

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mathieu CORMERAIS

Présentée et soutenue publiquement le 03 juillet 2014

***Gestion des anomalies dans l'industrie
pharmaceutique***

Président : Mme Virginie FERRE, Professeur de Virologie

Membres du jury : Mr Olivier GROVEL, Maître de Conférences de Pharmacognosie
Mr Yassine HARMOUCHE, Pharmacien Industrie

Remerciements

Je tiens à remercier mes tuteurs, Messieurs Ludovic Prost, Christophe Assire et Yassine Harmouche pour l'aide, les conseils, la bienveillance et la bonne humeur procurés tout au long de ces deux années d'activités au sein de l'Assurance Qualité Opérationnelle.

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance à mes collègues du service Assurance Qualité Opérationnelle, pour l'expérience enrichissante et les moments de joie passés tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'entreprise. Merci Marie, Emmanuelle, Hao, Yassine, Claire et Catherine.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de la Faculté de Pharmacie de Nantes, pour la qualité de l'enseignement dispensé pendant ces six années d'études. Et plus particulièrement Madame Le Doyen Virginie Ferré et Monsieur Olivier Grovel d'avoir accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ma thèse.

Une forte pensée à mes amis et collègues apprentis du Master 2 Management de la Qualité pour cette dernière année d'étude et de divertissement passée à leurs côtés. Celle-là elle est pour vous Pierre, Louis, Sophie, Magali, Célia, Océane, Sophie, Andréa et Pauline.

À ma promotion de la Faculté de Nantes, la liste est longue et riche d'amitié et d'affection. Une pensée particulière à Mickaël, mon binôme, Marc et Fabien, mes futurs témoins ainsi qu'à Grégoire, rarement les uns sans les autres.

Mes remerciements vont aussi et surtout à ma famille. Pour leur soutien infaillible pendant cette longue période. Vous avez su être là au moment de joie mais aussi de doute et d'inquiétude.

Mes dernières pensées vont à Maryse, présente dans les bons et les mauvais moments, toujours prêtes à me soutenir quelques soient les difficultés. Un grand merci d'avoir osé dire « oui », et de m'avoir suivi à Rouen. Cette thèse est pour toi.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à cette réussite.

Sommaire

Abréviations	5
Liste des annexes.....	6
Introduction.....	8
1- Définitions et contexte.....	10
1.2- Définitions	10
1.2.1- La qualité.....	10
1.2.2- L'Assurance Qualité	13
1.2- Contexte réglementaire	14
1.2.1- Bonnes Pratiques de Fabrication	14
1.2.2- International Conference on Harmonization (ICH).....	15
1.2.3- International Organization for Standardization	16
2- Méthodologie de la gestion des anomalies	18
2.1- Détection et déclaration.....	21
2.1.1- Rôles et responsabilités	21
2.1.2- Evaluation d'impact et classification	23
2.1.3- Pré requis à la détection et déclaration	23
2.2- Méthodologie de la Root Cause Analysis	25
2.2.1- Définir le problème	26
2.2.2- Collecte de données	29
2.2.3- Analyse des écarts	34
2.2.4- Identification des causes potentielles	35
2.2.5- Réalisation de l'analyse de la cause racine.....	41
2.3- CAPA	44

2.3.1- Définition et contexte	44
2.3.2- Définition de la solution la plus adaptée	46
2.3.3- Mise en œuvre de la solution	50
2.3.4- Mesure de l'efficacité de la solution	50
3- L'erreur « Main d'œuvre »	51
3.1- Contexte [23]	51
3.2- La recherche de la cause réelle	52
3.2.1- L'individu.....	52
3.2.2- La tâche.....	53
3.2.3- Les relations interpersonnelles.....	53
3.2.4- L'infrastructure	54
3.2.5- L'organisation	55
3.2.6- Les outils	55
3.3- Bilan de l'erreur « Main d'œuvre »	56
Conclusion	57
Bibliographie	58
Annexes	60

