

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N°52

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par PINTO Simon

Présentée et soutenue le 17 juillet 2025

Optimisation des investigations d'anomalies en production pharmaceutique : apports croisés
des outils d'analyse causale et des méthodes d'investigation selon les contextes

JURY

Président : Mme DAVID Stéphanie, Pharmacien MCU, Faculté de Pharmacie de TOURS

Membres : Mr VERGER Alexis, Enseignant chercheur, Faculté de Pharmacie de TOURS

Mr ROGER Paul, Pharmacien, Pharmacien Assurance qualité, Laboratoire Curium TOURS

Mr LARZUL Pierre, Pharmacien assurance qualité, ATA Pharma LE VAUDREUIL

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katell	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Fillière Officline
---------------	----------	--------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

ROUIARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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.

Date : 17/07/2027.

L'étudiant : PINTO SIMON

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Mme Stéphanie David, présidente de mon jury, pour avoir accepté de prendre part à cette soutenance.

Je remercie tout particulièrement M. Alexis Verger, mon directeur de thèse, pour son accompagnement tout au long de ce travail. Sa disponibilité, ses conseils avisés et sa rigueur ont été déterminants dans l'aboutissement de ce projet. Sans lui, cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

J'adresse également mes sincères remerciements à M. Pierre Larzul pour avoir accepté de siéger au sein de mon jury de thèse et pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Je ne saurais exprimer toute ma reconnaissance envers mes parents, pour leur accompagnement indéfectible tout au long de ma vie étudiante et bien au-delà. Merci pour leur soutien constant, leur patience, leur confiance, et pour tous les repères qu'ils m'ont transmis. Leur présence, leur bienveillance et leurs encouragements m'ont permis d'avancer avec sérénité, même dans les périodes les plus exigeantes. Ce travail leur doit beaucoup, et je leur en suis infiniment reconnaissant.

À mes frères et sœur, Paul, Étienne et Marie : merci pour votre affection, votre humour, votre soutien précieux. Chacun-e à votre manière, vous avez contribué à m'accompagner, à m'encourager, à m'offrir des respirations dans le rythme parfois intense de ces dernières années. Merci d'avoir été là, simplement, comme vous l'êtes toujours.

Je pense aussi à mon oncle Jean-Luc, dont la générosité et l'attention m'ont profondément touché. Merci pour ces moments complices, ces petits restaurants partagés qui sont venus rythmer mes études, m'offrant des pauses réconfortantes et des souvenirs précieux. Ta présence a toujours eu ce talent de rendre les choses plus légères et plus douces.

Un grand merci à mon parrain, Jean-Dominique. Merci pour ton regard unique sur le monde, pour tes conseils toujours teintés de sagesse, de philosophie, et parfois d'un brin de malice. Tu as su m'inspirer, me faire réfléchir autrement, et m'aider à grandir, bien au-delà des études.

Je n'oublie pas Jacob et Greg, qui m'ont accompagné tout au long de mes études et encore aujourd'hui. Merci pour tous ces moments de rigolade et ces instants de détente qui ont rythmé ces années. Partager tout ce temps avec vous a vraiment compté pour moi.

Enfin, je tiens à remercier la DAFT Company, cette belle bande que j'ai rencontrée pendant mes études de pharmacie et avec qui je forme aujourd'hui une vraie famille. Merci pour tous ces moments

vécus ensemble, pendant les études et encore maintenant. Merci d'être là chaque jour, et j'espère sincèrement qu'on continuera à partager bien plus encore, bien au-delà de tout ça.

LISTE DES ABRÉVIATION :

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

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPF – Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA – Corrective And Preventive Actions

CGMP – Current Good Manufacturing Practices

DMAIC – Define, Measure, Analyze, Improve, Control

DOE – Design of Experiments

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

FDCA – Federal Food, Drug and Cosmetic Act

FMEA – Failure Modes and Effects Analysis

ICH – International Council for Harmonisation

IC – Indice de Criticité

INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité

ISO – International Organization for Standardization

MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

OOS – Out Of Specification

OOT – Out Of Trend

SPC – Statistical Process Control

I Introduction au concept d'anomalie	12
I.1 Définition du terme « anomalie » dans l'industrie pharmaceutique	12
I.2 Évolution historique de la gestion des anomalies et exigences réglementaires	14
I.2.1 Une évolution progressive structurée par les crises et la réglementation	14
I.2.2 Exigences réglementaires contemporaines : principes, attentes et vérifications	15
I.3 Classification des anomalies : mineures, majeures et critiques	16
I.3.1 Anomalies mineures	16
I.3.2 Anomalies majeures	16
I.3.3 Anomalies critiques	16
I.3.4 Flexibilité et adaptation de la classification des anomalies	17
I.4 Les risques d'une mauvaise gestion des anomalies	17
I.4.1 Les impacts opérationnels sur la qualité du produit	18
a. Résultats hors tendance (OOT) et apparition d'OOS	18
b. Instabilités du produit pharmaceutique	19
c. Dérives de procédé	19
d. Conséquences cumulées sur la sécurité et la qualité	19
I.4.2 Défaillance des systèmes CAPA et ses conséquences	20
a. Définition et cadre réglementaire du système CAPA	20
b. Classification biaisée : un facteur de déséquilibre du système	20
c. Investigation défaillante : origine des CAPA inefficaces	20
d. Conséquences systémiques sur la qualité	21
e. Encadrement méthodologique	21
I.4.3 Les impacts réglementaires	21
I.4.4 Impacts économiques, organisationnels et réputationnels	22
a. Répercussions économiques : rappels, arrêts et revalidations	23
b. Désorganisation interne et affaiblissement de la culture qualité	23
c. Perte de réputation et vulnérabilité juridique	23
d. Bilan général et interdépendance des conséquences	24
I.4.5 Conclusion	24
II Les outils dans l'investigation qualité	25
II.1 – L'investigation qualité	25
II.2 – Méthode et outil d'investigation : définitions clés	25
II.2.1 Intégration des outils au sein de la méthode	26
II.2.2 – Enjeux réglementaires du choix des méthodes et outils	27
II.2.3 – Le cheminement d'analyse commun en industrie	27
II.2.4 – Le rôle du document qualité dans l'usage des outils	29
II.2.5 Les raisons de cette approche standardisée	29
II.2.6 Les outils qui composent le raisonnement standardisé	30
II.3 Les outils	31
II.3.1 Outils de structuration / Visualisation	31
a. QQQQCCP	32
b. Frise chronologique	33
c. Gemba Walk	34
d. Cartographie de processus	34
II.3.2 – Outils de hiérarchisation et priorisation	35
a. Le diagramme de Pareto (Annexe 1)	36
b. La matrice de criticité (Annexe 2)	36

II.4 – Outils d’analyse causale	37
II.4.1 – La méthode des 5 pourquoi.....	38
a. Les avantages	40
b. Les limites	41
c. Conclusion.....	41
II.4.2 La méthode d’Ishikawa	42
a. Les avantages	44
b. Les limites	45
c. Conclusion.....	45
II.4.3 Arbre des causes	46
a. Les avantages	48
b. Les limites	49
c. Conclusion.....	50
II.4.4 AMDEC appliquée à l’investigation qualité	50
a. Les avantages	52
b. Les limites	53
c. Conclusion.....	53
II.4.5 Tableau comparatif des outils d’analyse causale	54
III Cas Pratique	57
III.1 Présentation du cas pratique.....	58
III.1.1 Contexte général.....	58
III.1.2 Déroulement des faits	58
III.1.3 Données disponibles pour l’analyse causale.....	59
III.1.4 Contraintes contextuelles.....	60
III.2 Analyse causale du cas A2 par la méthode des 5 pourquoi	60
III.2.1 Déroulement du 5 pourquoi	60
III.2.2 Analyse et cause racine identifiée	61
III.2.3 Cause racine retenue	61
III.2.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse	62
III.3 Analyse causale du cas A2 par la méthode d’Ishikawa	63
III.3.1 Déroulement de la méthode d’Ishikawa	63
III.3.2 Analyse et cause(s) racine(s) identifiée(s)	64
III.3.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)	65
III.3.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse	65
III.4 Analyse causale du cas A2 par l’arbre des causes	66
III.4.1 Déroulement de l’arbre des causes.....	66
III.4.2 Analyse et cause(s) racine(s) identifiée(s)	67
III.4.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)	68
III.4.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse	68
III.5 Analyse causale du cas A2 par la méthode AMDEC appliquée à l’investigation	69
III.5.1 Déroulement de l’AMDEC appliqué à l’investigation	69
III.5.2 Évaluation de la criticité et hiérarchisation des causes.....	70
III.5.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)	71
III.5.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse	71
III.6 Apports croisés des outils d’analyse causale appliqués au cas A2	72
IV : Explorer des méthodologies alternatives pour améliorer la gestion des anomalies.....	74

IV.1 Présentation de méthodologies alternatives adaptées aux contextes	75
IV.2 Méthode A3	75
IV.2.1 Origine et logique d'ensemble.....	75
IV.2.2. Mise en œuvre et méthodologie	75
IV.2.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies	77
IV.2.4 Positionnement opérationnel de l'A3.....	78
IV.3 La méthode Shainin (orientée terrain)	79
IV.3.1 Origine et logique d'ensemble.....	79
IV.3.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique.....	80
IV.3.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies	82
IV.3.4 Positionnement opérationnel.....	83
IV.4 Méthode GPS.....	84
IV.4.1 Origine et logique d'ensemble.....	84
IV.4.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique.....	85
IV.4.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies	87
IV.4.4 Conclusion opérationnelle	88
IV.5 Méthode DMAIC	89
IV.5.1 Origine et logique d'ensemble.....	89
IV.5.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique.....	90
IV.5.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies	95
IV.5.4 Positionnement opérationnel.....	96
IV.6 Les grands critères d'ajustement de la méthodologie	97
IV.6.1 Adapter le niveau de structuration au niveau de risque ou d'incertitude	98
IV.6.2 Enjeux futurs : montée en puissance des systèmes complexes et du traitement de données	99
<i>V CONCLUSION</i>	<i>100</i>
BIBLIOGRAPHIE	102
ANNEXES.....	105

FIGURES ET TABLEAUX :

- Figure 1 : Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M, avec ajout d'une branche « Management »
 - Figure 2 : Exemple d'arbre des causes illustrant l'enchaînement de faits contributifs menant à un accident
 - Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa appliqué au cas Pratique
 - Figure 4 : Arbre des causes appliqué au cas pratique
-
- Tableau 1 : Exemple d'application d'un 5 pourquoi
 - Tableau 2 : Tableau comparatif des quatre outils selon plusieurs critères
 - Tableau 3 : 5 Pourquoi appliqué au cas pratique
 - Tableau 4 : Tableau de cotation AMDEC appliqué au cas pratique

I Introduction au concept d'anomalie

Dans l'environnement exigeant de la production pharmaceutique, la gestion des anomalies constitue un enjeu clé, aussi bien pour la qualité des médicaments que pour la conformité réglementaire et la performance industrielle. Chaque écart observé au cours des opérations de fabrication ou de conditionnement demande une réaction structurée, rigoureuse, et fondée sur une compréhension précise des faits. Mais au-delà du respect des exigences formelles, c'est surtout la qualité de l'investigation menée qui conditionne la pertinence des décisions prises et, au final, la prévention des récurrences.

C'est cette réalité vécue au quotidien sur le terrain qui a nourri la réflexion à l'origine de cette thèse. Face à la variété des situations rencontrées, une question s'est posée : quels sont les moyens disponibles aujourd'hui pour optimiser la gestion des anomalies, en particulier dans la phase d'investigation ? Et surtout, comment adapter ces moyens, qu'ils soient outils ou méthodes, aux différents contextes que présentent les anomalies en production ?

L'objectif de ce travail est donc d'explorer les approches d'investigation qualité que l'on peut mobiliser face à une anomalie industrielle, et d'analyser ce que chacune peut apporter selon les contraintes du terrain. Après un rappel des bases réglementaires et des enjeux liés à la gestion des écarts, la thèse s'intéresse d'abord aux outils les plus fréquemment utilisés dans les investigations. Elle présente ensuite plusieurs méthodes plus globales, souvent structurées, qui intègrent ces outils dans une démarche complète, plus ou moins formalisée selon les cas.

Ce parcours est complété par une étude de cas construite pour confronter plusieurs approches d'analyse dans un même contexte. L'ensemble vise à proposer une lecture pratique, réaliste et orientée terrain des moyens existants pour renforcer l'efficacité des investigations qualité en production pharmaceutique.

I.1 Définition du terme « anomalie » dans l'industrie pharmaceutique

Le terme « anomalie » désigne de manière générale une déviation, un écart ou une irrégularité par rapport à une norme, une spécification, une procédure ou une attente définie.

Dans l'industrie pharmaceutique, cette notion prend une importance particulière en raison des conséquences qu'un écart peut avoir sur la qualité du médicament ou la sécurité du patient.

D'un point de vue lexical, le dictionnaire Larousse définit une anomalie comme « ce qui s'écarte du type normal, de la règle générale ou de l'ordre communément établi » [1].

Dans un cadre réglementaire, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) définit une anomalie (ou défaut qualité) comme « une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ou une déviation par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) » [2].

D'autres références internationales précisent également cette notion :

- Les BPF européennes la décrivent comme « un événement inattendu ou un écart par rapport aux normes applicables qui pourrait affecter la qualité du produit » [3].
- La Food and Drug Administration (FDA), dans les Current Good Manufacturing Practices (cGMP), considère qu'il s'agit de « tout événement déviant des pratiques ou procédures prescrites nécessitant une enquête afin de déterminer l'impact sur le produit, la sécurité du patient, et de définir des mesures correctives et préventives appropriées » [4].
- L'International Council for Harmonisation (ICH), à travers la directive Q9 sur la gestion des risques qualité, souligne que toute anomalie doit être identifiée, documentée, analysée puis corrigée afin de prévenir sa récurrence et garantir la sécurité des patients [5].

Ces différentes définitions, issues de cadres réglementaires variés, convergent vers une idée commune : une anomalie désigne tout écart par rapport à une exigence applicable, qu'il soit ponctuel ou récurrent, et dont les conséquences potentielles sur la qualité, la sécurité ou la conformité nécessitent une gestion structurée, rigoureuse et tracée.

Les anomalies peuvent survenir à tout moment du cycle de vie d'un médicament : depuis la réception des matières premières jusqu'à la libération du lot, en passant par les étapes de fabrication, de contrôle et de conditionnement.

Enfin, une anomalie ne se résume pas à un simple événement isolé. Elle constitue un signal du système qualité, qui doit enclencher un processus d'analyse, de correction et de prévention. C'est cette dynamique structurée, visant à éviter la répétition des écarts et à renforcer la maîtrise des procédés, qui place la gestion des anomalies au cœur de la démarche qualité pharmaceutique.

I.2 Évolution historique de la gestion des anomalies et exigences réglementaires

I.2.1 Une évolution progressive structurée par les crises et la réglementation

La gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique s'est construite au fil des crises sanitaires et du renforcement des exigences réglementaires. Jusqu'au milieu du XXe siècle, la production reposait sur des pratiques artisanales, peu encadrées, sans exigence de traçabilité ni d'analyse systématique des écarts. Ce manque de cadre exposait à des écarts de qualité pouvant compromettre la sécurité des patients.

Un premier tournant survient en 1937 avec la catastrophe de l'élixir de sulfanilamide aux États-Unis : plus d'une centaine de décès sont dus à l'utilisation non testée du diéthylène glycol comme solvant. Cette tragédie conduit à l'adoption du Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) par la Food and Drug Administration (FDA) en 1938, imposant pour la première fois des tests de sécurité et des exigences de conformité avant mise sur le marché [6].

Dans les années 1960, l'affaire de la thalidomide, responsable de malformations congénitales, entraîne la mise en place des premières Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP). Celles-ci rendent obligatoire la documentation des déviations, leur traçabilité et la conduite d'enquêtes approfondies [7].

À partir des années 1980, les inspections menées par la FDA, puis par l'Agence européenne des médicaments (EMA), insistent sur la rigueur des investigations. Cela encourage l'usage d'outils d'analyse causale structurés comme la méthode des 5 pourquoi, le diagramme d'Ishikawa ou l'arbre des causes, pour renforcer la reproductibilité des démarches [8].

Dans les années 2000, la directive ICH Q9 introduit le concept de gestion des risques qualité. Elle promeut une analyse structurée des écarts, fondée sur la gravité, la probabilité et la capacité de détection. Des outils comme l'AMDEC/FMEA (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité / Failure Modes and Effects Analysis) se généralisent pour évaluer les risques résiduels et prévenir leur récurrence [9].

Aujourd'hui, même si aucune méthode n'est imposée de manière universelle, les agences comme la FDA ou l'EMA exigent des entreprises qu'elles justifient les outils choisis et prouvent leur efficacité, leur robustesse et leur conformité aux attentes réglementaires.

I.2.2 Exigences réglementaires contemporaines : principes, attentes et vérifications

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP) imposent que toute anomalie détectée dans le cycle de vie d'un médicament soit :

- Rapidement identifiée et clairement définie ;
- Documentée de manière exhaustive et rigoureuse ;
- Soumise à une enquête approfondie et méthodique pour en déterminer la cause racine ;
- Suivie de mesures correctives et préventives (CAPA – Corrective and Preventive Actions) appropriées et proportionnées au risque identifié [3].

Ces exigences incluent aussi une traçabilité complète des actions menées. Chaque anomalie doit être consignée dans un dossier spécifique précisant la nature de l'écart, les investigations menées, les résultats obtenus, les mesures retenues, ainsi que la vérification de leur mise en œuvre et de leur efficacité.

Dans la continuité des réformes engagées depuis les années 2000, la directive ICH Q9 recommande un usage raisonné d'outils d'analyse structurés, tels que l'arbre des causes, l'AMDEC ou le diagramme d'Ishikawa. Bien que non imposés, ces outils doivent être sélectionnés de façon justifiée et pertinente selon la nature de l'anomalie traitée [5].

Une entreprise qui ne respecte pas ces exigences s'expose à des conséquences réglementaires pouvant aller de simples observations (FDA Form 483 aux États-Unis), à des lettres d'avertissement publiques (« Warning Letters ») [10], voire jusqu'à la suspension d'activités ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit concerné.

Avant d'aborder la suite, il est important de souligner que ces obligations réglementaires structurent l'approche adoptée pour traiter les anomalies en fonction de leur gravité.

Elles forment le socle sur lequel repose la classification des anomalies, détaillée dans la section suivante. Cette catégorisation permet d'ajuster les réponses en fonction de la criticité réelle des écarts et d'optimiser l'utilisation des ressources qualité.

I.3 Classification des anomalies : mineures, majeures et critiques

Classer une anomalie, ce n'est pas simplement la nommer : c'est orienter la réponse qualité en définissant les moyens, les délais, les ressources, ainsi que les outils adaptés à mettre en œuvre. Dans l'industrie pharmaceutique, cette étape constitue un levier stratégique du raisonnement qualité. Elle permet de prioriser les actions correctives, d'adapter les investigations et d'allouer les ressources en fonction du niveau de risque associé à chaque écart.

Bien qu'elle soit largement adoptée au niveau international, cette catégorisation n'est pas figée dans les textes réglementaires. Les autorités exigent néanmoins que les critères soient scientifiquement fondés, rigoureusement documentés et appliqués de manière cohérente [3].

On distingue traditionnellement trois niveaux de classification, définis selon leur impact potentiel ou avéré sur la qualité du médicament, la sécurité du patient ou la conformité réglementaire : anomalies mineures, majeures et critiques.

I.3.1 Anomalies mineures

Les anomalies mineures sont des écarts sans impact direct, significatif ou immédiat sur la qualité du produit, la sécurité des patients ou la conformité réglementaire. Elles concernent généralement des aspects documentaires ou procéduraux. Bien qu'elles ne nécessitent pas d'action immédiate, leur accumulation peut révéler une fragilité du système qualité et justifie un suivi rigoureux.

I.3.2 Anomalies majeures

Un écart est qualifié de majeur lorsqu'il entraîne un risque significatif pour la qualité du produit, la sécurité du patient ou la conformité réglementaire. Ces situations impliquent souvent des perturbations sur des étapes critiques du processus de fabrication ou de contrôle. Elles requièrent une enquête approfondie, la mise en quarantaine des lots concernés, des tests complémentaires et la mise en place d'actions correctives ciblées.

I.3.3 Anomalies critiques

Les critiques représentent le niveau d'anomalie le plus grave. Elles ont un impact direct, immédiat et avéré sur la sécurité des patients ou l'intégrité du produit. Leur détection impose des mesures immédiates : arrêt de la production, mise en quarantaine des lots, notification aux autorités sanitaires (FDA, EMA, ANSM...). Ces situations donnent systématiquement lieu à une investigation poussée et peuvent entraîner un rappel de lots pour préserver la sécurité du patient.

I.3.4 Flexibilité et adaptation de la classification des anomalies

Au-delà de cette typologie, les entreprises disposent d'une certaine marge pour adapter leur classification aux spécificités de leurs activités. Les réglementations (BPF/GMP, ICH, FDA...) n'imposent pas de modèle unique, mais exigent que chaque système soit défini, justifié scientifiquement et intégré au système qualité interne [3]. L'ICH Q9 rappelle que l'évaluation du risque repose sur trois critères fondamentaux : la gravité du dommage potentiel, la probabilité de survenue et la capacité à le détecter [5].

Cette flexibilité permet d'ajuster la classification aux réalités du terrain. Deux pratiques illustrent cette logique :

- L'ajout de sous-catégories : certaines entreprises distinguent, par exemple, une « mineure documentaire » d'une « mineure procédurale » pour affiner la priorité des actions ;
- L'utilisation d'outils comme l'AMDEC, qui attribue un score de criticité en croisant gravité, probabilité et détectabilité.

Ces approches renforcent la robustesse du système qualité, à condition d'être clairement définies et alignées sur les attentes des autorités. Lors des inspections, les agences n'examinent pas seulement la classification retenue, mais aussi la cohérence du raisonnement appliqué.

Classer une anomalie ne revient donc pas à poser une étiquette. C'est une décision qui influe sur la profondeur de l'investigation, la rapidité de réaction, les CAPA à déployer et les vérifications à effectuer. La classification devient ainsi un outil central de pilotage du risque. C'est cette articulation entre gravité perçue et réponse qualité qui sera développée dans la section suivante.

I.4 Les risques d'une mauvaise gestion des anomalies

Une gestion défailante des anomalies entraîne des conséquences profondes. Lorsqu'elle empêche d'identifier correctement les causes racines ou affaiblit les actions correctives, elle favorise la répétition d'écarts. Progressivement, cela déstabilise la qualité des produits, met en jeu la sécurité des patients et fragilise l'ensemble du système qualité.

Le terme de « qualité », dans le champ pharmaceutique, peut être abordé selon plusieurs angles, du plus général au plus spécifique. Selon la norme ISO 9000, elle se définit comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences » [11]. Pour la FDA, « la qualité est

une mesure de la capacité d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins exprimés ou implicites d'un client » [12]. L'ICH Q8, plus spécifiquement orientée vers les produits de santé, ajoute que « la qualité est l'adéquation d'une substance médicamenteuse ou d'un produit pharmaceutique à l'usage auquel il est destiné. Ce terme comprend des attributs tels que l'identité, la force et la pureté » [13].

Les impacts d'une mauvaise gestion peuvent apparaître à différents niveaux : sur la qualité même du médicament, sur l'efficacité du processus de gestion des anomalies, ou encore sur la performance globale de l'entreprise. Certains effets sont immédiats, d'autres plus différés, mais tous traduisent un affaiblissement du contrôle et de la maîtrise des risques.

Cette section présente plusieurs exemples concrets de ces conséquences, pour illustrer comment une investigation mal conduite peut engendrer des défaillances durables dans la maîtrise du médicament.

I.4.1 Les impacts opérationnels sur la qualité du produit

Chaque écart mal investigué peut entraîner une chaîne de défaillances techniques qui affecte directement la qualité des médicaments. Ces risques, fréquemment rencontrés sur le terrain, illustrent l'importance d'une analyse rigoureuse et documentée dès la détection d'une anomalie.

a. Résultats hors tendance (OOT) et apparition d'OOS

Selon Qualityze, un résultat hors tendance (OOT) est une donnée conforme aux spécifications mais qui rompt une tendance analytique préalablement établie, signalant une variabilité naissante [14].

L'OOT constitue un signal faible d'une dégradation possible du procédé. Ignoré ou mal classé, il passe inaperçu jusqu'à l'apparition d'un résultat hors spécifications (OOS), qui marque un seuil critique. La FDA définit un OOS comme « toute valeur d'un test ou d'une mesure analytique qui tombe en dehors des critères prédéfinis spécifiés dans les dossiers d'enregistrement ou dans les spécifications internes approuvées »[15]. Contrairement à l'OOT, l'OOS constitue une anomalie formelle et déclenche automatiquement une investigation.

Mal gérés, ces signaux faibles empêchent d'anticiper les dérives. Le système qualité réagit alors trop tard, face à une non-conformité déjà installée, avec un risque direct pour la sécurité des patients.

b. Instabilités du produit pharmaceutique

Selon l'ICH Q1A (R2), la stabilité d'un médicament est démontrée par des études mettant en évidence l'évolution de ses attributs physico-chimiques, biologiques et microbiologiques au cours du temps, et permettant d'établir une "date de péremption" ou "période de réanalyse" [16].

Certaines instabilités peuvent être liées à des anomalies non identifiées : exposition prolongée à une température inadaptée, surdosage d'un excipient sensible... Si l'investigation n'est pas suffisamment approfondie, le défaut peut ne se révéler qu'après la libération du lot, exposant ainsi les patients à un risque différé.

c. Dérives de procédé

Le guide ICH Q10 souligne que le système de suivi de la performance du procédé et de la qualité du produit doit permettre de détecter « les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit afin d'identifier des opportunités d'amélioration continue » [17].

Une dérive de procédé désigne une variation progressive ou répétée d'un paramètre critique, compromettant la stabilité, la reproductibilité ou l'homogénéité du produit. Sans analyse rigoureuse, on risque de négliger des causes profondes comme un capteur défaillant, une maintenance inadaptée ou un paramètre mal maîtrisé. Le produit devient alors instable, et sa qualité difficilement prévisible.

d. Conséquences cumulées sur la sécurité et la qualité

Lorsqu'elles sont mal traitées, ces anomalies ne restent pas isolées : elles tendent à se cumuler et à fragiliser l'ensemble du système qualité. Il en résulte :

- Des médicaments non conformes mis sur le marché
- Des effets indésirables graves
- Des hospitalisations évitables
- Des rappels massifs ou des suspensions d'AMM

Ces effets internes peuvent avoir des répercussions plus larges : perte de confiance des autorités, atteinte à la réputation de l'entreprise, perturbation de la relation avec les patients. Ces dimensions seront développées dans la section suivante.

I.4.2 Défaillance des systèmes CAPA et ses conséquences

Une gestion défaillante des anomalies peut fragiliser en profondeur le système CAPA (Corrective and Preventive Actions), pourtant central dans l'amélioration continue de la qualité.

a. Définition et cadre réglementaire du système CAPA

Au-delà des aspects techniques, une anomalie mal gérée impacte le fonctionnement global du système CAPA, socle du système qualité pharmaceutique. Selon l'ICH Q10, chaque entreprise doit disposer d'un système permettant de mettre en œuvre des actions correctives et préventives adaptées, à partir de l'analyse des écarts, réclamations, audits, inspections ou tendances qualité [17]. Ce système doit reposer sur une approche d'enquête structurée, proportionnée au niveau de risque, conformément aux principes de gestion des risques définis par l'ICH Q9 [9].

En d'autres termes, l'efficacité du système CAPA dépend de la rigueur méthodologique de l'analyse des anomalies, de la traçabilité des actions mises en place, et de l'évaluation concrète de leur efficacité.

b. Classification biaisée : un facteur de déséquilibre du système

La qualité du traitement d'une anomalie dépend avant tout de sa classification initiale. Une erreur de jugement à cette étape peut entraîner une réponse inadaptée : si l'écart est sous-estimé, il peut être écarté sans analyse ; s'il est systématiquement surévalué, le système est saturé par des traitements lourds et peu utiles. Dans les deux cas, la capacité à hiérarchiser les priorités se dégrade.

