UFR des Sciences Pharmaceutiques  
146 rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX Cedex