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BO : Bulletin Officiel

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive Action

DMAIC : Define, Measure, Analyze, Improve and Control

FDA : Food and Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonization

IPC : In Process Control

IPO : Input Process Output

ISO : International Organization for Standardization

PIR : Post Implementation Review

QQOQCPC : Qui Quoi Où Comment Pourquoi Combien

RCA : Root Cause Analysis

SMQ : Système de Management de la Qualité

Liste des annexes

Annexe 1 : Exemple de QQQQCPC

Annexe 2 : Exemple de Time Line

Annexe 3 : Exemple de diagramme d'Ishikawa appliquée à l'industrie pharmaceutique

Annexe 4 : Trame vierge de RCA

Annexe 5 : Exemple de 5 Pourquoi

Annexe 6 : Diagramme d'Ishikawa appliqué au facteur « Main d'œuvre »

Annexe 7 : Exemple de flow chart utilisable après détection d'une erreur humaine

Liste des figures

Figure 1: Les 4 visions de la qualité	11
Figure 2: Système de management de la qualité	17
Figure 3: Démarche de résolution de problème	19
Figure 4: Exemple de tableau d'un IPO	20
Figure 5: Arbre décisionnel de classification	23
Figure 6: Etapes d'un RCA	25
Figure 7: Outils associés aux étapes d'un RCA	26
Figure 8: IPO Etape 1 : Définir le problème	28
Figure 9: IPO étape 2 : Collecte de données « Qu'aurait il dû se passer ? »	32
Figure 10: IPO étape 2 : Collecte de données « Que s'est il passé ? »	33
Figure 11: Outils Is / Is not	34
Figure 12: IPO étape 3 : Analyse des écarts	34
Figure 13: Ré-élargissement du champ d'investigation	35
Figure 14: Diagramme d'Ishikawa autour des 5M	38
Figure 15: Diagramme d'Ishikawa avec extensions	39
Figure 16: IPO étape 4 : Identification des causes potentielles	40
Figure 17: Tableau d'un 5 Pourquoi	42
Figure 18: Diagramme d'un 5 Pourquoi	42
Figure 19: IPO étape 5 : Analyse de la cause racine	43
Figure 20: Etapes d'un CAPA	44
Figure 21: Démarche de résolution de problème - CAPA	45
Figure 22: Tableau des votes pondérés	48
Figure 23: Tableau de compatibilité	49
Figure 24: IPO d'un CAPA	Erreur ! Signet non défini.

Introduction

La production de médicaments est assujettie à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité du fait de leur visée thérapeutique. Pour maîtriser cette qualité, il est essentiel de développer et d'entretenir un système d'assurance de la qualité robuste et performant, afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.

Dans le cadre d'une production, des anomalies peuvent survenir, nécessitant alors la mise en place d'une déviation ; c'est-à-dire la mise en place d'une investigation afin de connaître l'origine de la défaillance, son impact potentiel sur le produit et les actions à mener pour supprimer la récurrence. Tout écart au process décrit dans le dossier d'AMM doit être investigué.

Dans ce système d'assurance de la qualité, un effort particulier est porté sur les investigations liées aux déviations qualité. Ces investigations permettent de prendre une décision qualité quant au devenir du lot, d'apporter des solutions efficaces afin de supprimer les récurrences des anomalies et ainsi sécuriser le process et le produit.

Lors de ces investigations, de nombreux outils qualité sont utilisés afin de faciliter et d'orienter la résolution des anomalies. Leur utilisation permet de réagir de façon méthodologique et reproductible quel que soit le type d'anomalie.

Ainsi le déploiement du process de recherche de la cause racine (Root Cause Analysis) fait intégralement parti du système de maîtrise de la qualité.

Dans le cadre de cette thèse nous verrons ce qu'est la qualité et quel est le contexte réglementaire lié à la production de médicaments. Puis nous développerons les différents outils qualité et leurs articulations dans la recherche de la cause racine.

Enfin nous terminerons par la cause « Main d'œuvre », encore trop souvent considérée comme la cause racine de nombreuses anomalies. La mise en place de solution, de type sensibilisation du personnel, n'empêchant pas la récurrence de l'anomalie.

1- Définitions et contexte

1.2- Définitions [1-2-3]

1.2.1- La qualité

La qualité est définie, selon la *Norme NF X 50-120*, comme l'« ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. »

Cette définition fait référence aux « besoins exprimés » c'est-à-dire à la notion de satisfaction des besoins du client mais aussi « aux besoins implicites » correspondants à la conformité du produit ou du service. En effet, le client définit une qualité de manière subjective, et c'est à l'entreprise de traduire ces besoins de façon objective. La qualité au sein de l'entreprise a donc pour objectif la conformité du produit ou du service à des spécifications.