Une classification cohérente, proportionnée au risque réel, permet de mobiliser les ressources qualité sur les cas critiques, tout en préservant l'agilité du système. Elle constitue un prérequis à une démarche CAPA pertinente.

c. Investigation défaillante : origine des CAPA inefficaces

Même avec une classification juste, une enquête mal conduite peut affaiblir la réponse qualité. Un diagnostic fondé sur des hypothèses non vérifiées (ex. : cause humaine supposée, exclusion de facteurs techniques ou organisationnels) débouche souvent sur des CAPA mal ciblées. L'anomalie réapparaît, parfois ailleurs, et les mesures deviennent inopérantes.

Une enquête efficace repose sur une méthodologie rigoureuse, une collecte de faits objectives et une logique d'analyse causale solide. À défaut, le système CAPA perd sa fonction préventive et se transforme en outil purement formel

d. Conséquences systémiques sur la qualité

Ces dérives fragilisent rapidement l'ensemble du système qualité. On observe :

- La répétition d'anomalies sous des formes variées ;
- La dégradation des indicateurs : délais de clôture, taux de récurrence, accumulation de CAPA non concluantes ;
- La perte d'adhésion des équipes : les CAPA sont perçues comme inefficaces ou bureaucratiques ;
- L'affaiblissement de la culture qualité, où les actions perdent leur sens opérationnel

e. Encadrement méthodologique

L'ICH Q10 rappelle que toute action corrective ou préventive doit être fondée sur des éléments factuels, documentés, vérifiables, et faire l'objet d'une évaluation d'efficacité [17]. Cette exigence rejoint les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes, qui imposent une enquête proportionnée à la gravité de l'écart et suivie d'un plan d'action formel et traçable [3].

Un système CAPA bien conçu ne se limite donc pas à la clôture administrative des anomalies. Il reflète la maturité globale du système qualité et peut être un levier d'amélioration... ou une source de non-conformité en cas d'inspection.

I.4.3 Les impacts réglementaires

Une mauvaise gestion des anomalies peut entraîner des conséquences majeures vis-à-vis des autorités sanitaires, compromettant la conformité réglementaire et la position concurrentielle de l'entreprise. Ce volet se concentre sur ces répercussions réglementaires.

Dans l'industrie pharmaceutique, la capacité à gérer les anomalies constitue un critère central de conformité. Les agences telles que la FDA (États-Unis), l'EMA (Europe), l'ANSM (France) ou la MHRA (Royaume-Uni) évaluent systématiquement la rigueur méthodologique, la traçabilité et l'efficacité des traitements appliqués aux écarts détectés.

Lors des inspections, la qualité des investigations figure parmi les premiers points examinés. Les inspecteurs s'appuient sur la documentation pour évaluer la cohérence des analyses, la pertinence des justifications et la mise en œuvre effective des mesures correctives. Une enquête bâclée ou mal documentée est l'un des manquements les plus fréquents.

Aux États-Unis, ces constats peuvent être formalisés via un formulaire FDA 483, remis à la fin de l'inspection [18]. En l'absence de réponse satisfaisante dans les délais impartis, la FDA peut publier une lettre d'avertissement (« Warning Letter »), exposant l'entreprise à une surveillance renforcée et à une atteinte immédiate de sa réputation [10].

En Europe, les autorités suivent une logique similaire. Une inspection non conforme peut donner lieu à des observations critiques, à la restriction d'activités, voire à la suspension ou au retrait d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) si les exigences de qualité, de sécurité ou de conformité ne sont plus respectées [19].

Ces sanctions entraînent des conséquences lourdes : ruptures d'approvisionnement, pertes financières, perte de crédibilité auprès des partenaires, voire mise sous tutelle ou fermeture du site concerné. Elles traduisent l'incapacité d'une entreprise à garantir la conformité de ses opérations sur la durée.

Ce n'est pas anecdotique : un rapport publié par GMP Compliance News en 2023 souligne que les défaillances dans le management des écarts et des CAPA représentaient les observations GMP les plus fréquentes dans les Warning Letters émises par la FDA [20].

L'impact dépasse largement le cadre des inspections. Lors de soumissions réglementaires, nouvelles AMM, variations majeures, transferts industriels, les autorités attendent des preuves tangibles de maîtrise du système qualité. Une entreprise incapable de démontrer la robustesse de ses processus verra ses projets stratégiques ralentis, voire compromis, affectant directement sa compétitivité.

En résumé, une mauvaise gestion des anomalies peut durablement fragiliser la conformité réglementaire, la crédibilité institutionnelle et la capacité d'innovation de l'entreprise.

Ces conséquences, déjà considérables, ouvrent la voie à d'autres formes de vulnérabilité : pertes financières, désorganisation interne, atteintes réputationnelles. Des répercussions que nous allons désormais explorer dans la suite de ce chapitre.

I.4.4 Impacts économiques, organisationnels et réputationnels

Les conséquences d'une mauvaise gestion des anomalies dépassent le seul cadre réglementaire. Elles s'étendent aux domaines économique, organisationnel et réputationnel, pouvant compromettre durablement la viabilité d'une entreprise pharmaceutique. Cette section examine les impacts financiers directs, les déséquilibres internes et les atteintes à l'image, en montrant comment ces effets s'enchaînent et se renforcent mutuellement.

a. Répercussions économiques : rappels, arrêts et revalidations

Une des premières conséquences économiques est le rappel de lots. Lorsqu'une anomalie mal investiguée est détectée après libération, l'entreprise doit retirer les produits concernés du marché. Cette opération entraîne des coûts importants : logistique, analyses, communication réglementaire, destruction des lots.

Certaines anomalies non identifiées à temps peuvent aussi conduire à l'arrêt partiel ou total d'une ligne de production. Ces interruptions perturbent la chaîne logistique, entraînent des pertes de chiffre d'affaires et peuvent faire basculer la prescription vers des concurrents. À terme, cela peut provoquer une perte durable de parts de marché.

Les autorités peuvent également exiger des requalifications lorsque les premières investigations sont jugées insuffisantes. Ces revalidations mobilisent des ressources humaines et techniques importantes, avec un impact économique supérieur à celui d'une enquête bien menée dès le départ.

Enfin, ces événements entraînent souvent un effet domino : les retards de production peuvent générer des pénalités contractuelles ou la perte de clients clés.

b. Désorganisation interne et affaiblissement de la culture qualité

Au-delà du volet financier, une mauvaise gestion des anomalies déstabilise le fonctionnement interne. Des enquêtes bâclées ou répétitives réduisent la confiance des équipes et freinent la remontée d'information terrain. Cette perte de crédibilité limite l'adhésion aux démarches qualité.

La surcharge liée à des investigations mal structurées détourne les équipes de leurs missions essentielles, ce qui nuit à la productivité et à l'efficacité opérationnelle. Peu à peu, cela érode la culture qualité de l'entreprise et fragilise l'engagement des collaborateurs.

Un système interne désorganisé réagit plus lentement aux nouveaux écarts, ce qui aggrave les pertes et renforce le risque de sanctions.

c. Perte de réputation et vulnérabilité juridique

Les impacts sur la réputation sont souvent durables. Une entreprise visée par des rappels massifs ou des sanctions visibles peut perdre la confiance des autorités, des prescripteurs et des patients. Cela conduit à une surveillance accrue par les agences comme la FDA ou l'EMA, et à une préférence donnée à d'autres fournisseurs jugés plus fiables.

Une médiatisation négative peut déclencher une crise d'image. Dans certains cas, des associations de patients ou des juridictions engagent des procédures, pouvant déboucher sur des indemnisations majeures. Plusieurs scandales sanitaires ont illustré combien une anomalie mal gérée peut affecter la crédibilité d'un laboratoire.

Cette dégradation d'image peut freiner les projets de développement : obtention de nouvelles AMM, partenariat stratégique, attractivité ressource humaine, etc.

d. Bilan général et interdépendance des conséquences

Ces différents impacts ne sont jamais isolés. Ils s'enchaînent : un défaut d'analyse peut générer une non-conformité, conduire à un rappel, provoquer une désorganisation, affaiblir la culture qualité, et augmenter le risque d'anomalies ultérieures. Ce cercle vicieux représente une menace stratégique majeure.

Cela souligne l'importance d'un système qualité robuste, d'enquêtes rigoureuses et d'une traçabilité fiable. Maîtriser les anomalies, c'est protéger bien plus que la conformité : c'est assurer la résilience et la pérennité de l'entreprise.

I.4.5 Conclusion

La gestion des anomalies occupe aujourd'hui une place centrale dans le système qualité pharmaceutique. Ce premier chapitre a mis en évidence que même des écarts apparemment mineurs peuvent révéler des fragilités importantes s'ils ne sont pas correctement investigués et traités. Une anomalie n'est jamais un événement isolé : elle peut déclencher une série de conséquences négatives sur la qualité des médicaments, l'organisation du site, la conformité réglementaire ou la stabilité économique de l'entreprise.

Ces différents risques, internes comme externes, s'enchaînent souvent les uns aux autres. Leur interaction crée un effet boule de neige qui impose une vigilance continue. À travers les différentes sections de cette première partie, nous avons ainsi souligné à quel point la gestion rigoureuse des anomalies doit être une priorité dans une démarche qualité moderne et fiable.

Mais c'est surtout l'étape de l'investigation qui en constitue le point central. Comprendre les causes d'un écart, analyser ce qui a dysfonctionné, proposer une réponse pertinente : c'est à ce moment que se joue l'efficacité de la réponse qualité. C'est donc naturellement vers cette question que se tournera la deuxième partie.

Elle ouvrira la réflexion sur les outils et méthodes d'investigation. Comment analyser une anomalie ? Quelles approches utiliser ? Quels outils sont les plus adaptés aux différentes situations de terrain ? Ces questions seront au cœur de notre développement à venir.

II Les outils dans l'investigation qualité

II.1 – L'investigation qualité

Les investigations qualité occupent une place centrale dans l'organisation pharmaceutique. Dès qu'une anomalie est détectée, elles visent à en identifier la cause, à mettre en œuvre des actions pour éviter sa réapparition, et à démontrer que l'analyse a été conduite de manière rigoureuse et conforme.

Cette démarche est encadrée par des attentes réglementaires précises. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), les lignes directrices de la FDA et la norme ICH Q10 exigent que toute investigation soit structurée, documentée, fondée sur des faits, traçable et adaptée à la gravité de la situation. Ces exigences traduisent la nécessité d'une approche cohérente, proportionnée et justifiable.

En pratique, les entreprises pharmaceutiques mobilisent différentes approches selon les ressources disponibles, la nature de l'écart ou les spécificités du site. Il n'existe pas de modèle unique : les établissements pharmaceutiques mobilisent différentes démarches, en combinant une méthode d'investigation et des outils d'analyse selon les besoins du cas. Avant d'aller plus loin, il est donc utile de clarifier ces deux notions

II.2 – Méthode et outil d'investigation : définitions clés

Une investigation qualité repose sur deux éléments clés : la méthode d'investigation, qui guide l'ensemble du raisonnement, et les outils d'analyse, qui soutiennent certaines étapes précises. Bien les distinguer permet de structurer l'analyse de manière cohérente et efficace.

- La méthode d'investigation correspond à une démarche globale et structurée. Elle encadre l'analyse depuis la détection de l'écart jusqu'à la mise en œuvre des actions correctives. Les méthodes comme le GPS, l'A3 ou la méthode Shainin proposent des étapes claires, un cadre logique et un support collaboratif pour accompagner les équipes tout au long de l'enquête.
- Les outils d'analyse sont des appuis ponctuels utilisés à l'intérieur de cette démarche. Ils servent à organiser les faits, explorer les causes, visualiser des enchaînements ou hiérarchiser les risques. Leur utilité dépend de leur bon choix et de leur bonne intégration dans la méthode. Ils facilitent la compréhension sans remplacer la démarche globale.

Confondre méthode et outil fragilise l'investigation. Un outil ne suffit pas à structurer une enquête, et une méthode sans outils reste incomplète. C'est leur articulation qui rend l'analyse solide et pertinente.

II.2.1 Intégration des outils au sein de la méthode

L'efficacité d'une analyse d'anomalie repose autant sur le choix de la méthode que sur la manière dont les outils sont mobilisés à l'intérieur de cette démarche. Les outils ne remplacent jamais la méthode : ils en sont des composants ponctuels, utilisés pour structurer une étape précise du raisonnement (ex. : caractérisation, visualisation, exploration ou hiérarchisation). Leur pertinence dépend donc de la logique méthodologique dans laquelle ils s'insèrent.

Mais ce choix ne peut pas être arbitraire. Il s'appuie sur plusieurs critères :

- Le niveau de maîtrise des équipes
- Les contraintes de temps et de ressources
- La nature et la disponibilité des données à exploiter

Ainsi, un outil ne se choisit ni par habitude ni par préférence personnelle, mais selon son adéquation avec le contexte de l'enquête. Certains outils nécessitent des compétences spécifiques, d'autres sont mieux adaptés à des diagnostics rapides, ou encore certains demandent une base factuelle solide pour être interprétés correctement. Leur apport réel dépend de leur bon usage, au bon moment, pour la bonne étape.

Il n'existe donc pas de bon outil en soi, seulement des outils plus ou moins adaptés à la situation, et à condition d'être correctement articulés à une méthode d'analyse cohérente. Cette articulation, plus que le choix technique lui-même, constitue l'un des leviers essentiels pour garantir la qualité de l'investigation et la fiabilité des actions correctives qui en découlent.

II.2.2 – Enjeux réglementaires du choix des méthodes et outils

Au-delà de ces exigences générales, les textes réglementaires n'imposent pas de méthode spécifique pour conduire une investigation. Les autorités ne prescrivent pas l'usage d'un format particulier, ni ne favorisent des méthodes ou outils issus d'approches comme le Lean ou l'amélioration continue. Ce qui importe, c'est que le raisonnement suive une logique rigoureuse, adaptée à la situation.

La FDA rappelle d'ailleurs que « l'investigation doit être clairement documentée, et les conclusions doivent être scientifiquement fondées »[13]. Cette exigence illustre la philosophie commune portée par les BPF[3], les lignes directrices de la FDA[13] et le guide ICH Q10[12] : garantir une démarche traçable, cohérente, et tournée vers la prévention durable.

Cette liberté laissée aux établissements constitue un levier stratégique, à condition qu'ils soient capables d'argumenter et de structurer leur choix avec cohérence. C'est dans cet esprit que de nombreuses entreprises ont progressivement mis en place des référentiels internes communs, qui, sans être formalisés comme des standards universels, servent de socle aux pratiques locales d'investigation.

II.2.3 – Le cheminement d'analyse commun en industrie

Pour répondre aux exigences des autorités en matière d'investigation, la plupart des établissements s'appuient sur une structure d'analyse standardisée. Ce raisonnement, souvent intégré aux procédures qualité internes, guide le traitement des anomalies depuis leur détection jusqu'à leur résolution. Il repose sur un enchaînement logique d'étapes, depuis la description du problème jusqu'à la mise en œuvre d'actions correctives et préventives.

Dans ce document, nous parlerons de "méthode classique" pour désigner ce cheminement. Il ne s'agit pas d'une méthode normée ou imposée, mais d'un cadre intellectuel largement partagé dans l'industrie, car il permet de structurer efficacement l'analyse des écarts. Cette expression nous aidera à le distinguer d'approches plus spécifiques ou outillées que nous étudierons plus loin. Ce raisonnement constitue d'ailleurs la base commune de nombreuses méthodes formalisées que nous présenterons en quatrième partie.

En pratique, cette démarche se concrétise souvent sous la forme de formulaires, papier ou numériques, structurés en rubriques successives à compléter dans un ordre logique. Ces supports permettent d'assurer la traçabilité de l'enquête, d'en garantir la reproductibilité, et d'y intégrer les outils pertinents selon le contexte. C'est sur cette base commune que s'articulera l'étude des outils d'investigation dans les sections suivantes.

Voici les étapes généralement suivies :

- Caractérisation initiale de l'anomalie : Cette première étape consiste à décrire objectivement l'écart constaté. Elle documente les circonstances de survenue : date, heure, zone ou équipement concerné, nature du problème, produit ou lot impliqué, mode de détection. L'objectif est de poser une base factuelle claire, sans interprétation, sur laquelle reposera toute l'analyse.
- Collecte et validation des faits : Cette phase vise à réunir toutes les informations utiles pour comprendre le contexte exact de l'événement. Cela peut inclure les enregistrements de production, les rapports de maintenance, les retours des opérateurs ou les relevés

environnementaux. L'enjeu est de vérifier les faits avec fiabilité et de détecter d'éventuels écarts par rapport aux pratiques établies.

- Analyse des causes potentielles : Une fois les faits vérifiés, l'équipe formule des hypothèses sur les origines possibles de l'écart. Ce travail se fait souvent de manière collective, en impliquant les équipes de terrain et l'assurance qualité. L'analyse explore différentes dimensions : procédures, équipements, formation, facteur humain, communication... L'objectif est d'élargir le champ des causes possibles sans conclure trop vite.
- Identification de la cause racine : L'étape suivante consiste à déterminer la cause principale de l'anomalie, celle qui explique en profondeur sa survenue. Cette validation repose sur la logique du raisonnement, la solidité des faits et la cohérence des hypothèses retenues. Elle peut s'appuyer sur un raisonnement déductif ou sur des outils d'analyse. Le choix de cette cause est crucial car il oriente les actions à mettre en œuvre.
- Définition et mise en œuvre des CAPA : À partir de la cause identifiée, un plan d'action est défini. Il comprend une correction immédiate (action corrective) et des mesures pour éviter que l'anomalie ne se reproduise (action préventive). Les actions sont définies en lien avec la gravité de l'écart et les objectifs de prévention.
- Vérification de l'efficacité : Cette dernière étape vérifie que les CAPA ont permis de résoudre le problème durablement. Elle s'appuie sur des éléments concrets : suivi de non-réurrence, conformité retrouvée, retours d'expérience, audits internes. Si les résultats sont insuffisants, les actions peuvent être ajustées avant la clôture définitive du dossier.

Ce modèle, bien qu'empirique, fournit un cadre simple et cohérent qui répond aux attentes des inspections. Il sert de base partagée pour analyser les écarts, tout en restant flexible face aux contraintes du terrain. Il permet aussi d'intégrer, selon les besoins, des outils d'investigation plus ciblés, que nous verrons plus loin.

II.2.4 – Le rôle du document qualité dans l'usage des outils

Le raisonnement standardisé décrit précédemment ne repose pas uniquement sur l'expérience des équipes. Il s'appuie aussi sur un document qualité structurant, souvent désigné comme formulaire ou dossier d'analyse d'anomalie. Ce document accompagne l'enquête étape par étape : il en balise le déroulement, assure sa traçabilité, et facilite la communication entre les acteurs.

Ce support joue également un rôle important dans l'usage des outils d'analyse. Dans de nombreux cas, ceux-ci ne sont pas choisis librement mais imposés par la structure même du formulaire. Certains outils sont intégrés directement dans les trames, notamment aux étapes clés comme la description initiale

(avec un QQQCCP) ou la recherche de causes (avec un tableau « 5 pourquoi » ou un diagramme d'Ishikawa à compléter). L'enquêteur n'a alors plus à sélectionner l'outil : il complète celui qui est prévu, selon un format prédéfini et souvent limité à un ou deux outils par dossier.

En résumé, le document qualité structure et encadre le déroulement de l'investigation. Il aide à poser un cadre rigoureux et conforme aux attentes réglementaires. L'efficacité de ce support repose donc sur la façon dont les outils intégrés sont utilisés : ils doivent accompagner l'analyse de manière pertinente, et non être renseignés de façon automatique.

II.2.5 Les raisons de cette approche standardisée

L'utilisation généralisée d'un raisonnement standardisé en industrie pharmaceutique ne résulte pas seulement d'une volonté de conformité réglementaire. Elle vise simplement à concilier exigence de qualité et réalités du terrain. Cette forme d'analyse structurée, s'est imposée dans les pratiques pour sa simplicité de mise en œuvre, son accessibilité et sa compatibilité avec les exigences de traçabilité et de contrôle qualité. Elle constitue également un moyen efficace de répondre aux attentes réglementaires, en assurant un cadre clair et conforme pour la gestion des anomalies.

Parmi les premiers avantages, on retrouve la capacité à offrir un cadre homogène, compréhensible par tous, indépendamment de l'expérience des personnes chargées de l'investigation. En structurant les étapes et en proposant parfois des outils intégrés directement dans les supports qualité. Ce système limite les interprétations hasardeuses, facilite la relecture, et permet un traitement plus rapide des anomalies, notamment dans les environnements sous pression (production active, libération de lot, audits imminents).

Cette standardisation joue aussi un rôle dans la formation progressive des équipes. En travaillant dans un cadre répété, les collaborateurs acquièrent plus facilement les réflexes d'analyse attendus. Cela contribue à construire une culture d'enquête partagée.

Mais cette logique présente aussi des limites. En imposant un format fixe et des outils prédéfinis, elle peut freiner l'adaptation au contexte spécifique de certaines anomalies. Des outils inadaptés peuvent être appliqués par automatisme, sans réflexion approfondie, réduisant ainsi l'utilité réelle de l'analyse. Le raisonnement peut alors devenir une simple formalité administrative, où le remplissage du formulaire prend le pas sur la recherche de compréhension technique.

Si cette approche standardisée répond à des besoins organisationnels clairs, elle ne garantit pas à elle seule la qualité de l'investigation. Sa pertinence dépend de la manière dont elle est utilisée, de la

capacité des équipes à en comprendre le sens, et de leur faculté à ajuster leur raisonnement en fonction du contexte réel de l'écart. Ces constats justifient la nécessité de mieux comprendre les outils qui la composent, et les conditions dans lesquelles ils apportent une réelle valeur ajoutée à l'enquête.

II.2.6 Les outils qui composent le raisonnement standardisé

Pour mener une analyse efficace, les équipes qualité s'appuient sur une variété d'outils adaptés aux différentes étapes de l'investigation. Ces outils facilitent la structuration des données, l'exploration des causes possibles et la prise de décision.

Le choix des outils dépend logiquement du contexte et des contraintes de l'enquête, sans qu'un modèle unique puisse s'imposer. Certains servent à rechercher les causes, d'autres à les hiérarchiser ou à les représenter. Pour structurer cette diversité, il est possible de regrouper les outils selon trois grandes familles fonctionnelles :

- Les outils de visualisation ou de structuration, qui permettent de représenter les informations de façon claire et organisée
- Les outils de recherche de causes, qui visent à émettre des hypothèses et à identifier les facteurs à l'origine de l'anomalie et à remonter jusqu'à la cause racine
- Les outils de hiérarchisation ou de priorisation, qui aident à cibler les causes les plus critiques ou les plus probables.

Les outils de recherche de causes occupent une place centrale dans la majorité des investigations. Ils sont attendus par les autorités réglementaires, qui exigent l'identification d'une cause racine étayée par un raisonnement clair. Leur bonne utilisation conditionne la qualité des hypothèses formulées, la pertinence des actions correctives mises en œuvre, et la crédibilité de l'enquête lors des inspections.

Ils interviennent en général après la phase de caractérisation et de collecte des faits. Ils sont utilisés aussi bien dans les investigations de la "méthode classique" que dans des méthodes plus complexes comme le GPS ou encore l'A3. Ils forment le socle de l'analyse technique et seront donc développés en priorité dans les sections suivantes après un détour volontaire par les outils de visualisation structuration et de hiérarchisation priorisation, pour en faciliter la lecture.

II.3 Les outils

II.3.1 Outils de structuration / Visualisation

Avant toute démarche d'analyse causale, une étape essentielle consiste à comprendre et définir précisément le problème rencontré. Dans le cadre d'une investigation qualité, la collecte de faits isolés ne suffit pas. Il faut aussi organiser ces données, les relier entre elles et en dégager une vision structurée. C'est le rôle des outils de contextualisation.

Ces outils aident à construire une base solide pour l'analyse, en clarifiant dès le départ le problème posé, en rendant lisible le déroulé des opérations concernées, en mettant en lumière les points de blocage ou les erreurs possibles, et en organisant de manière cohérente les éléments disponibles. Ils servent à :

- Clarifier les faits connus sans interprétation hâtive
- Identifier les acteurs, les étapes et les interactions impliquées
- Distinguer les données disponibles de celles à compléter
- Fournir un socle objectif pour le choix ultérieur de l'outil d'analyse causale le plus adapté

Parmi les outils les plus utilisés dans cette phase préliminaire figurent notamment :

- Le QQQQCCP, qui aide à structurer la description factuelle de l'écart
- La frise chronologique, pour visualiser la séquence d'événements dans le temps
- La cartographie de processus, qui reconstitue le déroulé logique et les interfaces du flux
- Le Gemba Walk, qui confronte la théorie aux pratiques réelles.

Ils sont d'ailleurs cohérents avec les recommandations des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et des guides d'investigation internationaux, qui insistent sur la maîtrise documentaire, la traçabilité, et la robustesse des données préalables à toute analyse.

Dans les paragraphes suivants, chacun de ces outils sera brièvement présenté, avec un focus particulier sur le QQQQCCP, qui demeure l'un des plus fréquemment employés en industrie pharmaceutique.

a. QQQQCCP

Le QQQQCCP est l'un des outils de base les plus couramment utilisés en début d'investigation qualité, en particulier dans la "méthode classique". Il est souvent associé à un outil d'analyse causale, généralement un diagramme 5M d'Ishikawa, pour constituer ensemble le socle de l'approche

d'investigation traditionnellement mise en œuvre dans l'industrie pharmaceutique. Il ne vise pas à identifier une cause, mais à décrire l'écart de manière claire, rigoureuse et factuelle. Fondé sur sept questions simples (Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?), il permet de poser un cadre d'analyse partagé, objectif et sans zone d'ombre dès les premières étapes.

Sa simplicité et sa polyvalence expliquent qu'il soit très fréquemment intégré dans les formulaires d'anomalie ou de déviation. Il s'adapte à tout type d'écart (technique, humain, documentaire...) et sert avant tout à structurer la description initiale à partir de faits observables, traçables ou vérifiables. Cette première analyse factuelle contribue à poser les bases d'une investigation plus approfondie.

Voici comment chaque entrée du QQQQCCP aide à contextualiser l'écart :

- Qui ? Qui a constaté l'écart ? Qui était présent au moment des faits ? Qui aurait dû intervenir ? Elle aide à cerner les acteurs impliqués et à repérer les interlocuteurs clés pour collecter des informations complémentaires.
- Quoi ? Quel écart a été observé ? Par rapport à quoi (procédure, spécification, résultat attendu...) ? Elle permet d'objectiver le problème à partir de faits mesurables ou visibles. Exemple : « Température hors plage sur 3 relevés consécutifs ».
- Où ? Dans quelle zone, sur quelle ligne ou quel équipement l'écart a-t-il été détecté ? Elle permet de localiser précisément l'écart et d'orienter la recherche documentaire ou terrain (logs, maintenance, nettoyage...).
- Quand ? Quand l'événement s'est-il produit ? Quand a-t-il été détecté ? Elle précise le moment de l'événement et facilite la mise en lien avec d'éventuelles anomalies associées.
- Comment ? Quel est le déroulé opérationnel observé ? L'écart est-il lié à une action, une omission, un enchaînement ? Elle sert à décrire le déroulé concret des opérations, sans chercher à interpréter.
- Combien ? Quelle est l'ampleur de l'écart ? Combien d'unités, de résultats ou de personnes sont concernés ? Elle donne une première estimation de l'impact de l'écart (volume, portée, criticité).
- Pourquoi ? Pourquoi l'écart est-il jugé significatif ? Quelle est la raison de sa déclaration ? Elle sert à rappeler pourquoi l'écart est pris au sérieux (conformité, risque qualité, sécurité patient...).

Le QQQQCCP intervient en amont de l'analyse causale. Il ne remonte pas à une cause, mais il permet de s'assurer que le problème est posé de façon claire, homogène et partagée. Il favorise une lecture commune du contexte par tous les investigateurs, évitant les biais ou malentendus initiaux.

Cet outil n'oriente pas directement vers une conclusion, mais il peut éclairer le choix de la méthode d'analyse la plus pertinente.

b. Frise chronologique

La frise chronologique est un outil simple et visuel qui permet de reconstituer, étape par étape, le déroulement d'un écart. Elle sert à organiser dans le temps tous les faits connus, en les positionnant les uns par rapport aux autres selon leur ordre d'apparition ou de détection.