Les objectifs de la qualité peuvent également se résumer à répondre aux attentes des parties prenantes.

Ces parties prenantes sont :

- Internes
 - Direction
 - Actionnaires
 - Employés
 - Partenaires sociaux
- Externes
 - Utilisateurs directs ou indirects
 - Partenaires de l'entreprise (fournisseurs, sous-traitant...)
 - Tutelles administratives (ANSM)

Les moyens mis en œuvre pour assurer la qualité vont dépendre des parties prenantes de l'entreprise. Chaque partie prenante ayant ses propres besoins et demandes, les moyens devront être adaptés. Souvent les entreprises ont une multitude de parties prenantes et donc une multitude de moyens. Il faut gérer ces multitudes de moyens et s'adapter aux changements éventuels de parties prenantes.

Au sein de l'industrie pharmaceutique, les tutelles administratives telles que l'ANSM ou la FDA donnent des objectifs qualité précis. C'est au service Assurance Qualité de veiller à la mise en application des normes et des référentiels.

La qualité d'un produit ou d'un service dépend de 4 visions, chaque étape représentant une vision qualité d'un des deux acteurs (Figure1):

- La qualité attendue : c'est la qualité espéré par le client pour un produit / service donné
- La qualité conçue : c'est la qualité requise lors de la conception d'un nouveau produit. Cette qualité
- La qualité réalisée : c'est la qualité que l'entreprise est capable de fournir en fonction du système mis en place
- La qualité perçue : c'est la qualité du produit, du service apprécié par le client. Celle-ci peut être mesurée par des enquêtes de satisfaction clients ou par le nombre de réclamations initiées par le client.

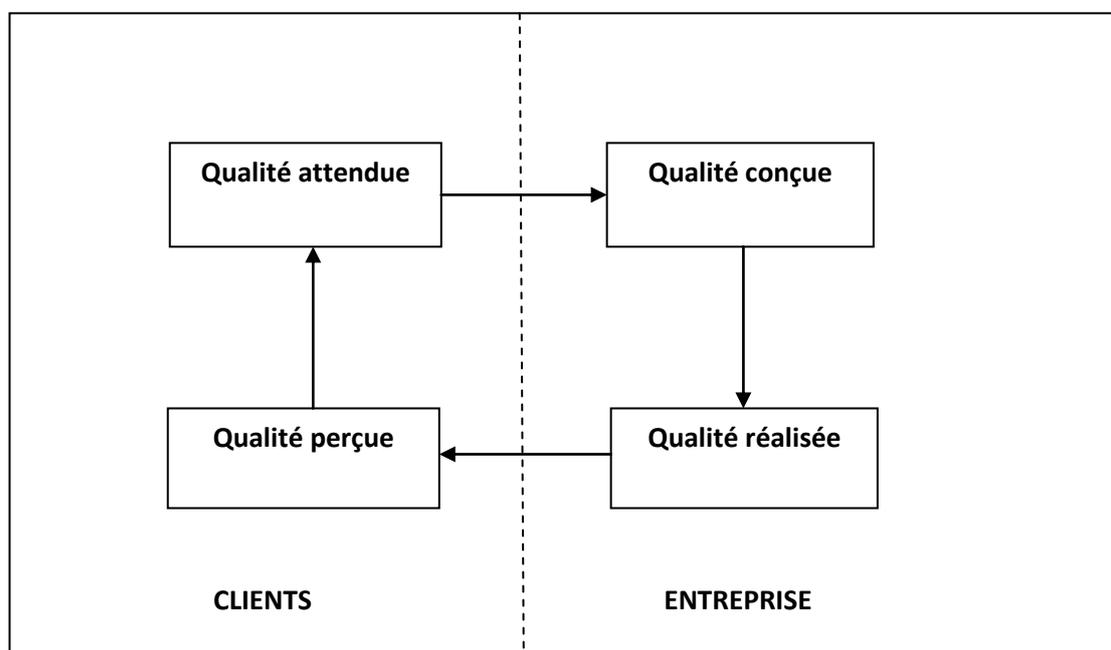


Figure 1: Les 4 visions de la qualité

1.2.2- L'Assurance Qualité

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, au chapitre 1 §1.1, « L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.»