Elle est particulièrement utile quand l'anomalie implique plusieurs actions ou acteurs, ou quand il s'est écoulé du temps entre l'événement et sa découverte. En donnant une vue d'ensemble claire, elle permet de repérer les décalages, les zones floues ou les incohérences éventuelles.

Comme le QQQQCCP, elle aide à mieux comprendre le contexte du problème. Les deux outils peuvent d'ailleurs être utilisés ensemble : l'un pour structurer les faits, l'autre pour les replacer dans le temps.

La frise peut être réalisée sous différentes formes : sur papier, en tableau informatique, ou intégrée à un logiciel qualité. Elle s'appuie toujours sur des données vérifiables : dossiers de lot, enregistrements, rapports, observations.

Elle fournit un support partagé, à jour et vérifiable, qui permet de lancer l'analyse sur une base commune et structurée.

c. Gemba Walk

Le Gemba Walk est un outil d'observation qui consiste à se rendre sur le lieu où l'écart a pu se produire, souvent une zone de production ou de conditionnement. L'objectif est d'observer les conditions réelles d'exécution du travail, sans se baser uniquement sur les procédures ou les déclarations [21].

On observe le déroulement réel des opérations dans leur environnement, les outils utilisés et les éventuelles contraintes. L'objectif est de vérifier si les pratiques sont conformes à ce qui est attendu et de repérer d'éventuels écarts non documentés.

Le Gemba Walk se fait souvent en silence ou en posant des questions simples, pour ne pas perturber l'activité. Il est utilisé pour mieux comprendre les gestes, l'enchaînement des tâches, l'ergonomie, l'accessibilité des documents, ou encore l'état général du poste de travail.

C'est un outil très utilisé dans les environnements de production, notamment pour les enquêtes impliquant des manipulations concrètes. Il complète les autres outils de contextualisation en apportant

une vision directe, visuelle, de la situation, et permet de mieux comprendre dans quel contexte concret l'anomalie a eu lieu.

d. Cartographie de processus

La cartographie de processus est un outil visuel qui permet de représenter un enchaînement d'activités. Elle prend généralement la forme d'un schéma simple ou structuré, selon les besoins de visualisation. Elle s'appuie en grande partie sur la description théorique du processus tel qu'il est censé être réalisé, ce qui lui confère une approche complémentaire de celle du Gemba Walk, plus centrée sur l'observation concrète du fonctionnement réel. Elle permet de visualiser comment un processus s'enchaîne dans sa logique globale, et de situer clairement l'étape ou la zone dans laquelle l'anomalie s'est produite.

Dans le cadre d'une investigation qualité, on l'utilise généralement pour se concentrer sur l'environnement local de l'écart, sans forcément cartographier tout le processus de fabrication. L'idée est de visualiser clairement les différentes actions, les points de passage, les interfaces entre opérateurs, machines ou services.

Cette représentation aide à repérer les zones de transition sensibles, les interactions entre plusieurs acteurs, ou les étapes critiques qui ne ressortent pas toujours dans une description écrite. Elle permet aussi de créer un support commun entre les services pour discuter du problème.

Elle peut être construite sur tableau blanc, via un logiciel ou intégrée aux outils du système qualité, selon les pratiques de l'entreprise. C'est un complément utile aux autres outils de contextualisation, en particulier quand l'écart touche plusieurs équipes ou concerne des enchaînements complexes.

Bien entendu, ces quelques outils ne constituent qu'un aperçu des nombreuses approches disponibles pour structurer ou visualiser une situation. Il en existe une grande variété, souvent spécifiques à la culture d'entreprise, au type de produit ou à la nature du processus impliqué. L'objectif ici était de proposer un panel représentatif, montrant comment des outils aux logiques différentes peuvent éclairer une même étape du raisonnement. La même logique guidera la présentation des outils de hiérarchisation dans la section suivante.

II.3.2 – Outils de hiérarchisation et priorisation

Une fois les causes d'une anomalie établies, il est indispensable de définir les actions à mettre en œuvre pour y répondre. Toutes ne se valent pas en termes d'urgence, d'impact ou de faisabilité.

C'est dans cette logique que s'inscrivent les outils de hiérarchisation et d'aide à la décision (priorisation). Situés dans les dernières étapes du raisonnement de la "méthode classique" présentée plus haut (sélection des CAPA, planification, justification des choix), ils servent à évaluer, comparer et prioriser les actions possibles. Ils sont particulièrement utiles lorsqu'il existe plusieurs causes identifiées, ou lorsque des contraintes organisationnelles exigent des arbitrages (manque de ressources, délais serrés, exigences réglementaires).

Ces outils structurent les décisions à prendre en fin d'analyse. Ils appuient les choix avec des critères concrets, lisibles et justifiables lors d'un audit ou d'une revue qualité.

Dans cette section, nous illustrons deux outils. Il en existe bien d'autres, mais ceux-ci permettent de montrer différentes approches possibles de la priorisation, sans prétendre à l'exhaustivité :

- Le diagramme de Pareto, pour visualiser les causes dominantes dans un ensemble de données
- La matrice de criticité, qui croise gravité et probabilité pour estimer le risque associé à chaque cause ou action

Chacun suit une logique propre, mais tous visent une même finalité : rendre la décision qualité plus pertinente, plus lisible et plus cohérente avec les priorités opérationnelles.

a. Le diagramme de Pareto (Annexe 1)

Le diagramme de Pareto est un outil de visualisation simple et efficace permettant de hiérarchiser les causes identifiées d'un écart. Il aide à concentrer les efforts là où ils auront le plus d'impact, en distinguant les causes majeures de celles qui sont plus marginales.

Basé sur le principe des 80/20 (80 % des effets sont souvent dus à 20 % des causes), il se présente sous la forme d'un graphique à barres, où les causes sont classées de la plus fréquente à la moins fréquente. Une courbe cumulative vient compléter la lecture, pour visualiser l'importance relative de chaque cause dans le phénomène global [22].

Cet outil est utile dans plusieurs contextes :

- Lorsqu'un grand nombre de causes contributives ont été identifiées, pour éviter de se disperser
- Dans les démarches d'amélioration continue, pour suivre les tendances d'écarts ou orienter les plans d'actions
- Dans le reporting qualité, pour appuyer les décisions de manière visuelle et objective

Le diagramme de Pareto permet de visualiser, parmi les causes déjà identifiées, celles qui ont le plus de poids. Il facilite ainsi la hiérarchisation et le tri des données, pour concentrer l'attention sur les leviers d'action les plus impactants.

Il permet de concentrer les CAPA sur les causes significatives, de justifier la mise en second plan des causes mineures, et de faciliter la communication entre services en illustrant visuellement les priorités.

C'est un outil rapide à mettre en œuvre, accessible, et qui apporte une vraie valeur ajoutée dans les contextes où les ressources doivent être orientées avec discernement.

b. La matrice de criticité (Annexe 2)

La matrice de criticité est un outil d'aide à la décision très répandu en qualité. Elle représente visuellement les risques associés à une cause ou à une action, en croisant deux critères : gravité de l'impact et probabilité de récurrence. Sous forme de tableau à double entrée, chaque cellule reflète un niveau de criticité. Plus un événement est grave et/ou fréquent, plus il se situe en zone critique (généralement rouge). Les zones vertes indiquent des risques faibles, souvent jugés acceptables ou secondaires [23].

Cet outil est utilisé à différents moments du raisonnement qualité, en particulier :

- Pour prioriser les CAPA lorsqu'il y a plusieurs pistes d'action possibles
- Pour justifier les décisions prises dans les plans d'actions
- Dans l'évaluation de modifications (changement de procédé, d'équipement...) pour anticiper les nouveaux risques

Elle est particulièrement précieuse lorsque toutes les causes ne peuvent être traitées immédiatement. Sa lisibilité, souvent appuyée par un code couleur, facilite la communication au sein des équipes et avec les auditeurs.

Parmi ses atouts, on retrouve :

- Une compréhension rapide et partagée des priorités
- Une meilleure justification des choix d'actions correctives ou préventives
- Et une capacité à fédérer plusieurs services autour d'une même évaluation

En revanche, elle repose sur une évaluation humaine. Il est donc important de s'appuyer sur des critères définis collectivement pour limiter les écarts d'interprétation. Enfin, la matrice de criticité classique ne

prend pas en compte certains paramètres comme la détectabilité, ce qui peut restreindre son usage dans des analyses plus poussées.

Ces outils de hiérarchisation viennent clore cette section dédiée à l'aide à la décision. Ils illustrent, à travers deux exemples distincts, la diversité des approches possibles en matière de priorisation des actions qualité. La section suivante portera sur les outils d'analyse causale, décrits plus en détail en raison de leur rôle central dans les démarches d'investigation.

II.4 – Outils d'analyse causale

Les outils d'analyse causale interviennent logiquement au cœur du raisonnement qualité, une fois le problème contextualisé et avant de définir les actions à mener. Dans cette thèse, ils sont volontairement présentés dans un second temps afin de renforcer la lisibilité du chapitre. Leur rôle central dans l'investigation, la richesse de leur mise en œuvre et leur mobilisation dans un cas pratique justifient pleinement ce choix.

Lorsqu'une anomalie survient en production, en laboratoire ou ailleurs dans le flux pharmaceutique, l'une des premières attentes des systèmes qualité est d'en comprendre l'origine. Il ne s'agit pas de formuler une hypothèse vague, ni de désigner un responsable, mais bien d'identifier les causes réelles qui ont permis à l'écart de survenir, voire de ne pas être détecté immédiatement.

C'est précisément à cette étape qu'interviennent les outils d'analyse causale. Ils aident à structurer la réflexion, à explorer méthodiquement plusieurs hypothèses, et à remonter progressivement vers les causes profondes du dysfonctionnement.

Dans la pratique, ces outils constituent le socle du raisonnement qualité. Ils forment la base méthodologique de ce que l'on appelle communément la "méthode classique". Utilisés seuls ou combinés, ils encadrent le raisonnement et permettent d'identifier des leviers d'action pertinents à partir des faits observés.

Dans cette section, quatre outils seront développés plus en détail parmi les plus utilisés sur le terrain:

- Le 5 Pourquoi, outil d'investigation linéaire
- Le diagramme d'Ishikawa, outil visuel qui regroupe les causes par grandes familles
- L'arbre des causes, outil chronologique

- L'AMDEC appliquée à l'investigation, outil analytique permettant de hiérarchiser les défaillances

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais d'un échantillon ciblé, illustrant la diversité des approches disponibles pour investiguer les causes, en fonction du contexte, des objectifs et des ressources de l'entreprise.

II.4.1 – La méthode des 5 pourquoi

Parmi les outils d'analyse causale en industrie pharmaceutique, la méthode des 5 pourquoi se distingue par sa simplicité et sa capacité à structurer un raisonnement clair, sans recourir à une méthodologie complexe. Elle est largement utilisée pour investiguer les anomalies du quotidien, dans des contextes où une réaction rapide et rigoureuse est attendue

Développée dans les années 1930 par Sakichi Toyoda pour le système de production Toyota, cette méthode repose sur un principe simple : remonter à la cause racine d'un problème en posant successivement la question « Pourquoi ? » à partir d'un fait observé. Chaque réponse sert de base à la question suivante, jusqu'à atteindre une cause suffisamment profonde [24].

Le chiffre cinq n'est qu'indicatif, selon les cas, deux ou trois niveaux peuvent suffire, tandis que d'autres situations nécessitent d'aller au-delà.

L'analyse commence par une formulation claire et factuelle de l'événement initial, sans interprétation. Ce fait de départ peut être structuré à l'aide d'un outil de contextualisation présenté précédemment (QQOQCCP, frise chronologique, etc.), afin de garantir une base solide et partagée. Ensuite, la question « Pourquoi ce problème s'est-il produit ? » est posée. Chaque réponse doit reposer sur un fait vérifiable : constat, donnée documentaire, ou observation terrain. Ce processus est répété à chaque niveau jusqu'à l'identification d'une cause jugée pertinente.

Chaque étape doit :

- Être logiquement liée à la précédente
- S'appuyer sur des faits concrets
- Aboutir à une réponse claire, compréhensible et exploitable

La cause finale identifiée doit :

- Être suffisamment profonde pour prévenir une récurrence

- Être actionnable dans le cadre d'un plan correctif
- Être justifiable et traçable dans le dossier d'anomalie

Exemple d'application :

Niveau	Question posée	Réponse apportée	Source de vérification
1	Pourquoi le flacon est mal fermé ?	Le bras de vissage était mal positionné	Observation sur ligne
2	Pourquoi le bras était mal positionné ?	Une intervention manuelle a modifié l'alignement	Rapport de maintenance
3	Pourquoi l'intervention a eu cet effet ?	Le technicien n'a pas suivi la procédure	Entretien
4	Pourquoi la procédure n'a pas été suivie ?	Aucun contrôle post-intervention prévu	Revue de la procédure
5	Pourquoi aucun contrôle n'est prévu ?	Il n'existe pas de vérification formalisée	Analyse documentaire

Tableau 1 : exemple d'application d'un 5 pourquoi

Cette méthode peut être utilisée oralement ou formalisée dans un tableau comme ci-dessus, intégré aux documents d'enquête.

a. Les avantages

La méthode des 5 pourquoi permet de structurer un raisonnement logique à partir d'un événement concret. Le fait de poser une série de questions successives pousse à dépasser les explications

superficielles. En exigeant à chaque étape une réponse vérifiable, elle favorise l'identification de causes racines fondées et exploitables.

Cette structure simple permet d'explorer rapidement les dimensions systémiques d'un écart, notamment lorsque les premières réponses mettent en évidence des lacunes organisationnelles, des défaillances de procédure ou un manque de supervision. C'est cette progression séquencée qui permet de révéler des failles structurelles souvent négligées dans les approches plus intuitives.

Sa facilité d'utilisation constitue également un avantage fort : elle peut être appliquée oralement, en réunion, ou par écrit sans besoin d'outil informatique. Cette accessibilité la rend précieuse dans les situations où une réaction rapide est attendue.

Enfin, son format question/réponse s'intègre naturellement aux exigences documentaires de l'industrie pharmaceutique : chaque étape est traçable, chaque hypothèse justifiable, ce qui en fait un outil fiable en termes de conformité réglementaire.

b. Les limites

La méthode montre ses limites dès lors que le problème investigué comporte plusieurs causes potentielles. Sa logique linéaire favorise une seule chaîne causale, ce qui restreint sa capacité à cartographier des interactions complexes entre facteurs humains, techniques et organisationnels.

Par ailleurs, son efficacité repose entièrement sur la rigueur de son utilisateur. En l'absence de cadre structurant ou de relecture critique, le raisonnement peut s'avérer biaisé, partiel ou fondé sur des hypothèses fragiles. Cela réduit la portée de l'analyse et peut orienter vers des conclusions incomplètes.

L'absence d'exploration large préalable constitue une autre faiblesse. Contrairement à des outils plus ouverts comme le diagramme d'Ishikawa, le 5 pourquoi ne favorise pas l'identification d'hypothèses multiples. Il se contente de dérouler un fil unique, sans garantie d'exhaustivité.

c. Conclusion

La méthode des 5 pourquoi reste l'un des outils les plus pertinents pour investiguer un écart simple, ponctuel, et survenu dans un processus globalement maîtrisé. Son efficacité repose sur un raisonnement structuré, progressif et directement ancré dans des faits vérifiables, qui permet d'identifier rapidement une cause racine exploitable.

Elle est particulièrement adaptée aux situations où l'enchaînement des événements est clair et limité : erreur de saisie, oubli opérationnel, anomalie technique isolée... Dans ces cas, sa mise en œuvre rapide constitue un véritable levier pour enclencher des actions correctives pertinentes.

Mais sa simplicité est aussi sa limite. Face à des problématiques complexes ou multifactorielle, elle ne permet ni l'exploration de plusieurs pistes en parallèle, ni la mise en lumière des interactions entre causes contributives. Elle gagne alors à être complétée par des outils plus globaux. Tout l'enjeu réside donc dans le choix judicieux de l'outil au regard du type de problème rencontré. Bien utilisée, la méthode des 5 pourquoi s'inscrit pleinement dans une démarche qualité rigoureuse, tout en conservant un format simple, direct et conforme aux attentes réglementaires.

II.4.2 La méthode d'Ishikawa

Parmi les outils d'analyse causale, la méthode d'Ishikawa, représentée par le diagramme en « arêtes de poisson », est aujourd'hui l'outil d'analyse causale le plus couramment utilisé en industrie pharmaceutique. Elle occupe une place centrale dans les démarches d'investigation de la « méthode classiques », mais se retrouve également dans d'autres méthodologies alternatives que nous détaillerons dans la suite de cette thèse. Cette méthode développée dans les années 1960 par Kaoru Ishikawa permet de structurer l'analyse autour de grandes familles de causes, désignées sous le nom de « 5M » [25].

La méthode repose sur un raisonnement exploratoire structuré autour d'un diagramme en arêtes de poisson. Le problème analysé est placé en tête du schéma, et les grandes familles causales Matière, Méthode, Main-d'œuvre, Matériel, Milieu forment les branches principales. Selon les pratiques internes, d'autres catégories comme la Mesure, le Management ou la Maintenance peuvent également être ajoutées.

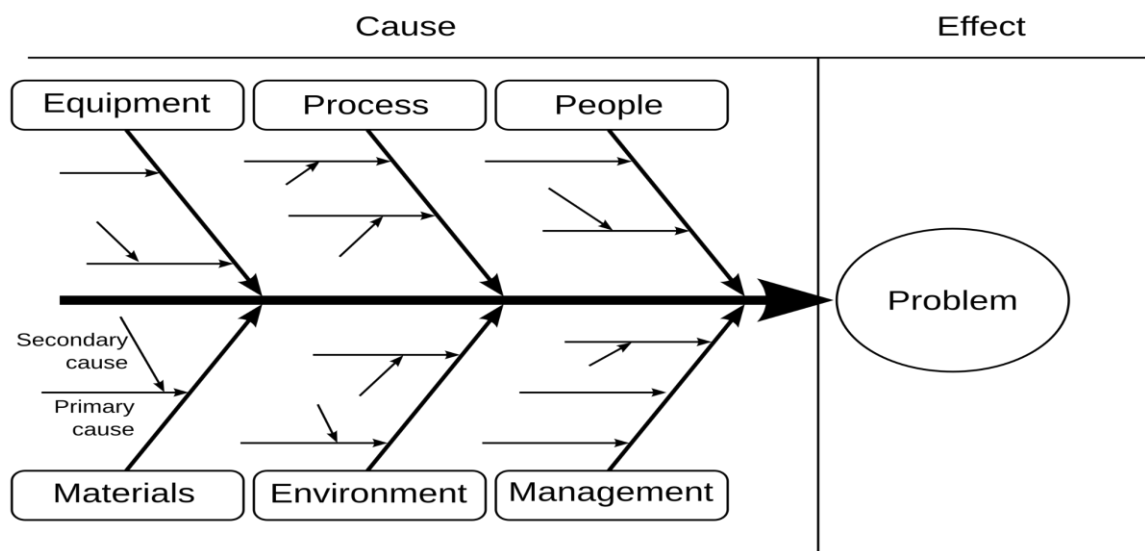


Figure 1 : Diagramme d'Ishikawa basé sur les 5M, avec ajout d'une branche « Management ». Image issue de Wikipédia [25].

Historiquement fondée sur un diagramme en arêtes de poisson, cette représentation visuelle correspond à la forme initialement développée par Kaoru Ishikawa. Toutefois, dans la pratique actuelle des industries pharmaceutiques, cette logique d'analyse par familles causales peut aussi être appliquée sous des formes alternatives, comme des tableaux ou des supports textuels plus épurés. Quelle que soit la forme choisie, l'approche repose toujours sur la structuration des causes selon le principe des 5M. Le support utilisé (diagramme, tableau ou autre) sert à poser visuellement les hypothèses. Il joue un rôle essentiel dans la phase d'émission, mais ne constitue qu'un point de départ : il doit être complété par une analyse approfondie pour aboutir à des causes réellement justifiables dans le dossier qualité.

C'est un outil complet qui combine structuration visuelle et raisonnement collectif. L'analyse se construit autour de plusieurs étapes successives, allant de l'émission d'hypothèses jusqu'à la sélection des causes plausibles, étayées par des faits. C'est ce cheminement structuré, plus que le support lui-même, qui en fait un outil d'analyse à part entière.

Dans les pratiques actuelles, cette méthode suit généralement le cheminement suivant :

1. Formuler le problème : il doit être précis, neutre et fondé sur un fait observable. Par exemple : "Présence de particules visibles dans un lot de solution injectable". Cette étape permet de fixer un point de départ commun à tous les participants, en évitant toute interprétation prématurée.

2. Tracer les branches principales : les grandes familles de causes sont positionnées autour de l'axe central du diagramme. Cette structuration oblige à explorer le problème sous plusieurs angles et pose le cadre d'une réflexion exhaustive.
3. Identifier les causes possibles : pour chaque famille, on complète les branches avec les éléments susceptibles d'avoir contribué à l'écart. Cette étape s'appuie sur les données disponibles, l'expérience terrain et les constats documentés, généralement en groupe. Elle constitue le cœur de l'émission d'hypothèses.
4. Vérifier les faits : les hypothèses avancées sont confrontées aux preuves disponibles (observations, enregistrements, rapports de maintenance, entretiens...). Cela permet d'écarter les suppositions infondées et de renforcer la crédibilité de l'analyse.
5. Retenir les causes plausibles : seules les causes appuyées par des éléments concrets sont retenues pour approfondissement. Les autres sont reformulées ou écartées.

Le diagramme d'Ishikawa structure les échanges collectifs et favorise une vision d'ensemble. Il aide à prendre du recul en visualisant toutes les pistes possibles, y compris lorsque plusieurs causes sont susceptibles de se combiner.

Sa force réside dans son aspect visuel, sa simplicité d'usage et sa capacité à soutenir une analyse pluridisciplinaire. Il peut être complété par d'autres outils comme le 5 pourquoi, notamment pour approfondir certaines causes identifiées.

a. Les avantages

La méthode d'Ishikawa tire sa pertinence de sa capacité à structurer l'analyse causale de manière méthodique et collaborative.

Son premier avantage découle de sa structure en familles causales. En s'appuyant sur les 5M (ou leurs variantes), elle force l'analyse à considérer différents angles : humains, matériels, procéduraux, environnementaux... Cette diversité guide l'enquête dès ses débuts et réduit les risques de biais ou de focalisation prématurée sur une seule hypothèse. C'est cette structuration multifactorielle qui permet également de répondre aux attentes des autorités sanitaires, en démontrant que toutes les dimensions du problème ont été envisagées dès les premières étapes de l'investigation.

Cette organisation par catégories facilite une répartition du travail entre les participants, en fonction de leurs compétences et de leur connaissance du terrain. En cela, l'Ishikawa favorise le travail collectif et rend l'investigation plus complète et mieux partagée.

Le support visuel du diagramme constitue un troisième atout. Il offre une vue d'ensemble claire, met en lumière les zones de concentration des hypothèses et facilite la relecture du dossier. Ce format améliore la communication interne comme externe (audits, inspections, formation). Dans le cadre réglementaire, ce support visuel démontre la démarche de réflexion structurée engagée, ce qui renforce la crédibilité du dossier qualité.

Enfin, la méthode peut suffire à elle seule à identifier des causes racines, notamment dans les cas complexes mais bien documentés. Elle permet de cartographier toutes les pistes sérieuses sans nécessiter systématiquement des outils additionnels. Elle reste toutefois compatible avec d'autres méthodes par exemple, le 5 pourquoi si certaines causes doivent être creusées davantage.

Par son accessibilité, sa polyvalence et son intégration dans les démarches qualité classiques, la méthode d'Ishikawa constitue un socle robuste pour mener des investigations documentées, rigoureuses et reconnues par les autorités sanitaires.

b. Les limites

La méthode d'Ishikawa est précieuse pour organiser les premières phases de l'analyse, en permettant une exploration large et collaborative. Toutefois, sa logique par familles ne fournit ni hiérarchisation automatique, ni validation rigoureuse des hypothèses avancées.

En effet, le diagramme agit avant tout comme un outil d'émission d'hypothèses. Il place toutes les causes potentielles sur un même plan, sans distinction de priorité, et ne permet pas d'identifier automatiquement celles qui sont les plus probables ou les plus critiques. Sans validation complémentaire, il ne permet pas de conclure à une cause réelle. Utilisé seul, il risque de bloquer l'investigation à un stade exploratoire.

Par ailleurs, le contenu du diagramme repose entièrement sur les propositions du groupe d'investigation. Si ces hypothèses ne sont pas confrontées à des données factuelles, l'analyse peut se fonder sur des perceptions subjectives ou rester incomplète.

La méthode ne permet pas de représenter les interactions entre causes. En isolant chaque facteur dans une famille distincte, elle empêche de visualiser les combinaisons, synergies ou effets croisés, pourtant fréquents dans les systèmes complexes.

Enfin, l'efficacité du diagramme dépend des conditions dans lesquelles il est utilisé. Sans animateur formé, temps dédié, ni cadre méthodologique précis, il peut être mal exploité, perdre en lisibilité ou ne pas aboutir à des résultats solides.

En résumé, la méthode d'Ishikawa constitue un outil structurant pour explorer des pistes variées, mais elle nécessite une intégration dans une approche plus large, combinée à des outils de validation, de hiérarchisation et de confrontation aux faits pour garantir une investigation complète et fiable.

c. Conclusion

La méthode d'Ishikawa est aujourd'hui l'outil d'analyse causale le plus utilisé en industrie pharmaceutique, en particulier dans les démarches d'investigation dites « méthode classique ». Elle doit cette place centrale à sa capacité à explorer un ensemble de causes potentielles sous différents angles, à organiser la réflexion de manière claire, et à s'intégrer facilement dans les démarches documentées exigées par les systèmes qualité.

Sa structure multifactorielle, souvent fondée sur les « 5M », aide les équipes à ne négliger aucune piste dès les premières phases de l'enquête. Cette couverture étendue des axes d'analyse permet de répondre aux attentes des autorités sanitaires, en démontrant le sérieux et la rigueur méthodologique de l'enquête. L'outil s'inscrit donc comme un gage de sérieux et de rigueur, particulièrement apprécié lors des inspections ou audits qualité.

L'Ishikawa est particulièrement pertinent pour initier une réflexion collective sur des problèmes complexes ou mal délimités en favorisant une approche transversale. Utilisable sous forme graphique ou tabulaire, il s'adapte à différents contextes industriels et reste compatible avec d'autres outils permettant d'approfondir certaines causes lorsque cela s'avère nécessaire.

Comme tout outil, son efficacité repose sur la rigueur de sa mise en œuvre : la formulation claire du problème, la pertinence des hypothèses émises, et leur validation méthodique sont essentielles. Bien utilisée, la méthode d'Ishikawa permet non seulement de structurer efficacement la recherche de causes, mais aussi de démontrer la solidité du raisonnement face aux attentes réglementaires. C'est cette combinaison entre lisibilité, rigueur et adaptabilité qui explique sa large adoption dans les démarches qualité du secteur pharmaceutique.

II.4.3 Arbre des causes

L'arbre des causes est une méthode d'analyse développée initialement dans le domaine de la sécurité du travail, notamment pour étudier les accidents industriels. Créée en France dans les années 1970 par l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), elle visait à démontrer comment des événements apparemment mineurs pouvaient, en s'enchaînant, provoquer des incidents majeurs [26]. Cette

approche a ensuite été adaptée à d'autres secteurs exigeants, comme l'industrie pharmaceutique, où elle est aujourd'hui largement utilisée pour analyser les écarts complexes.

La méthode repose sur une démarche rigoureuse, fondée exclusivement sur des faits réels et vérifiables. Elle cherche à reconstruire, de manière chronologique et logique, les événements ayant mené à une anomalie. Contrairement à d'autres outils qui fonctionnent par hypothèses, l'arbre des causes exige que chaque élément soit daté, documenté et étayé. Il reflète fidèlement la complexité du réel, sans spéculation.

1. Définir le fait final : l'analyse commence par l'identification précise et factuelle de l'anomalie à étudier. Elle doit être neutre, observable, datable et exempte de jugement. Exemple : « Étiquette manquante sur un flacon du lot B1 détectée lors du contrôle en fin de ligne, le 12/01/2025 à 14h40. »
2. Recueillir les faits contributifs : on identifie ensuite tous les événements ayant contribué à la survenue de l'écart. Ces faits doivent être concrets, traçables, et reliés logiquement au fait final ou à un autre fait. Ils peuvent être issus d'enregistrements, d'observations terrain, d'entretiens ou de documents internes.
3. Construire l'arbre : l'analyse débute par l'identification du fait final, généralement placé à droite ou en haut du schéma. On remonte ensuite vers tous les faits qui ont contribué à sa survenue, en les reliant par des flèches selon une logique causale. Chaque fait doit être réel, daté, vérifiable et relié directement à un autre fait dont il est la conséquence.

Pour clarifier la lecture, on distingue deux types de faits :

- Les faits habituels (rectangles) : ce sont des éléments du fonctionnement normal du système (procédures standard, habitudes organisationnelles, modes opératoires réguliers). Pris isolément, ils ne posent pas de problème, mais peuvent participer à un enchaînement conduisant à une anomalie.
- Les faits inhabituels (cercles) : ils correspondent à des dysfonctionnements ponctuels ou exceptionnels (erreur, défaillance, oubli, aléa). Ce sont souvent ces faits qui déclenchent ou aggravent la situation.

En organisant ces faits en arborescence, on fait apparaître plusieurs configurations possibles

- Des convergences : un même fait contribue à plusieurs autres,
- Des causes multiples pour un même événement,

- Des bifurcations, qui montrent l'interaction entre différents niveaux du système (technique, humain, organisationnel).

Ce schéma, construit collectivement, permet de représenter la dynamique réelle ayant mené à l'anomalie, sans se limiter à une cause unique, ni à une logique linéaire. Il reflète la complexité des systèmes industriels, tout en s'appuyant uniquement sur des faits concrets et documentés.

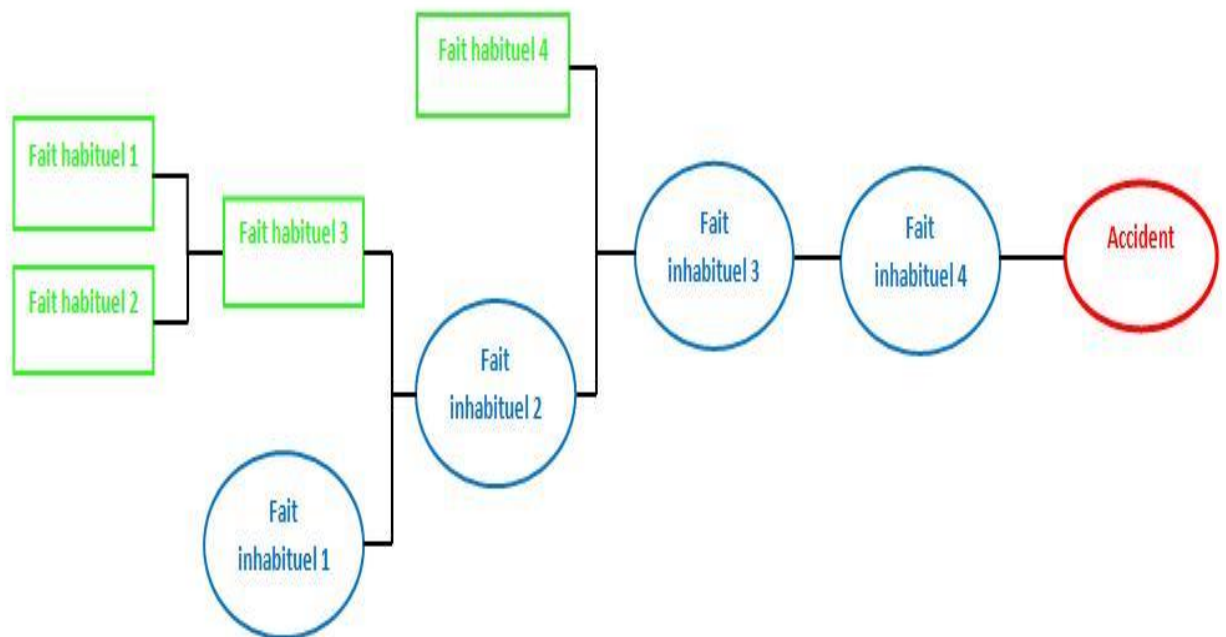


Figure 2 : Exemple d'arbre des causes illustrant l'enchaînement de faits contributifs menant à un accident. Image extraite de Wikipédia [26].

Cette construction collective, menée par une équipe pluridisciplinaire (Qualité, Production, Maintenance...), permet de croiser les expertises. Le format visuel met en lumière les situations multifactorielles, où les causes se renforcent ou s'enchaînent entre elles. C'est là une des forces majeures de l'outil : relier les événements pour révéler leur dynamique.

4. Valider les enchaînements : une relecture critique permet de vérifier la cohérence des liens et la complétude de l'arbre. Chaque fait doit être justifié, chaque liaison fondée. Cette validation collective renforce la solidité du dossier, notamment en cas d'audit.

5. Identifier la ou les causes racines : l'objectif est de repérer les causes fondamentales : celles qui, si elles avaient été maîtrisées, auraient évité l'écart. Elles peuvent être techniques, humaines, organisationnelles ou documentaires. La question clé est : « Si cette cause n'avait pas existé, l'événement aurait-il eu lieu ? »

Cette réflexion guide ensuite la définition des actions correctives et préventives (CAPA).

a. Les avantages

L'arbre des causes permet de restituer précisément la chaîne des événements ayant conduit à une anomalie. Contrairement à une simple liste d'hypothèses, il reconstitue une chronologie de faits validés, avec des liens de cause à effet clairement établis. Cette approche renforce la solidité du raisonnement, en particulier dans les situations complexes.

Grâce à sa structure arborescente, l'outil montre comment plusieurs facteurs peuvent interagir, se conditionner ou se renforcer mutuellement. Il est donc particulièrement adapté aux problématiques multifactorielle, fréquentes dans l'industrie pharmaceutique.

Son ancrage dans des données factuelles constitue un atout fort. Tout élément inclus dans l'arbre doit être justifiable, ce qui rend l'analyse très robuste en cas d'inspection. Les autorités apprécient cette approche concrète, qui écarte les spéculations.

L'analyse est enrichie par le travail collectif. En impliquant plusieurs services, elle favorise une compréhension partagée des constats et une meilleure adhésion aux actions décidées.

Enfin, le format graphique apporte une lisibilité précieuse : l'enchaînement des faits, l'aspect chronologique et temporel, les recoupements ou les redondances deviennent visibles en un coup d'œil. L'arbre est un excellent support de restitution, aussi bien en interne qu'en inspection.

En résumé, l'arbre des causes conjugue rigueur méthodologique, logique factuelle, vision d'ensemble et travail d'équipe. Il se démarque par sa capacité à représenter les faits, leur chronologie et leurs interactions, en faisant un outil de référence pour les enquêtes complexes.

b. Les limites

D'abord, il demande du temps. Identifier les faits, organiser les réunions, construire l'arborescence : tout cela mobilise des ressources.

Ensuite, la méthode repose sur la qualité des données disponibles. Si les informations sont incomplètes, floues ou biaisées, l'analyse perd en pertinence.

De plus, sa mise en œuvre peut être difficile pour des équipes peu formées. Savoir structurer l'arbre, éviter les doublons, formuler des faits précis : cela nécessite de l'entraînement. Sans accompagnement, l'exercice peut devenir confus.

Enfin, ce n'est pas l'outil le plus adapté aux écarts simples. Pour des anomalies ponctuelles, des méthodes plus directes comme les 5 pourquoi sont souvent préférables. Utiliser un arbre dans ces cas peut paraître disproportionné.

c. Conclusion

L'arbre des causes est un outil structurant et exigeant, particulièrement pertinent pour les analyses complexes. Il s'appuie sur deux leviers forts : une base factuelle et temporelle solide et la mise en évidence des interactions entre causes multiples.

Il permet de documenter rigoureusement les écarts, d'élaborer des CAPA fondées, et de répondre aux exigences réglementaires. Il favorise aussi l'appropriation collective des constats et des décisions.

Bien utilisé, il devient un véritable levier qualité, au service de la robustesse des processus et de la fiabilité des décisions.

II.4.4 AMDEC appliquée à l'investigation qualité

L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) est une méthode développée à l'origine dans le secteur aéronautique militaire américain dans les années 1940, puis adaptée à l'industrie automobile dans les années 1950-60, notamment chez Ford et Chrysler. Son objectif initial était d'anticiper les défaillances susceptibles de compromettre la fiabilité ou la sécurité d'un système.

Dans l'industrie pharmaceutique, elle s'est imposée comme un outil de gestion des risques dans le cadre de l'ICH Q9. On la retrouve principalement sous trois formes :

- l'AMDEC équipement (évaluation de la fiabilité des machines)
- l'AMDEC procédé (maîtrise des étapes de fabrication)
- l'AMDEC qualité (sécurisation des processus documentaires ou de contrôle)

Progressivement, certaines entreprises ont adapté cette approche pour l'utiliser après la survenue d'un écart, dans le cadre d'enquêtes qualité. Ce détournement d'usage a donné naissance à ce que l'on

appelle aujourd'hui une « AMDEC d'investigation », qui applique les principes classiques de l'AMDEC à une anomalie réelle et datée. L'objectif n'est plus d'anticiper tous les scénarios de risque, mais d'expliquer pourquoi un dysfonctionnement s'est produit, en identifiant les causes racines à partir des faits observés.

L'AMDEC appliquée à l'investigation permet de structurer l'analyse d'un écart en identifiant les défaillances du processus ayant contribué à sa survenue. Contrairement à son usage préventif, elle ne vise pas ici à couvrir tout un système, mais à comprendre une anomalie en détaillant de manière scrupuleuse la partie du système concerné

1. Définir l'anomalie et cadrer l'analyse : l'analyse commence par une description claire, factuelle et datée de l'anomalie (ce qui s'est passé, quand, à quelle étape, et avec quelles conséquences). Cette définition permet de cadrer le périmètre de l'analyse en ciblant uniquement les étapes du processus impliquées dans la survenue de l'écart. L'objectif est de rester concentré sur les faits pertinents sans s'éparpiller.
2. Décomposer les activités en fonctions simples : les étapes ciblées sont ensuite décomposées en fonctions élémentaires (ex : peser, étiqueter, vérifier). Cette segmentation permet d'analyser finement chaque étape du processus et de localiser les points potentiels de défaillance.
3. Identifier les défaillances par fonction : Pour chaque fonction identifiée, on recense les défaillances possibles ou constatées. Cela inclut par exemple : une opération mal réalisée, une information incomplète, un oubli de contrôle... Ces éléments doivent être étayés par des données concrètes issues du terrain ou de documents.
4. Analyser chaque défaillance : Chaque défaillance est ensuite étudiée selon trois axes :
 - Effets : quelles conséquences sur le produit, la qualité ou la sécurité ?
 - Causes : quelles sont les raisons ayant conduit à cette défaillance (ex : formation insuffisante, consigne imprécise, matériel inadapté) ?
 - Détectabilité : cette défaillance était-elle censée être repérable ? Si oui, pourquoi les dispositifs de contrôle ont-ils échoué ?

Cette analyse croisée aide à comprendre l'origine de la défaillance et les raisons de sa non-détection, en posant un regard à la fois sur l'exécution et sur les systèmes de maîtrise.

5. Évaluer la criticité (G-O-D) Chaque défaillance est cotée selon trois critères :
 - Gravité (G) : impact potentiel sur la qualité, la sécurité ou la conformité
 - Occurrence (O) : fréquence estimée ou probabilité d'apparition

- Détectabilité (D) : probabilité que la défaillance échappe aux contrôles

Ces trois notes, généralement sur une échelle de 1 à 5 ou 1 à 10, sont multipliées entre elles pour obtenir un Indice de Criticité ($IC = G \times O \times D$). Cet indice permet de hiérarchiser les défaillances en fonction de leur niveau de risque.

6. Retenir les causes prioritaires et définir des actions : Les défaillances avec un IC élevé sont approfondies pour en vérifier l'implication dans l'anomalie. Ce travail se fait en équipe, à partir de faits vérifiés. Les causes racines sont ensuite formalisées, et des actions correctives et préventives (CAPA) sont définies en lien direct avec les constats établis.

Cette méthode offre un cadre rigoureux et traçable pour remonter d'un écart concret à des causes objectivées. Elle est particulièrement adaptée aux anomalies complexes ou systémiques, où plusieurs facteurs ont pu interagir.

a. Les avantages

L'AMDEC appliquée à l'investigation présente plusieurs atouts qui tiennent à sa méthode d'analyse structurée et à sa capacité à aller au-delà de la simple identification des causes.

Sa première force réside dans la précision de son approche : elle découpe le processus concerné en étapes simples, puis identifie pour chacune les défaillances possibles, leurs causes, leurs effets et leur détectabilité. Cette démarche permet d'obtenir une vision claire des points sensibles du processus. Elle est particulièrement utile dans le cadre d'anomalies récurrentes ou complexes, où les causes sont multiples, entremêlées ou mal cernées. En procédant ainsi, l'AMDEC aide à mieux cerner l'ensemble des risques potentiels, même ceux qui pourraient passer inaperçus lors d'analyses plus classiques.

Un autre atout important de l'AMDEC est sa capacité à prioriser les défaillances. En combinant trois critères : gravité, fréquence et détectabilité, elle calcule un indice de criticité. Cet indice sert à orienter les efforts sur les causes les plus sensibles, sans se disperser sur des facteurs secondaires. Cette hiérarchisation est particulièrement utile pour construire des actions correctives et préventives pertinentes, en lien direct avec les causes identifiées.

Elle s'appuie aussi sur des données concrètes : observations de terrain, documents, entretiens, audits. Chaque défaillance repose sur des éléments factuels, ce qui renforce la crédibilité de l'analyse, notamment vis-à-vis des autorités.

L'AMDEC permet également de mieux évaluer l'efficacité des contrôles existants. Elle aide à comprendre pourquoi une défaillance n'a pas été détectée, à quel moment elle aurait pu l'être, et quels dispositifs de surveillance étaient en place. Ce regard critique enrichit l'analyse causale en interrogeant l'ensemble du système.

Enfin, son format clair, structuré sous forme de tableau, facilite sa lecture et son utilisation dans les outils qualité. Cette présentation permet un partage facile entre services, une meilleure appropriation par les équipes, et en fait un outil à la fois technique, collaboratif et formateur.

b. Les limites

D'abord, elle est chronophage. Analyser chaque étape, repérer les défaillances et définir les actions prend du temps et mobilise plusieurs personnes. Ce n'est pas adapté aux anomalies simples ou nécessitant une réponse rapide.

De plus, le fait de devoir attribuer des risques à chaque étape du processus nécessite une connaissance et une certaine expertise de celui-ci donc c'est privilégié dans les milieux déjà maîtrisés.

Elle peut aussi paraître compliquée. Les grilles de cotation et les tableaux peuvent dérouter certaines équipes terrain, ce qui limite leur implication.

Sans un animateur formé, l'exercice perd vite en efficacité. Il faut quelqu'un pour guider les échanges, poser les bonnes questions et éviter de s'éparpiller.

Quand plusieurs services sont impliqués, l'analyse peut devenir trop large. On accumule les détails, les responsabilités deviennent floues et les décisions plus difficiles à prendre.

En bref, l'AMDEC est un outil puissant mais exigeant. Bien menée, elle structure l'analyse. Mal utilisée, elle complique plus qu'elle n'aide.

c. Conclusion

L'AMDEC relie les défaillances, leurs effets, leurs causes et les manques de détection dans une analyse claire et structurée. Elle ne s'arrête pas à l'identification des causes, elle aide à hiérarchiser les priorités et à repérer les failles de surveillance.

Elle est précieuse pour les cas complexes, récurrents ou mal compris. Même si elle prend du temps, elle permet de construire des CAPA solides et ciblées.

Elle ne remplace pas les autres outils, mais les complète efficacement quand il faut comprendre un système dans son ensemble.

II.4.5 Tableau comparatif des outils d'analyse causale

Catégories	5 Pourquoi	Ishikawa	Arbre des causes	AMDEC appliquée à l'investigation
Approche méthodologique	Raisonnement linéaire et direct, basé sur l'enchaînement d'une cause à l'autre.	Exploration thématique par grandes familles (5M), hypothèses structurées à valider.	Reconstruction chronologique et factuelle des événements contributifs.	Analyse fonctionnelle systématique, avec hiérarchisation des défaillances par criticité.
Type de données mobilisées	Données factuelles disponibles autour de l'anomalie : constats immédiats, témoignages terrain.	Hypothèses issues de brainstorming, enrichies ensuite par des éléments factuels.	Données factuelles complètes : observations, enregistrements, reconstitutions précises des événements.	Données factuelles et historiques issues de processus en place : documents qualité, retours d'expérience, cotations techniques.
Conditions de mise en œuvre	Faible – utilisable seul, sans cadre formel, raisonnement rapide.	Moyenne – animation en petit groupe, structuration nécessaire.	Élevée – nécessite travail collectif, validation des faits, rigueur documentaire.	Très élevée – analyse collective longue, tableaux structurés, animateur expérimenté requis.

Pertinence réglementaire et intégration QMS	Généralement accepté pour les écarts simples, souvent intégré aux formulaires.	Fréquemment utilisé dans les trames qualité, valorisé en inspection comme démarche exploratoire.	Recommandé dans les guides d'investigation, apprécié pour sa traçabilité factuelle.	Conforme à l'ICH Q9, utilisé dans les systèmes QRM, très attendu sur les cas critiques.
Points forts	Rapidité, accessibilité, traçabilité immédiate.	Structuration visuelle, pédagogie, exploration large des pistes.	Analyse rigoureuse, enchaînement clair des faits, temporalité, solidité réglementaire.	Priorisation formelle des causes, lien direct avec les CAPA, ancrage réglementaire fort.
Limites	Raisonnement linéaire parfois réducteur, peu adapté aux causes multiples.	Basé sur des hypothèses, nécessite validation factuelle, pas de hiérarchisation ni de liens entre famille de cause	Complexité de mise en œuvre, peu adapté aux anomalies simples ou peu documentées.	Méthode lourde, exigeante en temps et compétences, disproportionnée pour les petits écarts.
Positionnement opérationnel et type d'anomalies adaptées	Outil de réaction rapide adapté aux anomalies simples, ponctuelles et unifactorielles.	Méthode polyvalente, adaptée à un large éventail de cas, y compris multicausaux, mais fondée sur des hypothèses à valider.	Outil rigoureux et structurant, parfaitement adapté aux anomalies complexes et multifactorielle par la mise en lien des causes.	Approche analytique recommandée pour les anomalies critiques ou récurrentes, avec décomposition complète du processus pour en

				comprendre la maîtrise.
--	--	--	--	-------------------------

Tableau 2 : Tableau comparatif des quatre outils selon plusieurs critères

Ce tableau a été conçu pour résumer les éléments principaux développés dans les fiches précédentes. Il permet de comparer, en un coup d’œil, les quatre outils d’analyse causale à travers des critères concrets qui influencent leur utilisation sur le terrain. À travers les paramètres concrets qui influencent leur usage sur le terrain. Parmi la diversité des méthodes existantes, nous avons retenu quatre outils représentatifs. Trois d’entre eux (5 pourquoi, Ishikawa, arbre des causes) sont parmi les plus couramment mobilisés en industrie pharmaceutique. Le quatrième (AMDEC) se distingue par une logique d’investigation intégrant un outil de hiérarchisation et de priorisation. L’objectif n’est pas de dresser un inventaire exhaustif, mais d’illustrer à quel point la forme et la logique d’un outil peuvent orienter différemment une investigation.

Les critères choisis ne sont pas abstraits : ils traduisent des réalités concrètes rencontrées lors des investigations qualité. Chacun permet de mettre en lumière des éléments qui influencent directement l’usage d’un outil sur le terrain. Ces éléments, croisés dans le tableau, conduisent logiquement au positionnement opérationnel proposé en dernière ligne. Ce positionnement ne constitue pas une vérité absolue. Il s’agit d’une lecture volontairement simplifiée, fondée sur les tendances constatées dans les méthodes et leurs contextes d’usage. Il propose une vision claire et structurée, qui aide les équipes qualité à repérer les différences d’approche entre les outils, tout en gardant de la souplesse dans leur usage.

La lecture croisée des critères présentés permet de mettre en lumière les spécificités concrètes de chaque outil. Ces différences, méthodologiques et pratiques, expliquent pourquoi certains outils sont plus adaptés à certaines situations que d’autres. En les replaçant dans leur usage réel, on peut alors proposer un positionnement opérationnel plus marqué :

Le 5 pourquoi se révèle particulièrement adapté aux anomalies simples, ponctuelles, et bien circonscrites. Son raisonnement rapide et sa mise en œuvre légère en font un outil de réaction efficace lorsqu’une seule cause est à identifier sans mobiliser de grands moyens.

L’Ishikawa, souvent considéré comme le plus polyvalent, peut être utilisé aussi bien sur des anomalies simples que sur des situations multicausales. Sa facilité d’animation en équipe et sa capacité à explorer de nombreuses pistes en font un allié précieux dans une grande variété de cas. Sa limite réside dans l’absence de lien direct entre les causes, à moins d’une analyse complémentaire.

L'arbre des causes est quant à lui idéal pour les investigations complexes. Il permet non seulement d'identifier plusieurs causes contributives, mais surtout de les relier logiquement entre elles. Son organisation chronologique et sa rigueur factuelle apportent une grande profondeur d'analyse.

L'AMDEC, enfin, se distingue par sa capacité à analyser des processus entiers. Elle est précieuse pour traiter des anomalies récurrentes ou critiques, notamment lorsqu'un défaut revient sans cause évidente. Elle dissèque chaque étape du processus pour y identifier des points faibles, tout en anticipant leur impact potentiel. Cette capacité à prioriser les risques en fait un outil robuste pour les situations difficiles à maîtriser.

Ce positionnement opérationnel n'est pas figé : il reflète une grille de lecture possible, issue des caractéristiques propres à chaque outil et de leur usage sur le terrain. Il invite à penser l'investigation comme une démarche adaptable, où le choix d'un outil dépend de la nature de l'anomalie, du contexte et des ressources disponibles.

Pour illustrer cette logique, un cas pratique est proposé dans la section suivante. Il mettra en scène un exemple volontairement compatible avec les quatre outils, afin de montrer comment chacun permet, à sa manière, d'aborder une même situation, en faisant émerger des lectures différentes selon l'approche choisie.

III Cas Pratique

Après avoir présenté en détail quatre des principaux outils d'analyse causale mobilisés en industrie pharmaceutique, cette section propose d'illustrer concrètement leur application sur un même cas. L'objectif est de montrer comment chaque outil structure différemment l'analyse, oriente la recherche de causes, et s'adapte à la complexité du problème rencontré.

Le cas retenu a été conçu pour permettre l'utilisation des quatre outils présentés précédemment. Il s'appuie sur une situation réaliste, représentative des anomalies fréquemment observées sur un site de production pharmaceutique. Le scénario est volontairement ciblé et suffisamment documenté pour permettre une analyse méthodique.

L'exercice reste volontairement théorique. Il ne restitue pas une investigation complète, mais se concentre exclusivement sur la phase d'analyse causale.

Nous faisons ici l'impasse sur les étapes de cadrage ou de contextualisation du problème, ainsi que sur la définition des actions correctives. L'objectif est de montrer comment chaque outil peut être mis en œuvre face à un même écart, et les lectures différentes ou convergentes qu'il peut en produire.

Au-delà de son intérêt comparatif, cet exemple a également une visée pédagogique : il illustre la construction d'un raisonnement qualitatif, structuré à partir d'outils concrets, choisis en fonction du contexte et des objectifs de l'analyse.

III.1 Présentation du cas pratique

Ce scénario, bien que fictif, a été élaboré pour permettre l'application pertinente des quatre outils analysés (5 pourquoi, Ishikawa, arbre des causes, AMDEC), tout en reflétant des situations couramment rencontrées dans l'industrie. L'objectif est ici de se concentrer exclusivement sur la phase d'analyse causale : la description de l'anomalie, son contexte et les faits connus serviront de base à l'application des outils. Aucune démarche d'analyse de criticité ou de mise en place de CAPA ne sera abordée.

III.1.1 Contexte général

L'incident se déroule dans un établissement pharmaceutique spécialisé dans la fabrication de sirops pédiatriques destinés à un usage hospitalier. Le conditionnement est assuré par une ligne semi-automatisée : les flacons sont remplis et bouchés automatiquement, tandis que l'étiquetage et la mise en carton sont réalisés manuellement.

Les opérations de changement de lot, incluant la mise à jour des paramètres d'étiquetage, sont sous la responsabilité de l'opérateur, avec l'appui du chef d'équipe. L'instruction de conditionnement avait fait l'objet d'une récente modification pour se conformer à une exigence réglementaire, sans que tous les supports (dont la check-list papier) ne soient encore alignés avec cette nouvelle version.

Le logiciel d'étiquetage utilisé repose sur l'import de fichiers Excel générés par l'équipe qualité, transmis par e-mail au personnel de production avant chaque lot.

III.1.2 Déroulement des faits

Le 15 avril 2025, lors du contrôle documentaire final, l'assurance qualité constate que les flacons du lot A2 portent les étiquettes du lot précédent (A1), avec une mention de date périmée. Bien que ce lot ait déjà été libéré, il n'avait pas encore été expédié au moment de la détection de l'erreur. Cette situation expose à un risque de non-conformité majeur : traçabilité altérée, potentielle confusion sur la durée de validité du produit, et écart critique vis-à-vis des exigences réglementaires.

L'analyse initiale des faits permet d'établir les éléments suivants :

- Le changement de lot a été réalisé en cours de journée sans arrêt de ligne.
- L'opérateur, intérimaire présent sur site depuis un mois, a utilisé le fichier Excel reçu le matin-même sans vérification.
- L'instruction de conditionnement (version 03) prévoyait une double lecture avec le chef d'équipe, absente de la check-list (toujours en version 02).

- Le fichier émis par qualité était conforme, mais mal nommé et non inséré dans le dossier du jour.
- Le chef d'équipe était indisponible au moment du changement.
- Aucun contrôle visuel des étiquettes n'a été documenté.
- Le scanner de fin de ligne, censé vérifier les étiquettes, était en panne depuis deux jours.

III.1.3 Données disponibles pour l'analyse causale

Pour permettre une investigation structurée et pertinente, plusieurs sources d'information sont mises à disposition. Ces éléments factuels constituent la base de réflexion sur laquelle vont s'appuyer les outils d'analyse causale. Ils permettent d'établir le déroulé des événements, d'étayer les hypothèses émises et de confronter les constats aux documents et processus en vigueur :

- Les ordres de fabrication et les historiques de lot, pour retracer les séquences d'opérations réalisées et identifier les changements opérés entre les deux fabrications concernées.
- Les fichiers Excel des étiquettes (versions utilisées et attendues), pour analyser les éventuelles erreurs de sélection ou de transmission des données d'étiquetage.
- Les enregistrements des e-mails internes, afin d'étudier la traçabilité des échanges entre services et la communication des informations critiques au personnel de production.
- La main courante et les fiches de présence, utiles pour confirmer la chronologie des actions réalisées et les personnes effectivement présentes au poste à l'instant de l'incident.
- Les procédures et check-lists en vigueur, qui permettront de comparer les exigences théoriques avec les pratiques réellement appliquées sur le terrain.
- Le rapport de panne du scanner, essentiel pour comprendre la défaillance d'un élément de contrôle critique censé détecter l'erreur avant libération.
- Les comptes rendus d'entretien avec l'opérateur et le chef d'équipe, qui permettent de recueillir des éléments contextuels ou humains sur le déroulement et les perceptions des événements.

III.1.4 Contraintes contextuelles

En complément des faits techniques, plusieurs éléments de contexte viennent influencer la manière dont l'analyse causale peut être conduite. Ces contraintes, qu'elles soient organisationnelles, temporelles ou liées à des enjeux réglementaires, conditionnent les marges de manœuvre disponibles pour l'investigation et la prise de décision :

- Une inspection réglementaire de l'ANSM est prévue dans un délai de 10 jours, imposant une rigueur accrue dans la gestion des écarts.
- La direction souhaite que la réaction soit rapide mais sans compromis sur la qualité de l'analyse.
- L'équipe qualité opère en sous-effectif, ce qui limite les ressources humaines mobilisables.
- La ligne de conditionnement doit être remise en fonctionnement sous 48 heures pour respecter le planning de production.