C'est donc au service Assurance Qualité que revient la tâche de la maîtrise et des respects des normes et référentiels en vigueur ainsi que de l'application des procédures internes de l'entreprise.

De plus, les BPF stipulent que :

« Un système d'assurance de la qualité approprié à la fabrication des médicaments doit pouvoir garantir que :

- I. les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- II. les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;
- V. tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- VI. le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies ;
- VII. les médicaments ne sont pas vendus ou expédiés avant que le Pharmacien Responsable n'ait certifié que chaque lot de production a bien été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments »

Si une ou plusieurs de ces exigences ne sont pas respectées alors nous pouvons considérer l'existence d'une anomalie lors du process général de fabrication du médicament.

1.2- Contexte réglementaire [1-4-5-6-7-8-9]

Pour être commercialisés, les médicaments doivent faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes. Le détenteur de cette AMM doit fabriquer un produit adapté à l'usage et ne devant pas exposer le patient à un risque remettant en cause la sécurité, la qualité ou l'efficacité du produit.

En France, la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution de médicaments ne sont réalisés que par les établissements pharmaceutiques. Leur ouverture est autorisée par l'ANSM s'il s'agit de médicaments à usage humain et par l'AFSSA dans le cadre des médicaments vétérinaires.

1.2.1- Bonnes Pratiques de Fabrication

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements pharmaceutiques doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Mises en place en France dès 1978, les BPF sont la traduction des Good Manufacturing Practices (GMP) – Food and Drug Administration. Ces BPF sont rattachées au Code de la Santé Publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres et de 20 lignes directrices, ce texte est opposable et rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques.

A chaque nouvelle version, des annexes sont progressivement ajoutées et font l'objet d'une publication au Bulletin Officiel. Actuellement, c'est la version N°2014/1bis parue au BO du 17 mars 2014 qui est applicable.

1.2.2- International Conference on Harmonization (ICH)

Le processus ICH est né à l'occasion d'une réunion entre autorités compétentes et représentants de l'industrie venant de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis. C'est un processus d'harmonisation internationale des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain pour obtenir des médicaments de bonne qualité, avec des niveaux de sécurité et d'efficacité satisfaisants, enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des coûts raisonnables.

Pour répondre à ces exigences, l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques :

- Quality Guidelines (= Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (= Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (= Exigences d'Efficacité)
- Multidisciplinary Guidelines (=Exigences Multidisciplinaires)

Les dernières publications dans le domaine de la qualité sont détaillées dans l'ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System" qui est un document relatif aux systèmes de gestion de la qualité. Basé sur la norme ISO 9001 version 2000, il décrit un modèle de système de gestion de la qualité devant être mis en place tout au long du cycle de vie d'un produit.

L'ICH Q10 permet la mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle est décrit dans l'ICH Q9 "Quality Risk Management". L'ICH Q9 est repris dans la LD 20 des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'ICH Q10 est introduit dans la partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication qui a pour but de clarifier certaines attentes réglementaires et doit être considérée comme une source d'information et non comme un texte imposable.

1.2.3- International Organization for Standardization

L'ISO a pour traduction française "Organisation Internationale de Normalisation". Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont l'objectif principal est de faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. Les normes ISO sont élaborées par des comités techniques constitués d'experts appartenant aux secteurs industriels, techniques et économiques.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

1.2.3.1 ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 et exprime les 8 principes du management de la qualité.

1. L'orientation client
2. Le leadership
3. L'implication du personnel
4. L'approche processus
5. Le management par approche système
6. L'amélioration continue
7. L'approche factuelle pour la prise de décision
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs

1.2.3.2 ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un Système de Management de la Qualité (SMQ). Elle définit

comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace.

1.2.3.3 ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances"

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un SMQ et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables (Figure 2).