Cette situation, bien que fictive, est réaliste et suffisamment détaillée pour permettre une analyse causale rigoureuse selon plusieurs méthodologies. C'est à partir de cette base que les outils décrits dans la partie précédente seront appliqués.

III.2 Analyse causale du cas A2 par la méthode des 5 pourquoi

Ce chapitre applique la méthode des 5 pourquoi à l'anomalie d'étiquetage constatée sur le lot A2, afin d'en identifier la cause principale. L'analyse suit une logique simple et factuelle, visant à remonter à une origine exploitable de l'écart.

III.2.1 Déroulement du 5 pourquoi

Niveau	Question "Pourquoi ?"	Réponse apportée	Source de vérification
1	Pourquoi les flacons du lot A2 portent-ils une étiquette incorrecte ?	Parce que l'opérateur a utilisé le fichier d'étiquetage du lot précédent (A1).	E-mails + fichiers conservés dans le dossier qualité
2	Pourquoi a-t-il utilisé ce fichier ?	Parce qu'il pensait qu'il s'agissait du bon fichier, reçu le matin même par e-mail, et n'a pas vérifié son contenu avant impression.	Entretien opérateur + analyse du fichier mal nommé
3	Pourquoi aucune vérification du fichier n'a-t-elle été réalisée ?	Parce que la procédure (rev. 03) prévoyait une double lecture, mais la check-list utilisée était encore en version précédente.	Procédures internes + check-list en zone

4	Pourquoi le chef d'équipe n'a-t-il pas procédé à cette vérification ?	Parce qu'il était absent de la zone, appelé sur une autre ligne.	Fiche de présence + main courante
5	Pourquoi aucun dispositif de contrôle n'a permis de détecter l'erreur ?	Parce que le scanner de fin de ligne était en panne depuis deux jours.	Rapport de maintenance

Tableau 3 : 5 Pourquoi appliqué au cas pratique

III.2.2 Analyse et cause racine identifiée

L'analyse révèle une succession de défaillances ayant permis à une erreur isolée de passer inaperçue. L'opérateur a utilisé un fichier d'étiquetage incorrect, croyant qu'il s'agissait du bon. Il n'a pas procédé à une vérification car le chef de ligne, chargé de cette double lecture, était absent. Par ailleurs, le contrôle automatisé par scanner était inopérant, sans solution temporaire identifiée.

III.2.3 Cause racine retenue

L'absence de double vérification lors du changement de lot, combinée à l'indisponibilité du contrôle final, a permis à une erreur humaine de ne pas être détectée.

Cette cause, fondée sur des faits clairement établis, est exploitable : elle oriente vers des actions simples mais ciblées, telles que la mise à jour des check-lists en zone, le renforcement des consignes de double lecture, et la fiabilisation du dispositif de contrôle automatique.

La méthode des 5 pourquoi permet ici de dérouler un raisonnement logique et cohérent jusqu'à une cause finale crédible. Toutefois, son approche linéaire limite l'exploration de causes multiples ou interdépendantes.

Elle ne permet pas, par exemple, d'investiguer en parallèle :

- Les lacunes dans la gestion documentaire (nommage des fichiers, versioning),
- Le manque de formation spécifique des intérimaires,
- L'absence de procédure de contournement en cas de défaillance technique.

III.2.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse

L'exemple du lot A2 illustre l'intérêt de la méthode des 5 pourquoi dans un contexte simple et contraint : elle permet de remonter efficacement à une cause immédiatement traitable, sans nécessiter de mobilisation complexe, tout en restant conforme aux attentes réglementaires par la logique structurée du raisonnement et la traçabilité de la conclusion obtenue.

Dans le cas présent, cette efficacité était déterminante. L'enquête devait être menée dans un laps de temps restreint : remise en fonctionnement de la ligne sous 48 heures et inspection réglementaire imminente. La méthode s'est ainsi révélée particulièrement adaptée, en fournissant une réponse rapide et exploitable, en phase avec les contraintes opérationnelles et qualité.

En revanche, son raisonnement linéaire limite la prise en compte de facteurs plus systémiques. Elle constitue donc un point d'entrée pertinent, mais peut nécessiter d'être complétée par d'autres outils pour garantir une vision complète de l'anomalie.

Ce cas montre que le choix de l'outil d'analyse doit toujours être mis en regard du contexte de l'écart. Ici, le 5 pourquoi a permis une réponse rapide, structurée et justifiable, bien que non exhaustive.

III.3 Analyse causale du cas A2 par la méthode d'Ishikawa

Ce chapitre applique la méthode d'Ishikawa à l'anomalie constatée sur le lot A2, pour explorer les causes potentielles de manière structurée. Cette méthode repose sur l'émission d'hypothèses, issues de la connaissance du processus, puis vérifiées à partir des faits disponibles. Les hypothèses sont organisées selon les axes du diagramme 5M : Main-d'œuvre, Méthode, Milieu, Matériel, Matière.

III.3.1 Déroulement de la méthode d'Ishikawa

Main-d'œuvre :

- Hypothèse 1 : L'opérateur en poste n'était peut-être pas suffisamment expérimenté ou formé pour l'opération. → Faits : Il était intérimaire, présent depuis moins d'un mois, formellement formé mais encore peu expérimenté sur cette étape précise.
- Hypothèse 2 : Le chef de ligne n'a pas assuré sa mission de double vérification au moment critique. → Faits : Le chef de ligne était absent de la zone au moment du changement de lot.

- Hypothèse 3 : Le personnel en charge n'était pas complet au moment de l'opération. → Faits : Le sous-effectif ponctuel a conduit à l'absence de supervision directe sur cette ligne.

Méthode :

- Hypothèse 1 : La double vérification imposée par la procédure n'a pas été réalisée conformément. → Faits : Bien que prévue dans la version 03 de la procédure, cette exigence n'était pas intégrée dans la check-list utilisée (version antérieure).
- Hypothèse 2 : L'opérateur a suivi un référentiel incomplet sans correction par l'encadrement. → Faits : La check-list en zone n'était pas à jour, et l'encadrant était absent.

Milieu :

- Hypothèse : Un contexte de tension organisationnelle a contribué à une rupture dans les contrôles habituels. → Faits : Sous-effectif ponctuel en raison d'une autre intervention, absence de solution de remplacement anticipée.

Matériel :

- Hypothèse : Un système de contrôle visuel défaillant a laissé passer l'erreur. → Faits : Le scanner était en panne depuis deux jours sans mesure de contournement mise en place.

Matière :

- Hypothèse : Une confusion dans les composants pourrait être en cause. → Faits : Aucun défaut ou changement identifié au niveau des matières premières ou composants ; l'erreur concerne uniquement l'étiquetage.

Chaque hypothèse a été posée en amont à partir d'une connaissance générale du processus de conditionnement, puis confrontée aux éléments du dossier : documents qualité, maintenance, entretiens. Cette démarche permet de visualiser les différentes pistes à considérer avant validation ou écart.

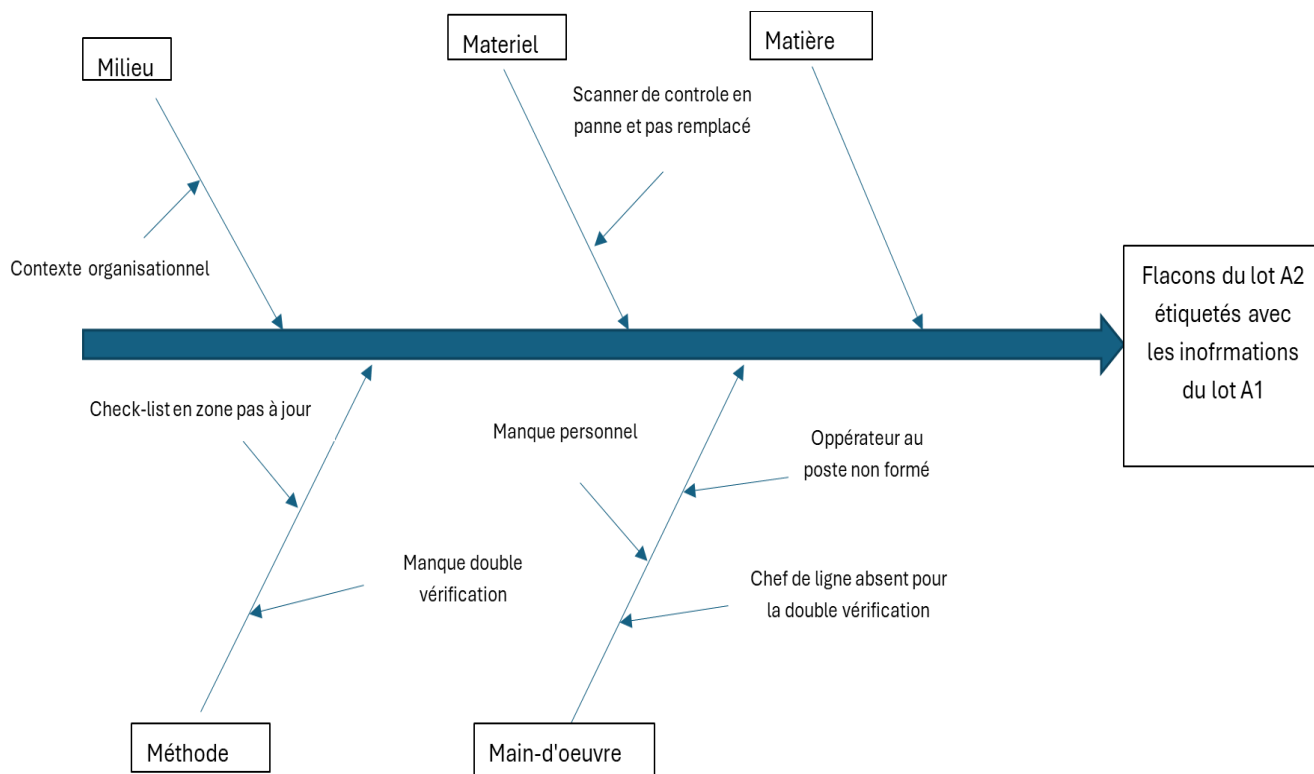


Figure 3 : Diagramme d'Ishikawa appliqué au cas Pratique

III.3.2 Analyse et cause(s) racine(s) identifiée(s)

L'analyse du diagramme met en évidence une combinaison de causes issues de plusieurs axes, confirmant la nature multicausale de l'anomalie. Certaines hypothèses ont été écartées faute de correspondance avec les faits, comme la confusion dans les composants ou l'influence du contexte organisationnel général, qui n'ont pas été considérées comme déterminantes dans l'apparition de l'écart.

En revanche, trois causes principales ont été retenues et structurées selon les catégories du diagramme :

Méthode : La procédure de double vérification avait bien été révisée, mais cette révision n'était pas reflétée dans la documentation présente en zone de production. L'opérateur a donc appliqué une check-list obsolète qui ne mentionnait pas cette étape pourtant essentielle.

Main-d'œuvre : Le changement de lot a été réalisé sans supervision, le chef de ligne étant absent, et l'opérateur, bien que formellement formé, manquait encore d'autonomie sur cette tâche sensible.

Matériel : Le scanner censé vérifier les étiquetages était hors service depuis deux jours. Aucune mesure compensatoire n'a été mise en place pour pallier cette défaillance.

Bien que distinctes, ces trois causes ont convergé pour rendre possible l'anomalie observée.

III.3.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)

- Méthode : Documentation de travail non alignée avec la procédure en vigueur (check-list obsolète).
- Main-d'œuvre : Absence de supervision et opérateur peu expérimenté.
- Matériel : Dispositif de contrôle final hors service sans mesure de remplacement.

Ces causes, bien que distinctes, ont agi de manière cumulative pour rendre possible l'anomalie observée. Elle met en évidence le rôle propre de chaque facteur, comme le permet la structuration du diagramme d'Ishikawa selon les catégories du 5M.

III.3.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse

La méthode d'Ishikawa est aujourd'hui l'un des outils les plus fréquemment mobilisés dans le traitement des anomalies industrielles, notamment en environnement pharmaceutique. Elle est particulièrement appréciée pour sa capacité à structurer la réflexion collective autour d'un problème, en s'appuyant sur une classification simple mais robuste : les 5M.

Dans le cas étudié, l'outil a montré toute sa pertinence pour aborder une situation multicausale. Il a permis de faire émerger plusieurs hypothèses valides réparties sur des axes distincts (Méthode, Main-d'œuvre, Matériel), et d'écarter celles qui ne reposaient pas sur des faits. Elle a structuré le raisonnement et mis en évidence les points critiques. Par rapport à la méthode des 5 pourquoi, il a offert une vision plus large et transversale, en intégrant plusieurs dimensions du système.

Cependant, cette analyse met aussi en lumière certaines limites pratiques de l'outil, non pas dans sa conception, mais dans son usage isolé, dans un contexte industriel contraint. En effet, dans notre cas, plusieurs facteurs opérationnels forts se superposaient : une remise en fonctionnement de la ligne attendue sous 48 heures, une inspection ANSM imminente, et une équipe qualité réduite. L'Ishikawa, bien qu'adapté à l'analyse initiale, ne permet pas de relier les causes entre elles. Cela peut compliquer la priorisation rapide des actions, sans remettre en cause la pertinence de l'outil dans ce contexte.

Il ne s'agit donc pas d'une inadaptation de l'outil, mais bien d'un contexte spécifique qui, cette situation aurait probablement nécessité un complément, comme une matrice de criticité, pour permettre une hiérarchisation rapide et argumentée des causes à traiter en priorité. Ce constat ne remet pas en cause son efficacité dans d'autres contextes, y compris des anomalies simples, ou dans des situations plus

complexes mais moins contraintes, où un traitement des causes peut être envisagé sans nécessité de hiérarchisation immédiate.

En résumé, l'analyse illustre la pertinence du diagramme d'Ishikawa pour explorer largement les pistes d'un écart, tout en rappelant que sa richesse nécessite parfois un outil complémentaire pour affiner la décision, surtout dans un contexte à forte contrainte temporelle. Il reste un excellent point de départ pour l'investigation. Les étapes suivantes doivent toutefois être adaptées au contexte et aux exigences spécifiques du dossier.

III.4 Analyse causale du cas A2 par l'arbre des causes

Ce troisième outil mobilisé est l'arbre des causes, fondé sur la reconstitution chronologique d'événements ayant mené à l'anomalie. Contrairement aux méthodes basées sur des hypothèses ou des regroupements parallèles, il repose exclusivement sur des faits validés et permet de visualiser leur enchaînement dans le temps.

L'objectif ici est de reconstituer le scénario ayant conduit à l'étiquetage erroné du lot A2. Un arbre des causes illustratif est proposé ci-dessous, suivi de son analyse et de l'identification de la combinaison de causes retenue.

III.4.1 Déroulement de l'arbre des causes

L'arbre des causes permet de visualiser comment l'anomalie d'étiquetage du lot A2 est survenue à partir d'une série d'événements concrets. Ces derniers, pris individuellement, auraient pu rester sans conséquence, mais combinés, ils ont permis à l'écart de se produire.

La lecture de l'arbre fait apparaître trois chaînes causales principales, reliées entre elles dans un enchaînement logique et chronologique :

Chaîne 1 : Défaillance de vérification documentaire → Le fichier reçu était mal identifié, et aucune vérification n'a été réalisée. Le chef de ligne était absent, et la procédure actualisée imposant la double lecture n'avait pas encore été intégrée aux supports disponibles en zone.

Chaîne 2 : Marge d'erreur humaine non compensée → L'opérateur, intérimaire peu expérimenté, a utilisé le fichier sans relecture. Les documents à sa disposition étaient ambigus, ce qui ne favorisait pas une vérification rigoureuse.

Chaîne 3 : Défaut du dispositif de contrôle final → Le scanner de fin de ligne, qui aurait pu détecter l'erreur, était hors service. Bien que la panne ait été connue, elle n'avait pas été traitée en priorité, et aucune mesure de remplacement n'avait été mise en place.

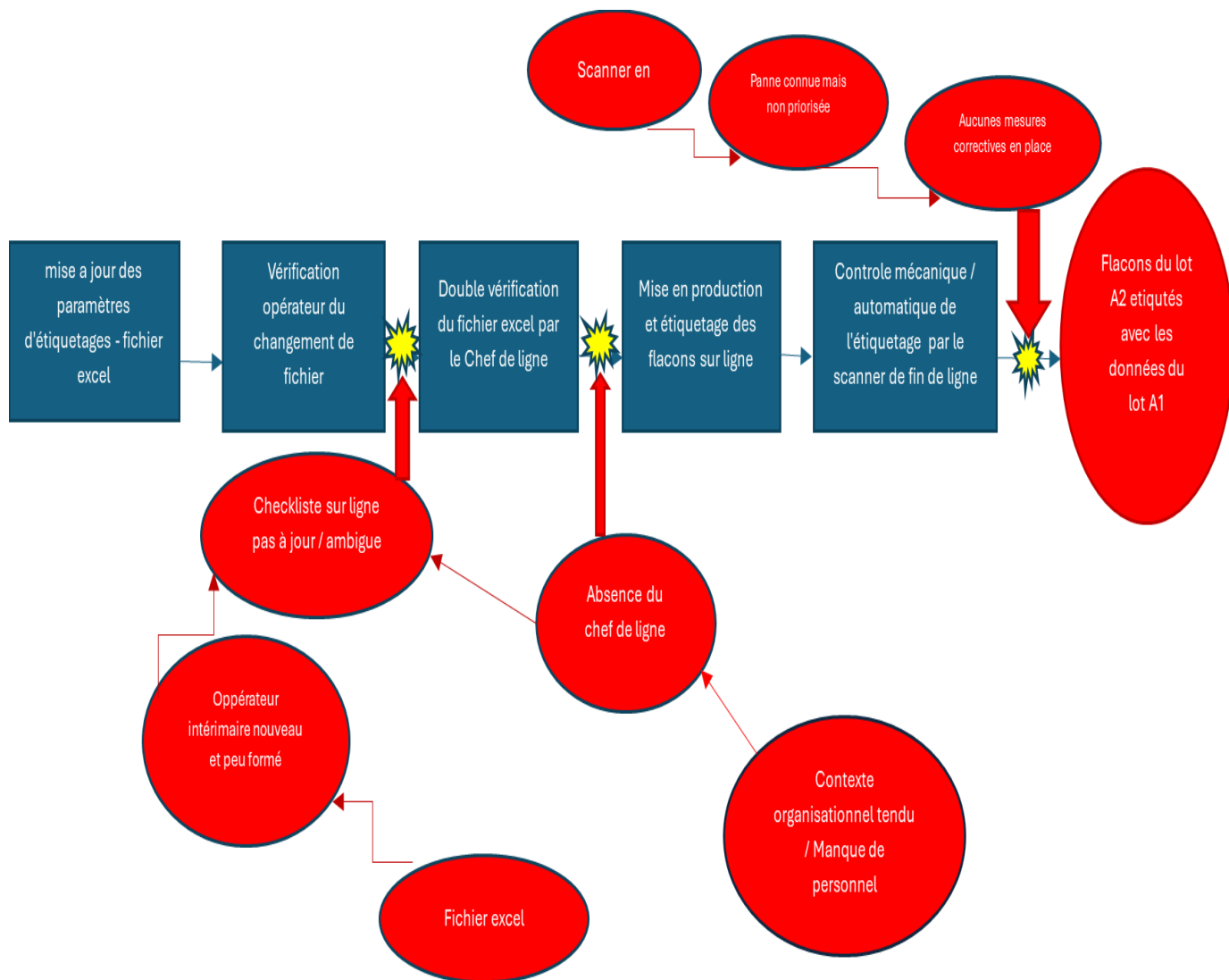


Figure 4 : Arbre des causes appliqué au cas pratique

Ces chaînes convergent vers un même point : l'erreur n'a été interceptée à aucun moment. L'absence de vérification dans la première chaîne a ouvert la porte à une action erronée dans la deuxième, et la troisième n'a apporté aucune barrière corrective. Cette continuité dans le temps rend visible l'imbrication des causes.

Tous les éléments s'appuient sur des faits issus des documents d'enquête (e-mails, entretiens, rapports de maintenance, check-lists). L'arbre met ainsi en évidence une dynamique d'échecs successifs, plutôt qu'un incident isolé.

III.4.2 Analyse et cause(s) racine(s) identifiée(s)

L'arbre permet de comprendre comment une série d'écarts, parfois mineurs, se sont enchaînés pour conduire à l'anomalie. Leur articulation dans le temps est essentielle :

- Une première défaillance survient avec une erreur d'identification du fichier, non détectée lors de sa transmission.
- Cette erreur n'est pas corrigée, car la procédure actualisée n'est pas encore intégrée aux supports de travail en zone.
- Lors du changement de lot, l'absence du chef de ligne empêche toute supervision ou relecture.
- Enfin, la panne du scanner de fin de ligne, non compensée, prive le processus d'un contrôle automatisé.

Ces étapes, bien que relevant de domaines différents (méthodes, personnel, équipements), se succèdent logiquement et interagissent, jusqu'à permettre à l'anomalie de se produire sans être interceptée.

III.4.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)

Cette méthode démontre que l'anomalie résulte d'une suite cohérente de causes contributives, et non d'un écart unique. Cette lecture systémique permet une compréhension approfondie de l'événement.

Combinaison causale critique identifiée : Une absence de vérification effective du fichier d'étiquetage lors du changement de lot, permise par l'indisponibilité du chef de ligne, l'absence de diffusion de la procédure actualisée en zone, et la défaillance du système de contrôle final.

Ce scénario met en évidence l'interaction de facteurs humains, organisationnels et techniques.

III.4.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse

L'arbre des causes montre ici sa capacité à reconstituer un scénario d'anomalie complexe, à partir de faits validés. Il offre une représentation chronologique et causale claire, utile aussi bien pour les équipes internes que pour les autorités sanitaires.

Dans le cas du lot A2, il ne se contente pas d'identifier les causes contributives, mais les relie entre elles dans le temps. Cette dimension temporelle renforce la compréhension de la défaillance.

Il met ainsi en valeur une approche globale, en montrant comment les différents facteurs s'articulent dans le temps, et interagissent là où un outil comme Ishikawa présente une lecture plus statique, sans lien direct entre les causes. L'arbre est donc particulièrement pertinent pour les situations complexes impliquant plusieurs niveaux d'organisation.

Toutefois, dans notre situation, marquée par une inspection imminente et un redémarrage de la ligne sous 48 heures, son utilisation aurait pu se heurter à une contrainte de temps. Le besoin d'informations vérifiées, les échanges entre services et la coordination nécessaire pour collecter les faits à tous les niveaux en font un outil exigeant.

Dans ce type de contexte, bien qu'il apporte une vision précise et complète, l'arbre des causes demande un effort de coordination qui peut être difficilement compatible avec une urgence opérationnelle. Ce constat n'enlève rien à sa valeur, mais rappelle l'importance de choisir l'outil en fonction des contraintes.

Dans d'autres situations moins tendues, ou lorsqu'un délai d'analyse plus large est possible, l'arbre des causes demeure l'un des outils les plus solides pour comprendre les défaillances complexes ou répétées. Il offre un cadre structuré et rigoureux, fondé sur les faits.

III.5 Analyse causale du cas A2 par la méthode AMDEC appliquée à l'investigation

Ce dernier outil mobilisé est l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité), déclinée ici dans sa version appliquée à l'analyse d'anomalies. Comme présenté dans le chapitre II.2.4, cette méthode issue de l'analyse des risques permet de décomposer un processus en fonctions clés, puis d'identifier, pour chacune, les défaillances possibles, leurs effets, leurs causes et le niveau de maîtrise existant. Elle permet d'aboutir à un raisonnement structuré fondé sur la criticité des défaillances.

L'application au cas A2 repose sur une analyse rétrospective du processus de changement de lot sur la ligne de conditionnement.

III.5.1 Déroulement de l'AMDEC appliqué à l'investigation

L'analyse AMDEC commence par une décomposition du processus en plusieurs étapes clés. Pour chacune, on identifie les défaillances possibles, leurs causes, leurs effets, ainsi que les moyens de détection ou de prévention disponibles. Voici les résultats obtenus :

- Préparation du fichier d'étiquetage

Le fichier d'étiquetage est généré par le service qualité à partir des données de production. Il doit être clairement nommé, puis transmis aux équipes pour intégration au dossier de lot.

Défaillance observée : Le fichier présentait un nommage ambigu qui ne permettait pas de distinguer clairement le lot A2 du précédent. Cette confusion est liée à l'absence de règles formelles. En l'absence de contrôle documentaire, l'erreur n'a pas été interceptée.

- Vérification du fichier en zone

L'opérateur en zone doit vérifier le fichier avant son utilisation, idéalement avec le chef de ligne, via une double lecture prévue par la procédure et une check-list à jour.

Défaillance observée : La double lecture prévue n'a pas eu lieu, la check-list n'étant pas à jour. Le chef de ligne, absent, n'a pas pu effectuer la vérification, et aucune mesure de remplacement n'avait été prévue.

- Supervision du changement de lot

Cette étape suppose une supervision par le chef de ligne pour accompagner l'opérateur.

Défaillance observée : Le chef de ligne étant mobilisé sur une autre activité, aucun remplaçant n'a été désigné. L'opérateur a réalisé seul une opération sensible, sans relecture ni accompagnement.

- Détection finale de l'étiquette en fin de ligne

Le scanner en fin de ligne est censé vérifier que l'étiquette correspond au lot produit.

Défaillance observée : Le scanner était hors service depuis deux jours. La panne, bien que connue, n'a pas été priorisée et aucune solution de remplacement n'a été mise en place.

III.5.2 Évaluation de la criticité et hiérarchisation des causes

Chaque défaillance a été évaluée selon trois critères : Gravité (G), Occurrence (O) et Détectabilité (D), permettant de calculer un Indice de Criticité ($IC = G \times O \times D$) selon une échelle de 1 (faible) à 5 (élevé).

Fonction	Défaillance	G	O	D	IC	Commentaire
Préparation fichier	Fichier mal nommé	3	3	4	36	Effet indirect, mais génère la confusion initiale

Vérification fichier	Absence de double contrôle	4	4	5	80	Erreur critique non interceptée, cause majeure
Supervision	Absence de supervision	3	3	4	36	Aggrave le défaut de vérification
Contrôle final	Scanner hors service	5	2	5	50	Dernier filet de sécurité manquant

Tableau 4 : Tableau de cotation des risques de l'AMDEC appliqué au cas pratique

Les deux modes de défaillance les plus critiques sont :

- L'absence de double vérification du fichier (IC = 80)
- Le défaut de détection automatique (IC = 50)

III.5.3 Cause(s) racine(s) retenue(s)

L'absence de sécurisation au moment du changement de lot, combinant une double lecture non effectuée et un dispositif de détection automatisée inactif, a permis à une erreur humaine de passer inaperçue.

Ces causes sont au cœur des fonctions de contrôle, et leur criticité élevée justifie qu'elles soient prioritaires dans les actions correctives.

III.5.4 Ce que cette analyse illustre pour la thèse

L'AMDEC appliquée à l'investigation montre sa capacité à structurer l'analyse en croisant causes, effets et dispositifs de maîtrise. Elle identifie non seulement ce qui a dysfonctionné, mais aussi pourquoi cela n'a pas été détecté, en fournissant une base claire pour prioriser les actions.

Contrairement à l'Ishikawa ou au 5 pourquoi, l'AMDEC ne suit pas un raisonnement linéaire ou fondé sur des hypothèses. Elle repose sur une décomposition du processus, fonction par fonction, ce qui permet d'analyser chaque étape de manière détaillée. Cette approche segmentée apporte également une forme de temporalité dans l'analyse, en suivant le déroulement logique du processus.

Dans notre cas, l'outil aurait pu être pertinent grâce à sa capacité à hiérarchiser les risques et à orienter rapidement les décisions correctives. Toutefois, sa mise en œuvre rapide suppose une bonne connaissance du processus et un accès direct aux données. Le travail de coordination entre les services (production, qualité, maintenance) pour rassembler les faits et reconstituer précisément les étapes constitue un frein dans une situation contrainte par les délais.

Dans notre contexte (anomalie à traiter sous 48 heures, inspection proche), l'AMDEC aurait pu, si les ressources avaient été disponibles, offrir une vision hiérarchisée pour cibler rapidement les actions les plus critiques. Mais son exigence méthodologique et la nécessité de collecter des données précises la rendent difficilement compatible avec une réponse rapide. Cela ne remet pas en cause sa valeur ajoutée dans les investigations complexes, où sa rigueur analytique et sa capacité de priorisation en font un outil extrêmement efficace.

III.6 Apports croisés des outils d'analyse causale appliqués au cas A2

L'analyse comparative menée à partir du cas A2 a permis d'illustrer concrètement les apports différenciés de quatre outils d'investigation largement utilisés en industrie pharmaceutique : le 5 pourquoi, le diagramme d'Ishikawa, l'arbre des causes et l'AMDEC appliquée à l'investigation. Chaque outil a été mobilisé de manière rigoureuse sur une même anomalie un étiquetage erroné en zone de conditionnement dans un contexte volontairement contraint : traitement exigé sous 48 heures, en amont d'une inspection réglementaire.

Ce choix de construction visait précisément à comparer l'intérêt, les limites et les conditions d'utilisation de chaque méthode, non pas dans l'absolu, mais à travers un cas réaliste et complexe, représentatif des situations rencontrées sur le terrain. Cette approche a également permis de positionner les outils non comme des alternatives exclusives, mais comme des leviers complémentaires d'analyse, à articuler selon les contextes. Elle prolonge ainsi les enseignements issus du tableau comparatif présenté précédemment, en illustrant par des cas concrets les spécificités opérationnelles de chaque méthode qu'il s'agisse de rapidité d'exécution, de capacité à traiter des causes multiples, ou de profondeur analytique.

Les conclusions issues de cette mise en parallèle permettent d'identifier plusieurs enseignements clés, directement illustrés par leur application au cas A2 :

- Le 5 pourquoi montre toute son utilité dans des contextes contraints : il permet une investigation rapide, sans mobilisation complexe, et aboutit à une cause immédiatement traitable. Il est toutefois limité lorsqu'il s'agit de problématiques multifactorielles, ou lorsqu'un raisonnement plus transversal est requis.
- Le diagramme d'Ishikawa constitue une méthode structurée d'émission d'hypothèses. Il offre une vue d'ensemble précieuse sur les différentes familles de causes potentielles, mais ne permet pas de relier les causes entre elles. Il doit donc être complété par une démarche d'analyse plus approfondie pour permettre une prise de décision argumentée.
- L'arbre des causes permet, à l'inverse, de relier les causes dans une logique temporelle, et de reconstituer une séquence cohérente d'événements. Il offre une vision systémique rigoureuse, et met en évidence le caractère cumulatif et coordonné des failles. Il repose toutefois sur des faits validés, ce qui suppose un temps d'enquête conséquent, souvent peu compatible avec les urgences opérationnelles.
- L'AMDEC appliquée à l'investigation combine rigueur méthodologique, découpage fonctionnel, analyse critique des points de défaillance et priorisation des actions à mener. Elle constitue un outil complet, particulièrement pertinent dans des contextes d'analyse approfondie, et apporte une valeur ajoutée spécifique en intégrant une hiérarchisation des risques. Elle exige en revanche une bonne connaissance du processus et une forte coordination interservices.

Ainsi, le cas A2 montre qu'un même problème peut être exploré de plusieurs manières, selon l'outil mobilisé. Il rappelle que le choix d'un outil ne dépend pas uniquement de la nature de l'anomalie, mais également de la temporalité imposée, de la disponibilité des faits, de l'expertise mobilisable, et de la finalité visée (justification auprès d'auditeurs, profondeur de l'analyse, réactivité, etc.).

Dans ce cas précis, chaque outil a mis en évidence un pan complémentaire de l'analyse : le 5 pourquoi a permis de cibler une action immédiate ; l'Ishikawa a aidé à formaliser les hypothèses plausibles ; l'arbre des causes a structuré l'enchaînement des événements sur le plan chronologique ; l'AMDEC a mis en lumière les priorités d'action. Le cas A2 constitue ainsi un exemple pédagogique d'utilisation combinée, reflétant les contraintes et arbitrages réels d'une démarche qualité.

Dans certains cas, la complémentarité des outils s'avère plus efficace que leur usage isolé. L'utilisation séquencée ou combinée d'un outil d'analyse causale (comme le 5 pourquoi ou l'Ishikawa) avec un outil de hiérarchisation (comme l'AMDEC) renforce la robustesse des décisions prises. L'intérêt ne réside donc pas dans la méthode « parfaite », mais dans la stratégie d'analyse choisie, en lien avec le terrain et les contraintes opérationnelles.

Ce travail invite ainsi les équipes qualité à une utilisation plus souple, plus réfléchie et mieux ciblée des outils à leur disposition. Il s'inscrit dans une démarche plus large de renforcement de la culture qualité et d'aide à la décision raisonnée, dans un environnement pharmaceutique où les attentes réglementaires et la réactivité opérationnelle doivent coexister

IV : Explorer des méthodologies alternatives pour améliorer la gestion des anomalies

Dans les parties précédentes, nous avons présenté une « méthode classique » d'investigation, non pas comme une méthode unique, mais comme un schéma commun structurant la majorité des démarches rencontrées en industrie pharmaceutique. Ce raisonnement repose sur une logique désormais bien établie : définir le problème, rechercher ses causes, mettre en œuvre des actions correctives et préventives, puis en évaluer l'efficacité dans le temps.

Dans la pratique, ce raisonnement est souvent soutenu par un ou deux outils choisis en fonction des formulaires d'investigation internes, qui cadrent fortement la démarche. Il s'agit en général d'un outil de contextualisation combiné à un outil d'analyse de causes, ou d'un outil de priorisation avec un support visuel simple. Ce cadre facilite la standardisation, la formation et la lisibilité pour les audits, mais il limite la marge d'adaptation méthodologique.

Nous avons vu qu'au sein même de ce cadre, il est possible d'optimiser les choix d'outils pour les adapter à la nature de l'anomalie à traiter. Toutefois, dans certains cas, ce n'est plus seulement l'écart lui-même qui pose question, mais le contexte dans lequel il survient : lancement d'un nouveau processus, environnement informatisé, implication de plusieurs services, besoin accru de communication... Autant de situations où la façon d'organiser ou de représenter l'analyse devient tout aussi importante que les outils eux-mêmes.

C'est dans cette optique que s'inscrit le présent chapitre. Nous allons y explorer plusieurs méthodologies alternatives, qui reposent sur le même raisonnement fondamental, mais proposent des manières différentes de le mettre en œuvre. Leur intérêt réside dans leur capacité à répondre à des contextes spécifiques, et à enrichir la gestion des anomalies au-delà des approches les plus courantes.

IV.1 Présentation de méthodologies alternatives adaptées aux contextes

Plutôt que de dresser un panorama théorique des approches existantes, nous avons choisi de présenter ici un panel resserré de méthodologies opérationnelles, toutes déjà utilisées dans l'industrie pharmaceutique ou dans des environnements similaires. Chacune d'elles se distingue par la forme qu'elle donne au raisonnement, par les outils qu'elle mobilise à chaque étape, ou par les objectifs spécifiques qu'elle met en avant (communication, rigueur, immersion terrain, exploitation des données, etc.).

Cette sélection ne prétend pas à l'exhaustivité. Elle vise simplement à illustrer concrètement comment une adaptation méthodologique raisonnée peut répondre à des contextes particuliers, en complément ou en alternative au schéma habituellement utilisé. Chaque méthode est replacée dans son environnement d'application privilégié, afin d'en faire ressortir la logique, les apports spécifiques, et les conditions de mise en œuvre.

IV.2 Méthode A3

IV.2.1 Origine et logique d'ensemble

La méthode A3 est issue du système de production Toyota, où elle a été conçue comme un outil de résolution de problèmes clair, synthétique et structuré. Elle repose sur l'utilisation d'un format papier spécifique (A3, soit 29,7 x 42 cm), qui impose une organisation rigoureuse et concise du raisonnement [27].

Ce format unique n'est pas un simple choix pratique : il est au cœur de la démarche. Il incite à hiérarchiser les informations, à aller à l'essentiel et à rendre le tout compréhensible d'un seul coup d'œil. La méthode A3 n'introduit pas un raisonnement nouveau, mais propose un cadre de présentation visuelle et structurée qui facilite la communication et la transmission des analyses.

IV.2.2. Mise en œuvre et méthodologie

Dans l'industrie pharmaceutique, l'intérêt de la méthode A3 ne réside pas dans un changement de logique d'investigation, mais dans la façon de rendre cette démarche plus lisible et partageable. L'A3

suit les étapes classiques : définition du problème, analyse des causes, mise en place d'actions correctives et préventives, et vérification de leur efficacité.

Chacune de ces étapes est synthétisée sur un support unique, généralement enrichi d'éléments visuels simples (tableaux, chronologies, pictogrammes, flèches, etc.). Cette mise en forme oblige à structurer le raisonnement, clarifier les liens logiques et distinguer les éléments essentiels. L'objectif n'est donc pas de créer une méthode supplémentaire, mais de mieux valoriser celle déjà en place.

La méthode A3 fait appel à une palette variée d'outils visuels, utilisés tout au long de l'analyse. Certains ont déjà été présentés dans la deuxième partie, d'autres seront brièvement illustrés ici pour mettre en lumière la richesse des supports mobilisables dans un A3.

- Outils de contextualisation ou de visualisation :
 - Cartographies de processus : outil déjà présenté dans la deuxième partie, permettant de représenter graphiquement les étapes d'un processus pour en identifier les zones critiques ou interfaces sensibles.
 - Frises chronologiques : elles aussi évoquées précédemment, ces frises facilitent la reconstitution d'une séquence d'événements, utile notamment pour retracer un écart ou un dysfonctionnement.
 - Tableaux synthétiques d'observations : permettent de regrouper dans un même tableau les données observées autour d'une anomalie spécifique (valeurs enregistrées, conditions de survenue, remarques terrain), facilitant ainsi l'analyse globale de la situation.
 - Courbes simples (température, durée, pression...) : représentent visuellement l'évolution d'un paramètre critique au moment de l'anomalie. Elles permettent d'identifier une rupture, une dérive ponctuelle ou une fluctuation inhabituelle pouvant expliquer un écart.
- Outils d'analyse causale :
 - Arbre des causes : déjà décrit dans plutôt dans cette thèse, il permet de visualiser les relations logiques entre événements contributifs et causes profondes.
 - 5 pourquoi : également traité précédemment, c'est une technique simple d'investigation qui consiste à poser plusieurs fois la question "Pourquoi ?" afin de remonter à la cause racine d'un dysfonctionnement.
- Outils de priorisation :

- Matrice impact/probabilité : elle permet de représenter les causes ou risques identifiés selon deux axes leur impact potentiel et leur probabilité d'occurrence afin de prioriser les actions à engager.
- Diagramme de Pareto : outil visuel présenté plus haut, il permet de hiérarchiser les causes d'un problème en fonction de leur fréquence ou criticité, selon le principe 80/20.

De façon générale, tout outil graphique ou visuel permettant de clarifier et structurer une réflexion peut s'intégrer dans un A3. Ce type de support encourage à synthétiser l'information, à la rendre intelligible pour un public varié, et à faciliter le partage entre services.

Sur le terrain, l'A3 est souvent utilisée par les équipes opérationnelles, les référents qualité ou les managers proches du terrain. Elle permet de structurer une investigation de manière simple, lisible et directement exploitable, sans recourir à des outils complexes ou des formats longs. Elle peut être remplie individuellement ou collectivement, selon la complexité du problème et le besoin de coordination. Elle peut aussi être projetée ou affichée en réunion pour soutenir les échanges.

L'important est de maintenir une logique d'analyse claire, avec un langage accessible et une présentation structurée. L'A3 apporte plus de clarté et de praticité dans les démarches, mais son utilité réelle dépend du contexte. On reviendra plus en détail sur ses points forts et ses limites dans la partie suivante.

IV.2.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies

La méthode A3 présente des avantages concrets lorsqu'elle est utilisée pour traiter des anomalies simples ou modérées. Son format court et synthétique permet de structurer rapidement une réflexion claire, sans recourir à des outils trop lourds. Ce cadre oblige à aller à l'essentiel, ce qui convient bien aux situations où les données ne sont ni complexes ni nombreuses. Elle est donc particulièrement utile quand il s'agit de poser clairement un problème, de retracer le raisonnement suivi et d'organiser les actions à mener, sans alourdir la documentation.

Dans certains contextes, notamment lorsque plusieurs services sont concernés, l'A3 facilite aussi la circulation de l'information. En rendant l'analyse lisible sur une seule page, elle permet une compréhension partagée, même entre services extérieurs à l'anomalie, y compris s'ils ne disposent pas des compétences techniques propres au sujet traité. L'utilisation d'outils visuels simples (chronologies, schémas, tableaux) renforce cette accessibilité, en particulier dans les cas d'anomalies multiservices.

Le format A3 aide aussi les équipes à structurer leur raisonnement. Il les pousse à clarifier les idées, à organiser les informations importantes et à argumenter leurs choix. Ce travail de synthèse favorise la montée en compétence : il apprend à poser les problèmes étape par étape, à adopter une logique claire et à mieux comprendre les principes de la qualité. L'A3 devient ainsi un bon outil de formation, même pour les personnes peu expérimentées.

Elle présente toutefois des limites : son format synthétique peut devenir un frein quand le problème est complexe, que les données sont nombreuses ou que l'analyse demande plus de profondeur. Dans ces cas, d'autres approches, plus détaillées, seront plus adaptées.

L'A3 reste une méthode pratique pour documenter efficacement les investigations simples à intermédiaires. Elle permet de garder une trace claire et facile à relire du raisonnement suivi et des décisions prises. Ce type de support facilite aussi les revues internes ou les inspections : il montre une réflexion bien structurée et renforce l'impression de maîtrise du sujet.

IV.2.4 Positionnement opérationnel de l'A3

La méthode A3 est particulièrement adaptée aux situations où l'on veut garder les choses simples, tout en assurant une analyse sérieuse et structurée. Elle est bien indiquée pour les anomalies simples à modérées, ou celles impliquant plusieurs services, où la clarté du raisonnement et la lisibilité du support facilitent la coordination.

Elle peut être utilisée à différents moments selon le besoin :

- Comme première approche, pour analyser rapidement un écart et décider s'il faut approfondir
- Comme méthode principale, si l'anomalie est bien définie et que les enjeux restent limités
- Comme support de communication, pour présenter une analyse de façon claire, que ce soit en interne ou à un auditeur externe.

Cette flexibilité en fait un outil utile dans plusieurs contextes. L'A3 peut servir à démarrer une démarche qualité, à accompagner une réflexion déjà lancée ou à mettre en forme les résultats d'une analyse. À l'inverse, quand les problèmes sont complexes, critiques ou systémiques, elle ne suffira pas. Il faudra alors se tourner vers des méthodes plus complètes.

Sans tout résoudre, l'A3 reste un bon outil pour structurer et partager une analyse quand le contexte le permet. Sa simplicité devient alors un vrai atout pour gagner en clarté et en efficacité sur le terrain.

IV.3 La méthode Shainin (orientée terrain)

IV.3.1 Origine et logique d'ensemble

La méthode Shainin, du nom de Dorian Shainin, a été développée dans les années 1950 aux États-Unis, dans un contexte industriel dominé par l'automobile et la mécanique. Comme le rappelle la source [28], elle repose sur une logique de résolution de problèmes expérimentale et empirique, où l'on cherche à « laisser les pièces parler » en comparant directement des produits conformes et non conformes pour remonter à la cause dominante. Historiquement conçue comme une méthode de terrain, accessible aux techniciens et centrée sur des essais simples, elle a toutefois fait l'objet de déclinaisons plus statistiques dans certaines approches Six Sigma. Dans le cadre présent, nous choisissons de nous concentrer sur l'application opérationnelle de cette méthode, telle qu'elle peut être mobilisée dans des environnements faiblement numérisés, avec un accent porté sur l'expérimentation concrète et les outils adaptés au terrain.

Elle a été conçue pour proposer aux techniciens de terrain une approche simple, concrète et efficace de résolution de problèmes, sans mobiliser d'outils statistiques lourds ou spécialisés. L'idée de base repose sur la comparaison directe entre des situations conformes et non conformes, afin d'identifier l'élément qui provoque la différence.

Plutôt que d'analyser tout le système ou de recourir à des outils complexes, cette méthode s'appuie sur une conviction centrale : dans la majorité des cas, quelques causes bien ciblées suffisent à expliquer les écarts observés. Le but est donc de repérer cette cause principale, celle qui est réellement critique dans le dysfonctionnement.

La démarche repose sur l'expérimentation concrète. On teste, on compare, on modifie certains paramètres pour observer ce qui change. Le raisonnement se construit à partir de la confrontation de cas réels, dans le but de faire émerger un facteur différenciant dans une situation bien précise. Ce n'est pas une méthode destinée à produire un modèle généralisable, mais bien à résoudre un problème identifié sur le terrain.

Même si elle a été historiquement développée pour le secteur automobile, la méthode Shainin pourrait également présenter un intérêt dans certains environnements de production pharmaceutique, notamment dans les structures de petite ou moyenne taille, où l'on dispose de peu de données, où les systèmes sont peu automatisés, et où les constats de terrain, en particulier sur les chaînes de production, jouent encore un rôle majeur. Elle pourrait ainsi s'avérer utile dans des situations concrètes, où une anomalie observée persiste sans explication évidente.

Ce positionnement sera approfondi dans les parties suivantes, à mesure que la méthode et ses outils spécifiques seront détaillés.

IV.3.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique

La méthode Shainin repose sur une approche pragmatique et empirique, centrée sur la résolution concrète d'un problème observé sur le terrain. Contrairement à d'autres méthodes qui explorent un large spectre de causes potentielles, Shainin cherche à isoler rapidement, de manière ciblée, la cause principale du dysfonctionnement. Elle suit un raisonnement par étapes, semblable à celui de la méthode classique, mais introduit des ajustements concrets dans certaines phases clés, notamment dans l'analyse causale et la validation des actions, ainsi que dans l'utilisation d'outils adaptés à des environnements faiblement numérisés.

La méthode se structure autour de cinq grandes étapes, inspirées du raisonnement classique, mais enrichies d'outils concrets et directement mobilisables sur le terrain. Cette logique terrain est également décrite dans la littérature, où ces outils sont regroupés comme éléments-clés de la stratégie Shainin [29].

1. Définir clairement le problème observé :

On commence par décrire précisément l'anomalie, les circonstances de sa survenue, les équipements concernés, les déviations constatées par rapport au fonctionnement attendu. À ce stade, on peut mobiliser un tableau de synthèse d'observation, qui rassemble dans un même support les données clés (date, lot, poste, opérateur, matière première, conditions environnementales...). Ce tableau facilite l'identification de points communs ou de différences notables entre les occurrences du défaut, et sert de base à l'étape suivante.

2. Comparer les cas extrêmes :

Cette étape est au cœur de l'approche Shainin. On sélectionne des cas représentatifs dits "Best of" (sans défaut) et "Worst of" (avec défaut), afin d'examiner concrètement ce qui les différencie. Cette comparaison tangible permet de formuler des hypothèses à partir d'observations objectives plutôt que de raisonnements abstraits. L'enjeu est de faire émerger des écarts concrets à explorer.

3. Explorer les pistes causales ciblées :

C'est ici que la méthode déploie des outils spécifiques, conçus pour identifier la cause la plus probable :

- Component Search : dans ce test, on échange une pièce ou un élément d'un produit non conforme avec un équivalent d'un produit conforme. Si, après l'échange, le défaut

se manifeste sur le produit qui était jusqu'alors conforme, cela oriente fortement vers le composant remplacé comme source probable du problème. Ce test est très adapté à des systèmes assemblés (machines, équipements, dispositifs), où les éléments peuvent être démontés et interchangeés rapidement.

- Multi-vari Chart : cet outil visuel permet de repérer où et quand la variabilité d'un paramètre clé (poids, température, vitesse, etc.) devient anormale. On représente les mesures selon plusieurs axes : par exemple selon la machine utilisée, le poste de travail ou l'opérateur. Cette visualisation aide à localiser les conditions précises associées à l'apparition de l'anomalie, même avec peu de données. Elle est particulièrement utile dans les ateliers où les mesures sont prises manuellement ou où l'on ne dispose pas d'outils d'analyse automatique.
- Variable Search : cette méthode repose sur le principe de modification d'un seul paramètre à la fois, en gardant tous les autres constants. On observe ensuite si le défaut évolue en conséquence. Ce test contrôlé permet de confirmer ou d'infirmer des hypothèses de cause, en s'appuyant sur des essais simples réalisés en conditions réelles de production ou en environnement de test.

4. Valider la cause et tester une correction ciblée :

Une fois la cause probable identifiée, on met en œuvre une action de correction (remplacement d'un composant, ajustement d'un réglage, modification de consigne, etc.). Pour valider son efficacité, on peut s'appuyer sur le test Better vs Current (B vs C). Il s'agit de comparer, sur des critères tangibles (qualité, taux de rebut, stabilité...), la version modifiée du système (« Better ») à son état initial (« Current »). Si l'amélioration est nette, la solution est considérée comme pertinente. Ce test n'est pas exclusif et peut être complété par d'autres observations ou indicateurs internes à l'atelier.

5. Vérifier la robustesse de la solution

Plutôt que de recourir à des validations statistiques complexes, Shainin privilégie une confirmation terrain. On produit plusieurs séries dans des conditions variées (opérateurs différents, changements de matières, d'horaires...) pour vérifier que le défaut ne réapparaisse pas. Cette étape permet de confirmer la stabilité de la solution retenue dans des situations réelles.

La force de la méthode Shainin réside dans sa capacité à guider une investigation rigoureuse sans nécessiter de ressources statistiques lourdes ni de systèmes de mesure numériques complexes. Chaque étape est ancrée dans le réel, au plus proche de la ligne de production, avec des outils visuels et des tests reproductibles qui permettent une résolution efficace des anomalies concrètes.

Cette approche trouve particulièrement son intérêt dans les environnements de production manuels ou semi-automatisés, peu équipés en systèmes de collecte de données, et où l'on traite des anomalies ponctuelles, localisées, mais tenaces. En structurant la démarche autour d'expérimentations ciblées, elle permet de tirer le maximum d'informations d'un contexte faiblement numérisé, en s'appuyant sur l'expertise du terrain et l'observation concrète.

IV.3.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies

La méthode Shainin repose sur une logique simple : tester directement sur le terrain plutôt que de spéculer à partir de données abstraites. Elle privilégie l'observation, les essais concrets et les comparaisons directes entre produits ou situations. Cette approche très pratique, centrée sur l'environnement de production, permet des expérimentations rapides et ciblées, même en l'absence de données structurées ou d'outils numériques complexes.

Ce fonctionnement en fait une méthode efficace dans certains contextes industriels, notamment ceux où les systèmes sont peu automatisés ou faiblement numérisés. Elle s'adapte bien aux lignes de production où les moyens d'analyse sont limités, et où l'on peut observer plusieurs fois le même phénomène. Sa logique de test comparatif sur des cas réels (produits conformes vs défectueux, conditions stables vs modifiées) permet d'identifier rapidement des écarts liés à un paramètre précis. Elle est particulièrement efficace dès lors que l'anomalie peut être reproduite à l'identique, ce qui en fait l'un de ses atouts majeurs.

Les outils utilisés, tels que le Component Search, le Multi-vari Chart ou encore le Better vs Current, permettent de mener l'analyse sans s'appuyer sur des compétences statistiques poussées. Toutefois, il convient de rappeler que la méthode Shainin, dans sa version complète, repose également sur certains principes statistiques simples, et peut s'inscrire dans des démarches plus formalisées comme le Six Sigma. En particulier, des outils comme le Multi-vari Chart ou le test B vs C intègrent des logiques statistiques élémentaires, même s'ils peuvent être appliqués sans recours à des logiciels ou à des analyses complexes.

Le présent texte fait le choix assumé de mettre en avant son potentiel opérationnel en environnement terrain, en s'appuyant sur les composantes les plus accessibles et directement exploitables dans des structures peu numérisées. Ce positionnement permet de rendre compte d'une pratique d'investigation adaptée aux environnements faiblement outillés, sans pour autant nier l'existence de déclinaisons plus analytiques ou intégrées à des référentiels plus exigeants.

Cette orientation terrain, si elle constitue une force, présente aussi des limites. La méthode perd en efficacité dès lors que les écarts sont rares, complexes ou mal caractérisés. Elle repose sur la répétabilité des anomalies et une certaine stabilité dans les constats. Sans cela, sa mise en œuvre devient plus difficile.

Par ailleurs, la question de la traçabilité mérite d'être posée. Dans sa déclinaison la plus empirique, la méthode génère peu de livrables formels, ce qui peut constituer un frein en environnement pharmaceutique fortement réglementé. Pour y répondre, des ajustements sont envisageables : supports documentaires dédiés, intégration à un système qualité existant, ou articulation avec des outils plus classiques (type arbre des causes ou AMDEC). Ces solutions permettent de formaliser les étapes suivies, d'enregistrer les résultats obtenus, et d'assurer une continuité documentaire compatible avec les standards qualité du secteur.

IV.3.4 Positionnement opérationnel

La méthode Shainin trouve sa place dans des situations précises : anomalies visibles, fréquentes, affectant des équipements identifiés, dans des contextes où l'analyse repose surtout sur l'expérience terrain. Elle est particulièrement adaptée aux petites ou moyennes structures, ou aux environnements peu numérisés, où les données disponibles sont limitées et les ressources analytiques restreintes.

Dans ces cadres, les équipes ont souvent l'habitude d'intervenir directement en cas de problème : remplacement de pièces, tests empiriques, comparaisons de lots. Ce sont des pratiques courantes sur le terrain, qui permettent parfois de dégager des hypothèses pertinentes ou même d'identifier directement la cause d'un écart. Pourtant, ces gestes ne sont pas toujours retracés comme faisant partie intégrante de la démarche d'investigation : ils sont souvent reformulés a posteriori dans des formats plus classiques, comme les formulaires inspirés de la méthode standard, pour répondre aux exigences de traçabilité et de conformité attendues.

La méthode Shainin, en formalisant ce type d'intervention directe, permet donc de rendre visibles des pratiques déjà existantes, souvent efficaces, mais jusqu'alors peu reconnues en tant que telles. Elle offre une manière de capitaliser sur ces réflexes de terrain tout en structurant l'approche, ce qui renforce la cohérence globale de l'investigation.

Dans cette logique, elle peut être utilisée en complément d'outils plus formalisés comme l'arbre des causes ou l'AMDEC. Elle permet notamment d'initier une investigation rapidement, ou de valider certaines hypothèses avant d'entrer dans une phase plus formelle. Cette complémentarité est

essentielle pour respecter les standards qualité sans renoncer à l'agilité opérationnelle. Dans tous les cas, il importe de clarifier les objectifs de son usage, d'encadrer les expérimentations menées, et de documenter les étapes suivies de manière structurée.

Dans cette perspective, il pourrait être pertinent de développer un support dédié à cette méthode : un formulaire structuré, adapté aux exigences qualité, qui rende visibles les étapes suivies, les outils mobilisés et les résultats obtenus. Ce type d'outil faciliterait son intégration dans les pratiques qualité, tout en valorisant les gestes déjà présents sur le terrain.

Enfin, l'approche développée ici fait volontairement le choix d'un éclairage centré sur l'application terrain de la méthode, telle qu'elle peut être pratiquée dans des environnements faiblement numérisés. Ce positionnement vise à mettre en valeur une lecture opérationnelle et pragmatique de la méthode, tout en reconnaissant la richesse de ses déclinaisons analytiques dans d'autres cadres industriels plus outillés.

En résumé, la méthode Shainin constitue une réponse efficace à certaines situations d'anomalie technique, lorsqu'une action rapide est requise, que la répétabilité est forte, et que l'expertise des équipes est un levier. Sans remplacer les approches analytiques plus poussées, elle peut, dans les bons contextes, apporter une réelle plus-value à la démarche d'investigation. Encore faut-il l'utiliser en conscience de ses limites et dans un cadre méthodologique bien défini, en particulier en ce qui concerne la traçabilité, la reproductibilité et la complémentarité avec les autres outils qualité

IV.4 Méthode GPS

IV.4.1 Origine et logique d'ensemble

Le Gemba Problem Solver, souvent abrégé en GPS, est une méthodologie d'investigation structurée qui s'appuie sur une exploration collective des problématiques directement sur le terrain. L'acronyme GPS renvoie à « Gemba Problem Solver », où le terme "Gemba" est un mot japonais signifiant littéralement "le véritable endroit", autrement dit le lieu réel où les choses se passent. Dans le monde industriel, le Gemba désigne l'atelier de production ou l'environnement opérationnel dans lequel les activités se déroulent concrètement.

La démarche GPS s'inscrit dans cette logique en plaçant le terrain au cœur de l'analyse. Elle repose sur le principe que la compréhension des problèmes passe par une observation directe, une implication

des opérateurs et une collaboration entre les différentes fonctions concernées. L'idée principale est de sortir du cadre purement documentaire pour reconnecter l'investigation à la réalité des faits.

Le GPS n'est pas une méthode figée ou standardisée. C'est une approche souple, inspirée du lean management, qui s'adapte aux besoins du terrain. Il vise à favoriser une compréhension collective des écarts en allant les observer là où ils se produisent, en mobilisant les compétences du terrain et en partageant une vision commune du processus.

Les développements suivants présenteront plus en détail la méthodologie mise en œuvre dans ce type d'approche.

IV.4.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique

La méthodologie GPS suit les grandes étapes classiques d'une investigation d'anomalie (description du problème, analyse des causes, mise en place des actions), mais en y ajoutant un cadre spécifique fortement ancré dans le terrain et le collectif. Elle repose sur un travail mené dans une salle dédiée, appelée "V-pièce", où sont affichés tous les éléments de l'analyse pour permettre une vision globale, visuelle et partagée des données.

1. Mise en place du groupe pluridisciplinaire

La démarche commence par la constitution d'un groupe rassemblant les différents acteurs concernés (qualité, production, maintenance, etc.). Chaque membre y joue un rôle spécifique :

- L'observateur : décrit les symptômes du problème et partage les informations et données disponibles (standards, données processus, éléments issus des entretiens...).
- L'investigateur : facilite l'investigation, coordonne les membres de l'équipe et veille à la bonne captation des données.
- Le responsable de zone : met à disposition les ressources nécessaires, valide la formulation du problème, et s'assure de la faisabilité des actions proposées (charge, calendrier, etc.).
- Le membre du GEMBA : réalise les vérifications sur le terrain, confirme la description du symptôme et les standards réels, et apporte des données complémentaires.
- L'expert : mobilise ses connaissances techniques ou transverses (processus, équipements, qualité, HSE, statistiques...) pour enrichir l'analyse.

Il convient de préciser que ces rôles ne sont pas liés à un nombre strict de personnes. Plusieurs membres peuvent être affectés à un même rôle selon les moyens disponibles et la complexité de l'anomalie.

2. Cadrage de l'anomalie et immersion terrain

Une fois le groupe constitué, la première phase d'analyse consiste à caractériser l'anomalie, en mobilisant des données objectives, des observations terrain et des retours d'expérience. C'est à ce moment que la logique du Gemba prend tout son sens : aller voir directement sur le terrain pour comprendre le contexte réel et confronter les standards théoriques aux pratiques effectives.

Cette étape comprend des entretiens avec les opérateurs, l'analyse de documents, l'observation de la zone concernée et l'utilisation d'outils de cadrage tels que le QQOQCCP.

3. Représentation visuelle et collecte structurée des faits

Le travail du groupe se poursuit par la formalisation et la visualisation des éléments collectés. La cartographie du processus est souvent utilisée pour clarifier les étapes clés. Elle peut être complétée par d'autres outils graphiques comme des frises chronologiques, qui permettent de restituer l'enchaînement temporel des faits, ou des cartes de flux (Value Stream Map), qui représentent les flux de matières et d'informations pour identifier les points de blocage ou de perte d'efficience.

On peut également mobiliser des grilles "Est / N'est pas", qui permettent de structurer les faits observés en distinguant ce que l'on constate réellement de ce que l'on n'observe pas, afin d'éliminer des pistes erronées. Les tableaux de situations (Work Situation) offrent une vue synthétique des conditions opératoires au moment des faits (personnes présentes, équipements utilisés, documents appliqués, etc.). Enfin, les comparatifs entre lots (Golden Batch) permettent d'identifier des écarts significatifs entre un lot dit « standard » et celui ayant présenté une anomalie.

Cette liste d'outils n'est pas exhaustive : d'autres supports visuels peuvent être utilisés en fonction des spécificités de la situation, de la culture d'entreprise ou des préférences du groupe, afin de constituer un support complet et partagé. L'objectif est de permettre à chaque membre du groupe de disposer d'une lecture claire, structurée et collective de la situation, pour engager ensuite la recherche de causes dans les meilleures conditions.

L'ensemble du processus repose sur la richesse du travail collectif, le recours intensif aux supports visuels, et la confrontation régulière avec la réalité terrain. Le GPS est particulièrement adapté aux situations complexes, peu documentées, ou mal maîtrisées, où la compréhension fine du processus passe avant tout par une immersion dans le concret.

4. Recherche de causes et investigations terrain

Les éléments collectés et affichés dans la V-pièce servent de base aux séances de réflexion menées par le groupe. Des brainstormings sont organisés pour formuler collectivement des hypothèses de causes. L'originalité de la méthode GPS réside dans l'alternance continue entre le travail de groupe et les allers-retours sur le terrain. Chaque hypothèse est vérifiée directement dans les zones concernées, en observant les opérations réelles et en confrontant les données à la réalité du terrain.

Les outils d'analyse causale mobilisés sont choisis en fonction du contexte de l'anomalie : il peut s'agir de diagrammes d'Ishikawa, de la méthode des 5 pourquoi, ou d'autres approches visuelles favorisant la compréhension collective. Ce choix n'est pas normé : il dépend de la situation et de la dynamique du groupe.

Cette étape vise à aboutir à une ou plusieurs causes principales validées par des constats objectifs, avec un niveau de confiance suffisant pour permettre une prise de décision.

5. Mise en place et suivi des actions

Une fois les causes identifiées et validées, le groupe définit les actions à mettre en œuvre pour corriger le problème et prévenir sa réapparition. Les actions sont discutées collectivement, puis planifiées et suivies dans le temps. Leur avancement est affiché dans la V-pièce, comme les autres éléments de l'analyse.

Ce suivi visuel permet de responsabiliser les parties prenantes, de maintenir la dynamique collective et d'assurer une mise en œuvre cohérente et durable des solutions proposées.

En conclusion, cette méthode s'inscrit dans une logique d'analyse rigoureuse et collective. Elle permet d'impliquer pleinement les acteurs de terrain, de structurer les données autour d'éléments factuels, et de maximiser les chances d'identifier les vraies causes. Dans la suite, nous analyserons les apports spécifiques et les limites de cette approche dans différents contextes industriels.

IV.4.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies

La méthode GPS présente plusieurs avantages qui expliquent son intérêt dans certains contextes industriels bien précis. Elle permet une compréhension approfondie du processus étudié grâce à l'implication directe des opérateurs, à la richesse du travail collectif et à l'usage d'outils visuels concrets.

En réunissant des acteurs de métiers différents, elle favorise le croisement des points de vue et renforce la responsabilité partagée. Tous les outils de représentation sont rassemblés dans un même espace (la

V-pièce), ce qui aide à mettre les données en perspective et à nourrir une réflexion commune. Cette approche est particulièrement utile quand le processus est complexe, mal connu ou peu documenté, et que l'on doit enquêter directement sur le terrain.

L'une des grandes forces du GPS est son lien constant avec la réalité. Les phases de réflexion collective sont toujours accompagnées de retours sur le terrain, ce qui permet de tester concrètement les hypothèses, de remettre en question certains a priori, et d'éviter une analyse trop théorique. Les outils visuels, de leur côté, aident à prendre du recul et à mieux comprendre le fonctionnement global.

Mais cette richesse a un prix. Le GPS demande du temps, des ressources humaines et une certaine organisation. Il faut mobiliser plusieurs personnes, sur une durée parfois longue, dans une salle dédiée, avec des échanges fréquents entre les membres du groupe et avec les opérateurs. Cela suppose une certaine disponibilité, qui peut être difficile à obtenir dans un contexte tendu ou pour une anomalie jugée mineure.

L'efficacité de la méthode dépend aussi de la maturité collective du groupe. Si les participants sont peu engagés, ou si la dynamique de travail est mal conduite, l'impact de la démarche diminue. Il faut donc un minimum de formation, de rigueur, et une animation solide pour que la méthode fonctionne pleinement.

IV.4.4 Conclusion opérationnelle

Le GPS s'intègre dans un ensemble plus large de méthodes d'investigation. Il ne remplace pas les approches classiques, mais vient les compléter selon le contexte. Il est particulièrement utile dans des situations où le processus est mal documenté, récent, ou encore peu compris, et où il est nécessaire de construire rapidement une vision partagée.

Il permet d'ouvrir un espace de travail collectif et visuel, surtout quand les données manquent ou sont insuffisantes. C'est un outil précieux dans les démarches où l'immersion terrain est essentielle pour comprendre ce qui se passe concrètement.

Le GPS est adapté à l'analyse de processus récents, mal connus ou peu structurés, en particulier lorsque l'entreprise cherche à construire une base de compréhension commune ou à mieux piloter son activité. Il peut aussi servir, dans des processus plus anciens, à conduire une relecture globale ou à favoriser une réappropriation collective par les équipes.

Ce positionnement opérationnel repose sur une logique de choix raisonné : son intérêt dépend du niveau de connaissance du processus, du degré d'incertitude, des ressources disponibles et de

l'importance de l'anomalie. Par exemple, il est peu pertinent pour une anomalie mineure dans un processus stable et bien maîtrisé, mais devient pertinent lorsqu'un dysfonctionnement touche un système nouveau, critique ou mal compris, où les données ou les connaissances sont insuffisantes pour trancher. C'est dans ces cas que le GPS prend tout son sens, en structurant une réflexion collective et en ancrant les décisions dans la réalité du terrain.

IV.5 Méthode DMAIC

IV.5.1 Origine et logique d'ensemble

La méthode DMAIC est une démarche structurée de résolution de problèmes, issue de l'approche Six Sigma. Son nom est un acronyme des cinq étapes qu'elle comprend : Define (Définir), Measure (Mesurer), Analyze (Analyser), Improve (Améliorer), Control (Contrôler). Cette méthode a d'abord été développée dans les industries à fort volume, comme l'automobile ou l'électronique, avec pour objectif d'améliorer la qualité et la stabilité des processus. Elle s'est ensuite diffusée dans d'autres secteurs, dont l'industrie pharmaceutique, notamment à travers les programmes d'amélioration continue et les systèmes de management de la qualité.

Pour bien comprendre l'origine de cette approche, il faut remonter aux fondements des démarches Lean et Six Sigma, deux référentiels qui ont influencé son développement.

Le Lean, d'abord, vise à améliorer la performance d'un processus en éliminant tout ce qui ne crée pas de valeur pour le client : les gaspillages, les étapes inutiles, les erreurs récurrentes, les temps d'attente... Cette logique d'optimisation repose sur une connaissance fine du terrain et la recherche systématique de la simplification.

Le Six Sigma, de son côté, repose sur la réduction de la variabilité des procédés à l'aide d'outils statistiques. Il vise à améliorer la qualité des résultats en contrôlant les causes de variation qui peuvent impacter la conformité des produits. Sa force réside dans la robustesse de ses méthodes d'analyse et dans son exigence de preuves chiffrées pour valider une cause ou une solution. Cette culture de la donnée, très ancrée dans le Six Sigma, est au cœur de la DMAIC.

La méthode DMAIC est née de la combinaison de ces deux approches. Elle apporte une structure rigoureuse pour mener une analyse de fond sur un processus, à travers des étapes bien définies et des

outils précis. Elle est conçue pour les situations où le défaut n'est pas immédiatement visible, où plusieurs causes peuvent se superposer, ou encore où l'on cherche à fiabiliser un procédé dans la durée.

À la différence d'autres méthodes plus visuelles ou qualitatives, la DMAIC repose fortement sur l'analyse factuelle. Elle mobilise un ensemble d'indicateurs, de données de production, de cartes de contrôle et de tests statistiques, afin d'objectiver les constats et de justifier chaque décision. Cette approche rend la méthode particulièrement puissante dans l'investigation de causes profondes, à condition de disposer d'un volume suffisant de données fiables.

Bien qu'elle n'ait pas été conçue initialement pour les investigations ponctuelles, elle peut aujourd'hui être mobilisée dans ce cadre à condition que le contexte s'y prête : une bonne traçabilité des paramètres, une infrastructure numérique adéquate, et une certaine stabilité des procédés. Elle s'applique particulièrement bien aux procédés pharmaceutiques automatisés, aux chaînes de fabrication en continu, ou aux systèmes de production où chaque étape génère des données exploitables.

Enfin, cette méthode peut aussi s'inscrire dans une dynamique plus globale de prévention, en contribuant à renforcer la maîtrise des procédés dans le temps. À travers l'analyse des dérives, la surveillance continue ou la formalisation des plans de contrôle, elle aide à sécuriser la performance durable d'un système de production. Sa mise en œuvre reste exigeante en compétences, mais se diffuse progressivement dans les équipes transverses grâce à des outils numériques plus accessibles et à l'essor de la culture data dans les démarches qualité.

IV.5.2 Mise en œuvre et fonctionnement méthodologique

Dans cette section, nous présentons les cinq étapes principales de la méthode DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control) [31], chacune étant illustrée par des outils fréquemment utilisés dans la pratique. Cette sélection n'est pas exhaustive : les outils cités peuvent être mobilisés individuellement ou en combinaison, selon les spécificités du problème et le contexte opérationnel. L'objectif est d'éclairer le rôle des outils statistiques dans une démarche structurée de résolution de problème, fondée sur l'observation factuelle, la rigueur méthodologique et la mesure des résultats.

1. Define (Définir)

Cette première étape a pour objectif de cadrer clairement le problème, d'identifier les acteurs concernés et de préciser les objectifs à atteindre. Elle permet de comprendre dans quel contexte

l'anomalie survient, quels sont les enjeux associés, et sur quels critères reposera l'évaluation de la réussite.

Il ne s'agit pas ici de mobiliser des outils d'analyse statistique, mais de poser les fondations du projet d'investigation : définir le périmètre, les attentes, les priorités. Cette phase fournit le socle sur lequel s'appuieront les démarches plus techniques et quantitatives menées dans les étapes suivantes, à commencer par la phase Measure.

2. Measure (Mesurer)

Objectif : collecter des données fiables, validées et statistiquement exploitables permettant de caractériser précisément le comportement actuel du processus, c'est-à-dire comprendre comment il fonctionne en conditions normales, avec ses variations naturelles. Cela sert de base de comparaison pour identifier, dans les étapes suivantes, ce qui s'écarte de ce fonctionnement attendu.

Outils statistiques clés :

- Measurement System Analysis (MSA) : Cet outil permet d'évaluer la qualité du système de mesure en vérifiant deux aspects essentiels : la reproductibilité (variabilité entre opérateurs) et la répétabilité (variabilité chez un même opérateur). Le test Gage R&R est souvent utilisé. Il sert à déterminer si les variations mesurées dans les résultats proviennent réellement du processus étudié ou si elles sont causées en tout ou partie par le système de mesure lui-même. En effet, un instrument mal calibré, un opérateur imprécis ou un protocole de mesure mal défini peuvent introduire des écarts artificiels dans les données. Si ces biais ne sont pas identifiés et éliminés, les conclusions tirées de l'analyse risquent d'être erronées ou injustifiées. C'est pourquoi cette vérification constitue une étape indispensable avant toute interprétation statistique des données.
- Cartes de contrôle (Annexe 3) [32] : Les cartes de contrôle sont des graphiques utilisés pour suivre l'évolution d'un indicateur de performance dans le temps (comme un poids, un rendement ou un taux de défaut). Leur but est de détecter si un processus reste stable ou si des anomalies apparaissent. Elles comportent une ligne centrale (la moyenne), et deux lignes appelées limites de contrôle supérieure et inférieure, calculées statistiquement à partir des données historiques.

Ces limites permettent de savoir si une variation est normale (due à la variabilité naturelle du procédé) ou anormale (signal d'un dysfonctionnement).

A savoir qu'il existe plusieurs types de cartes, adaptées aux différentes natures de données.

Ces cartes permettent de visualiser en temps réel si le procédé reste sous contrôle ou s'il commence à dériver, ce qui les rend essentielles pour assurer la stabilité du processus avant toute recherche de cause.

- Analyse de capabilité (C_p , C_{pk})(Annexe 4) [33] : Ces indicateurs évaluent si un procédé est capable de produire dans les tolérances spécifiées :
 - C_p mesure la largeur des spécifications par rapport à la dispersion du processus.
 - C_{pk} mesure à la fois la dispersion et le centrage du processus par rapport aux limites.Un C_{pk} faible signale un processus potentiellement non conforme, même s'il est stable.

Ces outils permettent d'assurer que les données collectées sont non seulement exactes, mais aussi représentatives du fonctionnement réel du procédé. Sans cette base statistique solide, toute analyse ultérieure serait biaisée ou incomplète.

3. Analyze (Analyser)

Objectif : identifier les causes profondes des écarts ou défauts observés dans le processus, en s'appuyant sur des outils d'analyse statistique rigoureux.

Outils statistiques mobilisés :

- Analyse de corrélation (Annexe 5) [34] : Permet d'évaluer le lien entre deux variables continues. On calcule le coefficient de corrélation linéaire (r), qui varie entre -1 et +1. Plus la valeur absolue de r est proche de (+/-) 1, plus le lien est fort. Cela permet de repérer des relations significatives entre variables (ex. : température vs taux de rejet).
- ANOVA (analyse de la variance) : Cet outil statistique permet de comparer les moyennes de plusieurs groupes pour déterminer si un facteur a un impact réel sur un résultat. Par exemple, on peut chercher à savoir si un poste de travail, un opérateur ou un lot de matière première influence le poids d'un produit, la durée d'un cycle ou le taux de rejet.

L'idée générale est de savoir si les différences observées entre les groupes sont significatives, ou simplement dues au hasard. Pour cela, on analyse l'effet d'un facteur catégoriel (par exemple : le poste, l'opérateur ou le type de machine, qui définit des groupes) sur une variable quantitative (comme un poids, une température ou un rendement, qui est une mesure chiffrée).

L'ANOVA permet de vérifier si ce facteur influence réellement la valeur mesurée. On compare pour cela la variation entre les groupes à la variation au sein de chaque groupe. Si la différence est assez importante, cela signifie que le facteur testé a probablement un effet réel.

Le calcul repose sur un indicateur appelé « statistique F », qui permet de comparer les deux types de variabilité. Une valeur appelée « p-value » permet ensuite de savoir si le résultat est significatif. Si cette p-value est inférieure à 0,05, on considère que le facteur testé a un effet statistique réel.

L'ANOVA est donc un outil utile pour valider ou écarter une hypothèse lors d'une investigation, en s'appuyant sur les données disponibles plutôt que sur de simples observations.

- Tests d'hypothèse (Student, Khi^2 , F, etc.) : Ces tests sont utilisés pour valider ou infirmer des hypothèses statistiques sur les relations entre différents facteurs. Ils permettent de déterminer si une différence observée entre deux groupes ou plus est réelle et significative, ou simplement due au hasard. Ils sont donc utilisés pour valider des causes potentielles avant d'envisager leur traitement.

En fonction du type de données manipulées, on mobilise différents tests :

- Le test de Student compare deux moyennes. Il permet de déterminer si une différence observée entre deux groupes (par exemple, deux lignes de production ou deux opérateurs) est suffisamment importante pour qu'on considère qu'elle n'est pas due au hasard. Si cette différence est statistiquement significative, on peut raisonnablement penser que le facteur comparé influence les résultats, et donc qu'il constitue une cause potentielle de l'écart observé.
- Le test de Khi^2 évalue l'indépendance entre deux variables qualitatives. Par exemple, il permet de vérifier si la fréquence d'apparition d'un défaut est liée ou non à une catégorie précise (ex. : un type de matière première, un poste de travail, un lot de fabrication). Si une dépendance statistique est détectée, cela suggère que la variable catégorielle examinée pourrait être une cause potentielle du problème identifié.
- Loi de Pareto : Ce diagramme, présenté plus haut dans la section dédiée aux outils de priorisation, repose sur le principe dit des 80/20 : en général, une minorité de causes (environ 20 %) est responsable de la majorité des effets observés (environ 80 %). Il s'agit donc d'un outil de tri et de hiérarchisation. Dans le cadre de la méthode DMAIC, il est utilisé pour identifier rapidement les causes les plus fréquentes ou les plus critiques, afin de concentrer les efforts d'analyse sur les leviers les plus influents. Ici, il sert à prioriser les causes les plus influentes, avant d'approfondir l'analyse.

L'utilisation conjointe de ces outils transforme l'analyse en une démarche rigoureuse, démonstrative et reproductible, où chaque conclusion repose sur des preuves mesurées.

4. Improve (Améliorer)

Objectif : mettre en place des solutions concrètes pour corriger les causes identifiées, en s'assurant qu'elles sont réellement efficaces.

Il s'agit ici de passer de l'analyse à l'action, en testant des pistes d'amélioration sur le terrain, de manière structurée et mesurable. L'objectif est de ne pas se contenter d'hypothèses, mais de valider par l'expérimentation ce qui fonctionne vraiment, et dans quelles conditions.

Outil statistique clé :

- DOE (Design of Experiments) : Le plan d'expériences est un outil statistique qui permet de tester plusieurs facteurs à la fois (comme la température, la vitesse d'agitation, le type de matière...) pour voir lesquels ont un réel impact sur le résultat final. L'idée est de faire varier les paramètres selon un schéma précis, puis d'analyser les effets obtenus pour en tirer des conclusions fiables. Cela permet aussi de voir si certains paramètres interagissent entre eux, c'est-à-dire si leur combinaison produit un effet différent de ce qu'on observerait séparément. Grâce à cette approche, on peut optimiser le fonctionnement du procédé en identifiant les réglages qui donnent les meilleurs résultats. Le DOE est donc très utile pour améliorer un processus de manière structurée, en s'appuyant sur des données et non sur l'intuition. Il est particulièrement adapté lorsque plusieurs causes possibles sont suspectées et qu'on veut savoir lesquelles agissent vraiment, et dans quelle mesure.

D'autres outils statistiques ou non peuvent également être mobilisés à ce stade, comme le brainstorming ou les tests pilotes. Ils peuvent jouer un rôle complémentaire dans la recherche de solutions, en fonction du contexte et des habitudes de travail des équipes.

5. Control (Contrôler)

Cette dernière étape vise à consolider les améliorations obtenues et à garantir que le processus reste stable dans le temps. Elle repose sur une logique de surveillance continue, afin de détecter rapidement toute dérive ou retour en arrière éventuel. L'enjeu est d'éviter que les efforts menés précédemment ne soient annulés par un relâchement du suivi ou une re-dégradation progressive.

Outils mobilisés :

- SPC (Statistical Process Control) : Le SPC est un outil statistique qui permet de surveiller dans le temps les paramètres critiques d'un procédé (comme la température, le temps de cycle ou le taux de défaut). Il s'appuie sur des données collectées en continu pour détecter les variations anormales avant qu'elles n'atteignent un seuil de non-conformité. Il prolonge les outils vus en phase Measure (comme les cartes de contrôle), mais les applique dans un cadre de routine, pour assurer que les performances obtenues sont maintenues durablement après la mise en place des actions correctives.

Des éléments complémentaires peuvent également accompagner cette phase, comme la mise à jour des procédures, des instructions de travail ou des plans de contrôle qualité. Ces outils, bien qu'importants pour formaliser les changements, relèvent davantage de la gestion documentaire que de l'analyse statistique.

La méthode DMAIC se distingue par l'intégration rigoureuse d'outils statistiques puissants à chaque phase de son déploiement. De l'évaluation de la qualité des données à l'expérimentation avancée, en passant par l'analyse comparative et la surveillance continue, elle propose un cheminement résolument quantitatif, démonstratif et prédictif. C'est précisément cette culture de la preuve, de la mesure et de l'objectivation qui rend cette méthode si adaptée aux contextes industriels exigeants comme celui de la production pharmaceutique.

IV.5.3 Intérêts spécifiques dans la gestion des anomalies

Comme on l'a vu précédemment dans la présentation de la méthode, la DMAIC permet d'aborder une anomalie de façon structurée, en s'appuyant sur des données mesurées et des outils statistiques. Elle vise à comprendre les problèmes en partant des faits, plutôt que d'hypothèses ou d'intuitions. L'idée est simple : on ne peut corriger durablement que ce qu'on est capable de mesurer et de vérifier.

La DMAIC se révèle particulièrement utile dans les cas d'anomalies récurrentes, floues ou à faible visibilité. Lorsque les performances sont irrégulières, que les écarts ne présentent pas de cause apparente, ou que les dérives sont lentes et progressives, les approches classiques atteignent rapidement leurs limites. La DMAIC permet alors de réinterpréter les données existantes pour mettre en évidence des tendances ou des interactions qui étaient jusque-là invisibles.

Elle s'appuie sur une logique de vérification rigoureuse. Toute hypothèse avancée doit être vérifiée par des données concrètes. Pour cela, on utilise des outils statistiques comme l'ANOVA, les tests

d'hypothèse, les corrélations ou les plans d'expériences (DOE), qui permettent de comprendre quels paramètres influencent réellement un processus et comment ils interagissent.

Cette approche permet de sécuriser les conclusions, en limitant les biais d'interprétation, les erreurs d'analyse ou les actions inutiles. Elle va au-delà de la simple correction ponctuelle. La méthode vise à stabiliser durablement les procédés et à renforcer la fiabilité globale.

Dans sa dernière phase (Contrôle), elle met en place une surveillance régulière via des outils comme le SPC, permettant de suivre les paramètres critiques, de détecter les écarts au plus tôt, et de pérenniser les résultats obtenus. Elle s'inscrit pleinement dans une démarche d'amélioration continue.

Cependant, pour être efficace, la DMAIC exige certaines conditions. Il faut des données disponibles, cohérentes et exploitables ; une certaine maturité collective en termes d'analyse statistique ; du temps, de l'organisation, et une logique projet claire. Sans cela, la méthode peut s'avérer difficile à appliquer ou produire des effets limités.

IV.5.4 Positionnement opérationnel

La méthode DMAIC est puissante, mais elle ne s'applique pas à toutes les situations. Son efficacité repose en grande partie sur la qualité des données disponibles, et sur la capacité à mener des analyses statistiques rigoureuses. Cela en fait une approche particulièrement adaptée aux contextes industrialisés et fortement digitalisés, dans lesquels les procédés sont suivis par des systèmes informatisés qui génèrent des données en continu.

Ces conditions sont souvent réunies dans les grandes structures pharmaceutiques, où l'on dispose des ressources humaines, techniques et organisationnelles nécessaires à sa mise en œuvre. À l'inverse, dans des environnements plus simples ou moins outillés, d'autres approches plus légères peuvent suffire.

Mais au-delà de la gestion d'une anomalie à un instant donné, la DMAIC s'inscrit dans une démarche plus large : celle de l'amélioration continue et de la maîtrise durable des procédés. Elle ne cherche pas seulement à corriger un écart, mais à stabiliser l'ensemble d'un processus dans le temps, en réduisant les sources de variabilité.

Dans cette logique, on observe qu'un nombre croissant de procédés, y compris ceux qui jusque-là généraient peu de données, sont peu à peu remplacés ou modernisés par des systèmes informatisés. Ces nouveaux procédés produisent des données en continu, sur l'ensemble du fonctionnement, et cette tendance devrait s'intensifier dans les années à venir.

Cela amène naturellement à se demander peut-on envisager à terme une convergence entre cette méthode et les outils d'intelligence artificielle ? Car la DMAIC repose déjà sur l'exploitation de données structurées. Si l'on y associe des outils d'intelligence artificielle capables de traiter automatiquement ces volumes croissants d'informations, il devient envisageable de renforcer encore l'efficacité de cette méthode, notamment dans le suivi dynamique et l'analyse prédictive des procédés.

À l'avenir, cette synergie pourrait permettre une surveillance plus fine, une détection plus précoce des dérives, et une réduction encore plus importante des anomalies. La DMAIC a donc toute sa place dans une stratégie de maîtrise des procédés et d'amélioration continue, à condition d'être utilisée dans les bons contextes, avec la rigueur et les moyens qu'elle exige.

IV.6 Les grands critères d'ajustement de la méthodologie

Toutes les méthodes d'investigation ne se valent pas dans tous les contextes. Si les quatre approches présentées dans la première partie de ce chapitre partagent un socle de raisonnement commun, leur mise en œuvre, leur intensité et leur valeur ajoutée varient fortement selon le contexte dans lequel elles sont employées. Il est donc essentiel de rappeler qu'il ne s'agit pas de choisir une méthode de façon automatique, mais bien d'effectuer un choix adapté, réfléchi, à partir de critères concrets.

Le premier de ces critères est la maturité du processus. Lorsqu'un processus est récent, instable ou mal connu, une approche d'investigation plus exploratoire ou ancrée dans le terrain peut se justifier. C'est notamment le cas de la méthode GPS, qui s'appuie fortement sur l'observation directe et les outils visuels pour comprendre en profondeur un mécanisme encore mal maîtrisé. À l'inverse, lorsqu'un processus est bien maîtrisé et appuyé sur un historique de données solide, des méthodes plus analytiques (DMAIC) ou plus légères peuvent être envisagées, en fonction de la complexité de l'anomalie à traiter.

Autre critère essentiel : la volumétrie et la nature des données disponibles. Certaines méthodes (comme la DMAIC) exigent un historique complet, fiable et déjà organisé sous forme de données exploitables. Elles sont donc mieux adaptées aux systèmes industrialisés, automatisés ou numérisés. À l'inverse, une démarche comme la Shainin s'appuie principalement sur des observations concrètes, des tests empiriques et la comparaison de cas, ce qui la rend plus pertinente dans les contextes faiblement digitalisés, mécanique ou avec peu de données disponibles.

Le troisième critère tient au nombre et à la diversité des acteurs impliqués. Dès lors que plusieurs services sont concernés par une anomalie, ou que les enjeux de communication et de partage d'analyse deviennent importants, l'usage d'outils visuels et partagés prend tout son sens. C'est ce qui donne toute leur valeur aux méthodes comme l'A3 ou le GPS, conçues pour offrir une vision claire, synthétique et transmissible à tous les niveaux de l'organisation.

Enfin, le degré d'exigence réglementaire associé au processus peut également orienter le choix méthodologique. Plus les enjeux de traçabilité, de justification formelle et de robustesse sont élevés, plus il est nécessaire de s'appuyer sur des méthodes structurées, traçables et rigoureuses, capables de produire des analyses détaillées, reproductibles et compréhensibles par les auditeurs ou les autorités.

C'est en croisant ces différents critères, comme la maturité du processus, la volumétrie de données, le nombre d'acteurs impliqués ou encore les exigences réglementaires, que l'on peut raisonnablement orienter le choix d'une méthodologie d'investigation. L'objectif n'est pas de figer les pratiques, mais de favoriser des choix cohérents, adaptés à chaque contexte, en s'appuyant sur une grille de lecture partagée.

IV.6.1 Adapter le niveau de structuration au niveau de risque ou d'incertitude

Toutes les situations ne nécessitent pas le même niveau de rigueur ou de complexité méthodologique. L'idée ici n'est pas d'appliquer systématiquement une méthode complète comme le DMAIC, mais de raisonner en fonction du degré d'incertitude et du niveau de risque associé à l'anomalie observée.

Ce raisonnement fait écho à la classification usuelle des anomalies en catégories mineures, majeures et critiques, telle qu'elle a pu être évoquée dans la première partie de cette thèse. Même si cette classification n'est pas une règle absolue et que chaque situation mérite une analyse propre, elle offre un repère utile pour ajuster l'effort d'investigation. Une anomalie mineure, bien comprise, sans impact sur la qualité ou la sécurité, ne nécessite pas le même investissement qu'une anomalie critique, aux causes multiples et mal définies.

Ainsi, même dans un environnement riche en données, structuré et parfaitement adapté à des approches complexes, il peut être inutile, voire contre-productif, de mobiliser des moyens lourds pour des écarts sans conséquence majeure. À l'inverse, lorsqu'on fait face à des incertitudes fortes ou à des impacts significatifs, il devient pertinent d'élever le niveau de structuration et d'analyse, en choisissant une méthode adaptée à la situation et à son contexte opérationnel.

L'enjeu reste toujours le même, adopter une posture proportionnée, capable d'apporter des réponses solides quand c'est nécessaire, sans alourdir inutilement l'analyse dans les cas plus simples. C'est cette capacité d'ajustement qui permet à une organisation de rester à la fois réactive et rigoureuse.

IV.6.2 Enjeux futurs : montée en puissance des systèmes complexes et du traitement de données

La montée en puissance des systèmes automatisés, des outils numériques et de la digitalisation globale des procédés de fabrication transforme en profondeur le paysage industriel. Dans ce contexte, les pratiques d'investigation doivent aussi évoluer. L'augmentation de la volumétrie de données disponibles, issues de capteurs en temps réel ou de systèmes de supervision avancés, crée de nouvelles opportunités pour l'analyse des anomalies, mais impose aussi des exigences nouvelles en matière de compétences et d'outils.

Les méthodes d'investigation qui s'appuient sur les données, comme la DMAIC, pourraient voir leur pertinence renforcée dans ces environnements fortement digitalisés. La capacité à croiser de grands volumes de données, à détecter des corrélations, à identifier des signaux faibles ou à automatiser certaines analyses ouvre la voie à des approches d'investigation plus prédictives, plus réactives, voire intégrées en continu dans les systèmes de contrôle.

Parallèlement, l'arrivée de l'intelligence artificielle dans l'industrie pharmaceutique pourrait jouer un rôle clé dans le traitement de ces données massives. Des outils de data science, d'apprentissage automatique ou d'analyse automatique d'images pourraient être mobilisés pour accompagner ou guider les investigations. Dans ce cadre, des méthodologies comme la DMAIC pourraient évoluer en s'intégrant à ces dynamiques technologiques, ou inspirer l'émergence de nouvelles approches plus adaptées à ces environnements connectés et massivement instrumentés.

Ces évolutions n'impliquent pas la disparition des méthodes actuelles, mais appellent à leur adaptation progressive. Le défi ne sera pas uniquement technique, mais aussi humain et organisationnel : former les équipes, faire évoluer les compétences, tout en gardant une maîtrise critique des outils utilisés. Car quelle que soit la complexité du système ou la puissance des analyses, une bonne investigation restera toujours fondée sur la compréhension concrète du processus et sur la capacité à relier les faits aux causes avec rigueur.

V CONCLUSION

Cette thèse s'appuie sur un constat largement partagé dans l'industrie pharmaceutique : la gestion des anomalies suit, dans la majorité des cas, un modèle relativement uniforme. Sans être officiellement défini, ce schéma s'est imposé au fil du temps comme une manière standardisée de conduire les investigations. À travers des formulaires préétablis, des grilles d'analyse récurrentes et des procédures bien rodées, il offre un cadre structurant. Mais ce cadre, s'il a ses avantages, montre aussi ses limites lorsqu'il fige les démarches ou restreint les possibilités d'adaptation au contexte réel de l'écart.

C'est à partir de cette observation qu'a été engagée la réflexion développée dans ce travail. L'objectif n'était pas d'écarter ce fonctionnement, ni d'en proposer une alternative radicale. Il s'agissait plutôt d'interroger la manière dont les outils et les méthodes d'investigation peuvent être utilisés de façon plus souple et plus raisonnée, en fonction de la nature de l'anomalie, des contraintes du terrain et des objectifs de l'analyse.

L'étude menée dans cette thèse a permis de constater que, même sans remettre en cause l'approche classique, on peut en tirer davantage en comprenant mieux les moyens déjà disponibles. En se concentrant sur des outils et des méthodes couramment utilisés, sans chercher à tout couvrir, l'analyse a montré que ces ressources, souvent utilisées par habitude, peuvent être plus adaptables qu'on ne le pense. Certains outils d'analyse causale, par exemple, conviennent mieux à des anomalies simples, à faible impact, tandis que d'autres sont plus utiles quand plusieurs facteurs sont imbriqués ou quand la situation est peu claire. Ces différences peuvent avoir un impact réel sur la qualité de l'analyse, la pertinence des causes identifiées, et sur les actions correctives envisagées.

De la même manière, les méthodes d'investigation ne sont pas toutes équivalentes, même si elles utilisent parfois les mêmes outils. Ce travail suggère que leur choix devrait dépendre non seulement de la complexité de l'écart ou de son historique, mais aussi d'autres facteurs trop souvent mis de côté : les ressources disponibles, les compétences des équipes, l'urgence ou encore le contexte organisationnel. L'optimisation ne repose donc pas sur des outils plus complexes, mais sur leur ajustement au contexte dans lequel ils sont utilisés. C'est une logique simple, mais encore peu exploitée de façon structurée.

Enfin, cette réflexion invite à envisager l'investigation qualité avec davantage de souplesse. Plutôt que de suivre systématiquement un modèle figé, il peut être utile d'introduire une part de choix, de jugement et d'ajustement, dès le départ de l'analyse. Cette marge de manœuvre, quand elle est bien encadrée, permet de renforcer la pertinence des investigations, sans pour autant les alourdir ou les rendre plus longues. Mieux investiguer, ce n'est pas faire plus ou faire différemment à tout prix. C'est

surtout choisir, parmi les approches que l'on connaît déjà, celle qui semble la plus cohérente avec la situation rencontrée. Et cette manière de faire, simple, concrète et raisonnée, mériterait sans doute d'être davantage partagée sur le terrain.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dictionnaire Larousse. Définition du mot « anomalie ». Disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anomalie/3405>
- [2] ANSM. Qu'est-ce qu'un défaut qualité ? Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament>
- [3] Bonnes Pratiques de Fabrication européennes – EudraLex Volume 4 – Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/document/download/e458c423-f564-4171-b344-030a461c567f_en?filename=vol4-chap1_2013-01_en.pdf&prefLang=fr
- [4] FDA. Title 21 – Code of Federal Regulations, Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>
- [5] ICH Q9. Quality Risk Management. International Council for Harmonisation, version R1, janvier 2024. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2025_0115.pdf
- [6] FDA. Sulfanilamide Disaster. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/sulfanilamide-disaster>
- [7] Scilife. The Origins of GMP in America. Disponible sur : <https://www.scilife.io/blog/origins-gmp-america>
- [8] FDA. A Brief History of the Center for Drug Evaluation and Research. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history-exhibits/brief-history-center-drug-evaluation-and-research>
- [9] ICH. ICH Q9 – Quality Risk Management. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf
- [10] FDA. About Warning and Close-Out Letters. U.S. Food and Drug Administration. Disponible sur : <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/about-warning-and-close-out-letters>
- [11] ISO. ISO 9000:2015 – Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire. Organisation internationale de normalisation, 4^e édition, 15 septembre 2015. disponible sur : <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/45481/7a88f2b85cec4438a96de8da61970d1c/ISO-9000-2015.pdf>
- [12] FDA. Quality Management Plan for the Chemistry Manufacturing and Controls Review Process (QMP for CMC Review), 2019. Food and Drug Administration. Disponible sur : <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/Quality-Management-Plan-for->

[the-Chemistry-Manufacturing-and-Controls-Review-Process-%28QMP-for-CMC-Review%29.pdf](#)

[13] ICH. International Conference on Harmonisation – Guideline Q8(R2): Pharmaceutical Development, step 5. EMA (as host), 2009.

Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf?utm_source

[14] Qualityze. Qu'est-ce qu'un résultat hors tendance (OOT) ? Tout ce que vous devez savoir. 14 mai 2025. Disponible sur : https://www.qualityze.com/blogs/what-is-out-of-trend?utm_source

[15] FDA. Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/71001/download>

[16] ICH. Q1A(R2) – Stability Testing of New Drug Substances and Products. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2003. Disponible sur : <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>

[17] ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System. Section 3.2.1 – Process Performance and Product Quality Monitoring System. International Council for Harmonisation; 2008. Disponible sur : <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

[18] U.S. Food and Drug Administration. Frequently Asked Questions – FDA Form 483. Silver Spring: FDA; [consulté en juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions?>

[19] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. L311, p. 67–128. Article 116. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>

[20] ECA Academy. Most Frequent GMP Deficiencies in FDA Warning Letters 2022: Still CAPA and Investigations on Top. GMP Compliance News; 14 février 2023. Disponible sur : <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/capa-among-the-most-frequent-gmp-deviations-cited-in-fda-warning-letters>

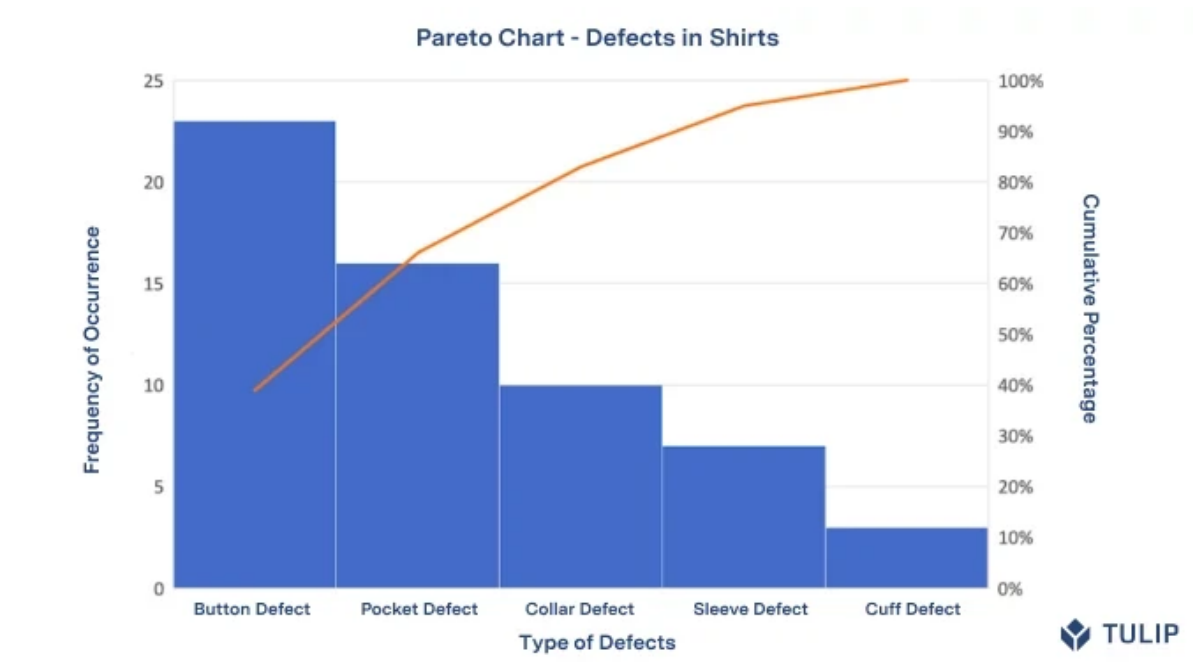
[21] Amin Nizar Thanawalla. Gemba Walks in Pharma: Bridging Compliance, Efficiency, and Continuous Improvement. 26 août 2024. Disponible sur LinkedIn : <https://www.linkedin.com/pulse/gemba-walks-pharma-bridging-compliance-efficiency-thanawalla-ldr7f>

[22] Tulip. Qu'est-ce qu'un diagramme de Pareto ? Définition et exemples. 6 août 2019. Disponible sur : <https://tulip.co/fr/blog/what-is-a-pareto-chart-definition-examples>

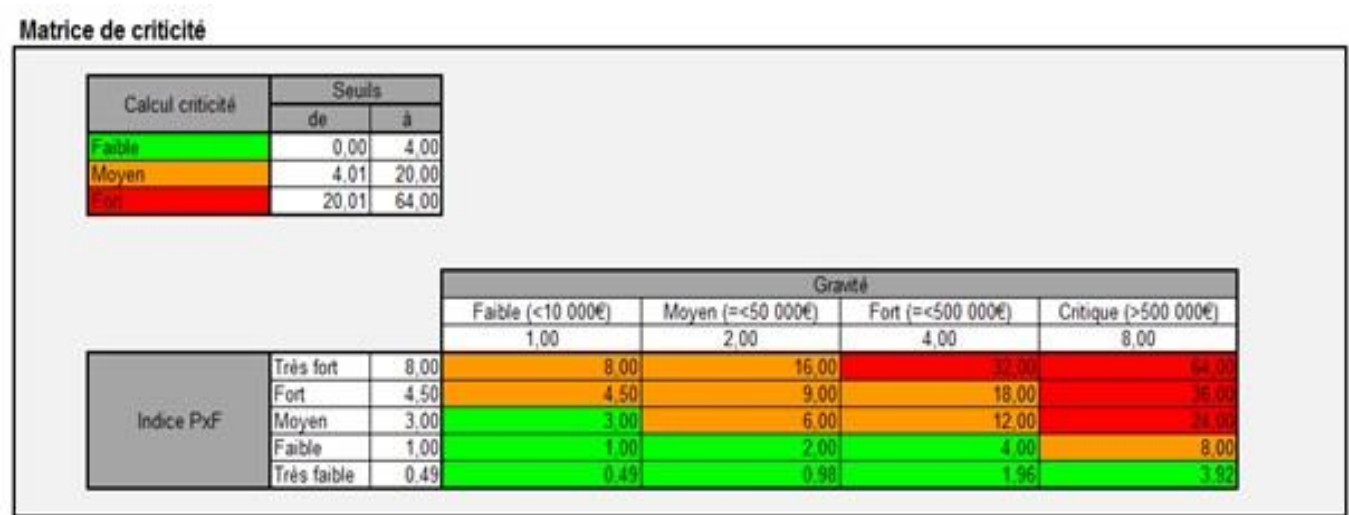
- [23] Infoqualité. La matrice des risques. 30 septembre 2015. Disponible sur : <https://www.infoqualite.fr/la-matrice-des-risques/values-associates.fr+4infoqualite.fr+4blog.hubspot.fr>
- [24] Fabriq. La méthode des 5 pourquoi : une méthode simple pour résoudre un problème à la racine, 11 août 2023. Disponible sur : <https://fabriq.tech/2023/08/11/5-pourquoi-methode/>
- [25] Wikipédia. Diagramme de causes et effets (diagramme d'Ishikawa). Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Ishikawa_diagram
- [26] Wikipédia (FR). Arbre des causes. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Arbre_des_causes
- [27] Fabriq. Méthode A3 : Définition, étapes et modèle. Disponible sur : <https://fabriq.tech/2024/03/14/methode-a3-definition-etapes/>
- [28] Wikipedia. Dorian Shainin. Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Dorian_Shainin
- [29] ResearchGate. Shainin Methodology: An Alternative or an Effective Complement to Six Sigma. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/288887851_Shainin_Methodology_An_Alternative_or_an_Effective_Complement_to_Six_Sigma
- [30] Prashar, A. Adoption of Lean, Six Sigma and Lean Six Sigma philosophies in the context of pharma industry. Journal of Pharmaceutical Innovation. 2022;17:852–865. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8929476/>
- [31] IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN), "DMAIC Methodology: A Tool to Improve Quality and Productivity", IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN), vol. 04, no. 04, pp. 01–06, April 2014. Disponible sur : <https://iosrjen.org/Papers/Conf.19017-2019/Volume-4/6.%2042-50.pdf>
- [32] Titrivin. Qu'est-ce qu'une carte de contrôle ? [Internet]. Disponible sur : <https://www.titrivin.com/utilisation/le-controle-qualite-dans-un-laboratoire-d-oenologie/518-qu-est-ce-qu-une-carte-de-controle.html>
- [33] Infodream. Disponible sur : <https://www.infodreamgroup.fr/mon-cpk-est-il-bon/>
- [34] DATAtab. Corrélation – Disponible sur : <https://datatab.fr/tutorial/correlation>

ANNEXES

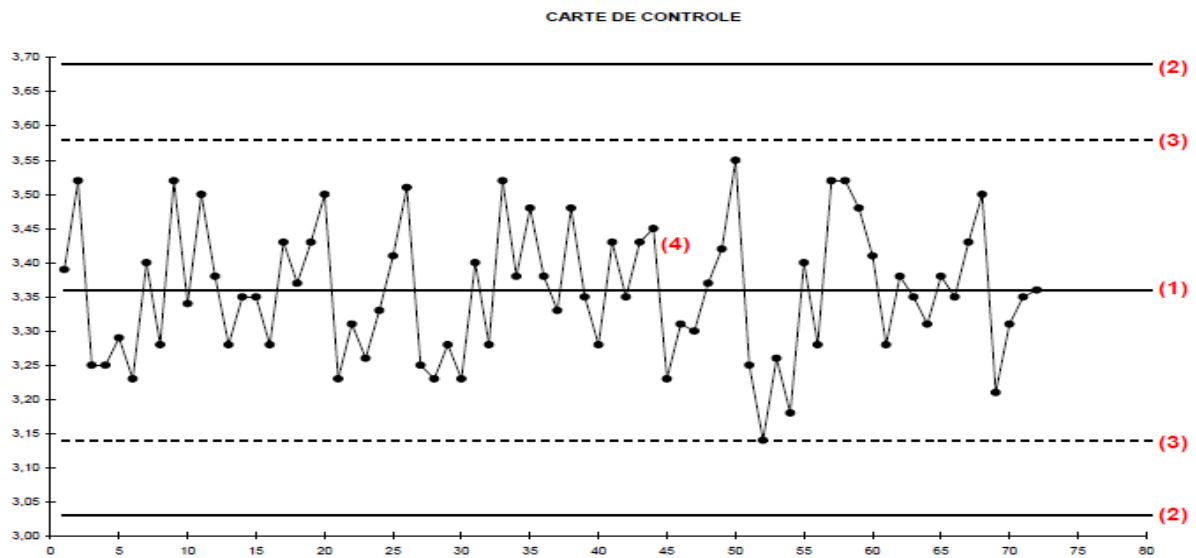
Annexe 1 : Exemple de diagramme de Pareto. [22]



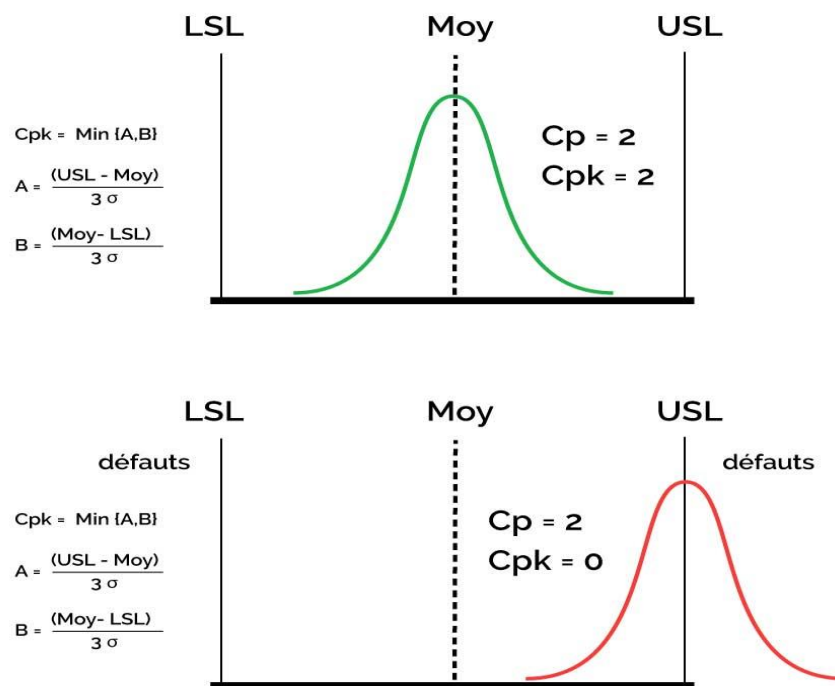
Annexe 2 : Exemple de matrice de criticité croisant la probabilité et la gravité d'un risque. Image extraite du site Infoqualite[24]



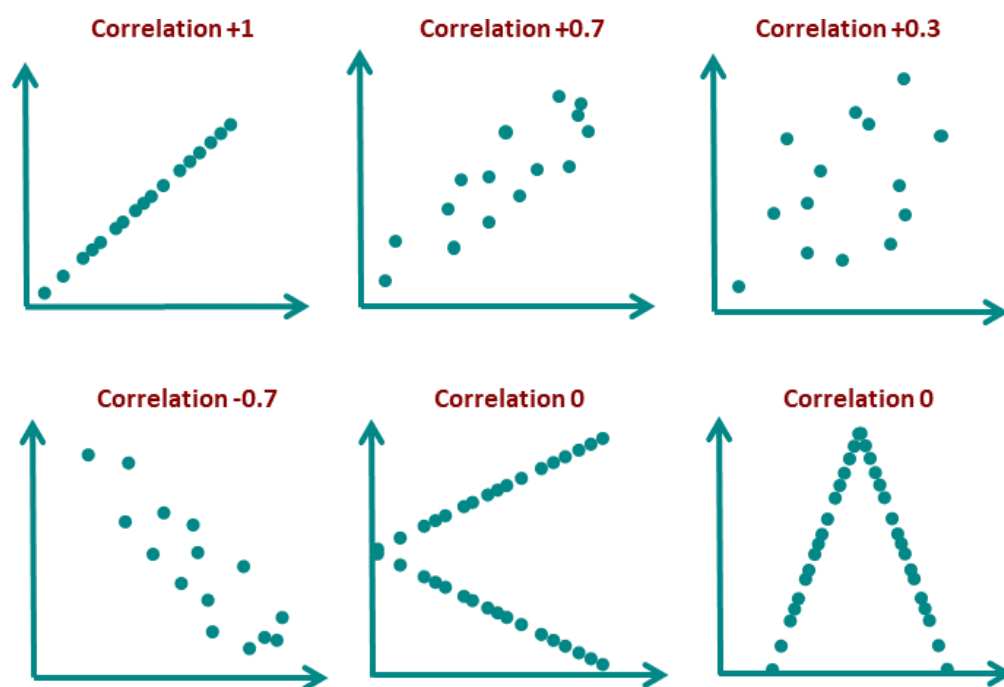
Annexe 3 : Exemple de Carte de contrôle [32]



Annexe 4 : Exemple d'analyse de capacité [33]



Annexe 5 : Exemple d'analyse de corrélation [34]



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Simon Pinto

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21604293

N° Thèse : 52

Nom et Prénom : PINTO SIMON

Sujet : Optimisation des investigations d'anomalies en production pharmaceutique : apports croisés
des outils d'analyse causale et des méthodes d'investigation selon les contextes

Tours, le : 18/07/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

Alexis VERGEL



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : PINTO SIMON	N°52
TITRE DE LA THÈSE Optimisation des investigations d'anomalies en production pharmaceutique : apports croisés des outils d'analyse causale et des méthodes d'investigation selon les contextes	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Cette thèse porte sur l'optimisation des investigations menées suite aux anomalies en production pharmaceutique. Elle s'intéresse à la manière dont l'utilisation pertinente et structurée des méthodes et outils d'investigation permet d'améliorer ces processus, aussi bien sur le plan réglementaire qu'opérationnel. Après avoir présenté plusieurs outils d'analyse des causes, elle propose une étude de cas illustrant concrètement comment le choix de l'outil adapté peut influencer la compréhension du problème et la qualité des actions mises en place. La thèse explore ensuite différentes méthodes d'investigation, telles qu'elles sont couramment appliquées dans l'industrie, pour proposer des stratégies complémentaires selon les contextes. L'objectif global est de renforcer l'efficacité, la clarté et la cohérence des investigations en adaptant aussi bien les outils que les méthodes aux situations rencontrées.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Investigation qualité / Outils d'investigation / Méthodes d'investigation / Anomalies / Industrie pharmaceutique	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Mme DAVID Stéphanie, Pharmacien MCU, Faculté de Pharmacie de TOURS MEMBRES : Mr VERGER Alexis, Enseignant chercheur, Faculté de Pharmacie de TOURS Mr ROGER Paul, Pharmacien, Pharmacien Assurance qualité, Laboratoire Curium TOURS Mr LARZUL Pierre, Pharmacien assurance qualité, ATA Pharma LE VAUDREUIL	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 17 juillet 2025 faculté de pharmacie Phillipe Maupas Tours	