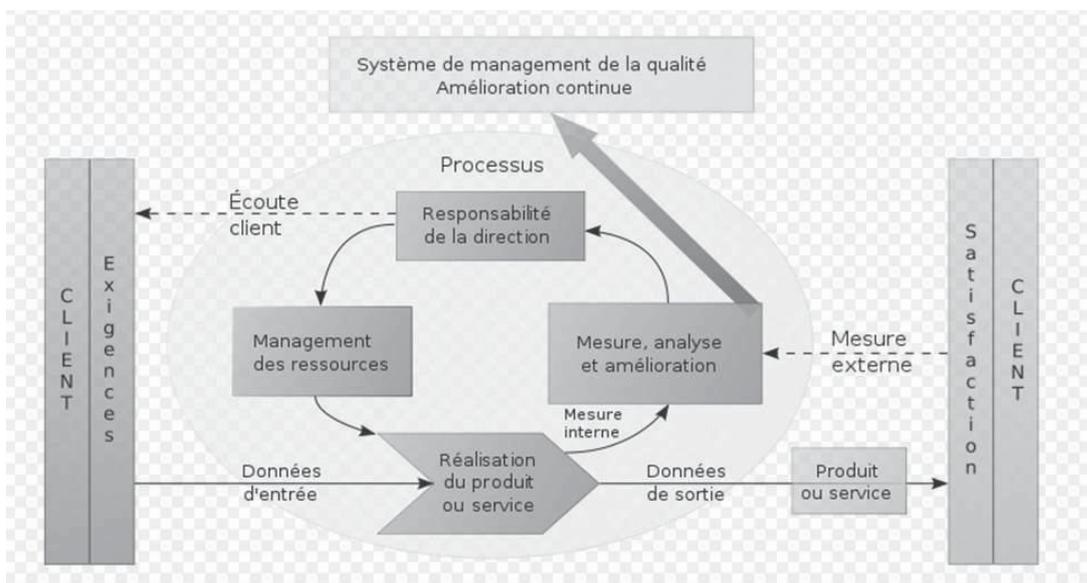


Figure 2: Système de management de la qualité [19]

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux:

- Enjeux économiques: fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation de connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs.
- Enjeux commerciaux: se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés.
- Enjeux humains et techniques: formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour "réveiller" l'entreprise.
- Autre enjeu possible: répondre à la réglementation en vigueur.

2- Méthodologie de la gestion des anomalies

Une anomalie est une survenue constatée au cours des opérations de fabrication, de contrôle ou de maintenance.

Il peut s'agir, d'une part, d'une anomalie interne comme les anomalies qualité internes à proprement parler ou toute remarque issue d'audits internes. D'autre part, on distingue les anomalies externes qui concernent les réclamations ou toute remarque issue des inspections des autorités.

Parmi l'ensemble des anomalies enregistrées sur un site, les anomalies qualité sont les plus courantes. Les autres anomalies peuvent provenir de l'environnement, de la sécurité ou de l'hygiène, gérées par les services HSE (Hygiène, Sécurité, Environnement). D'autres anomalies de type financier ou logistique peuvent également faire partie de la vie d'une entreprise.

Une anomalie qualité est un écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle. Il peut s'agir aussi d'une non-conformité à des spécifications approuvées ou toute défaillance de systèmes relatifs aux BPF. Les anomalies sont évaluées selon l'écart à la conformité et / ou au risque qu'elles présentent pour la santé du patient et / ou les exigences des autorités réglementaires.

La gestion d'une anomalie se fait en plusieurs étapes :

1. Détection du problème
2. Description du problème
3. Analyse des écarts
4. Identifications des causes potentielles
5. Identifications de la cause racine (Root Cause)
6. Décision qualité
7. Définition de la solution la plus adaptée

8. Mise en œuvre de la solution
9. Mesure de l'efficacité de la solution

Les étapes 1 à 5 seront reprises dans ce chapitre et correspondent au processus de détection, déclaration d'une anomalie et du processus de Root Cause Analysis (RCA).

L'étape de décision qualité permet de statuer sur l'impact qualité de l'anomalie sur le produit afin de libérer ou non un lot. Cette décision est prise au vu de l'ensemble des informations collectées durant l'étape de RCA.

Enfin les étapes 7,8 et 9 correspondent au processus « Corrective Action Preventive Action » (CAPA).

Ces étapes peuvent s'intégrer dans une démarche DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve and Control), présentée dans la Figure 3 :

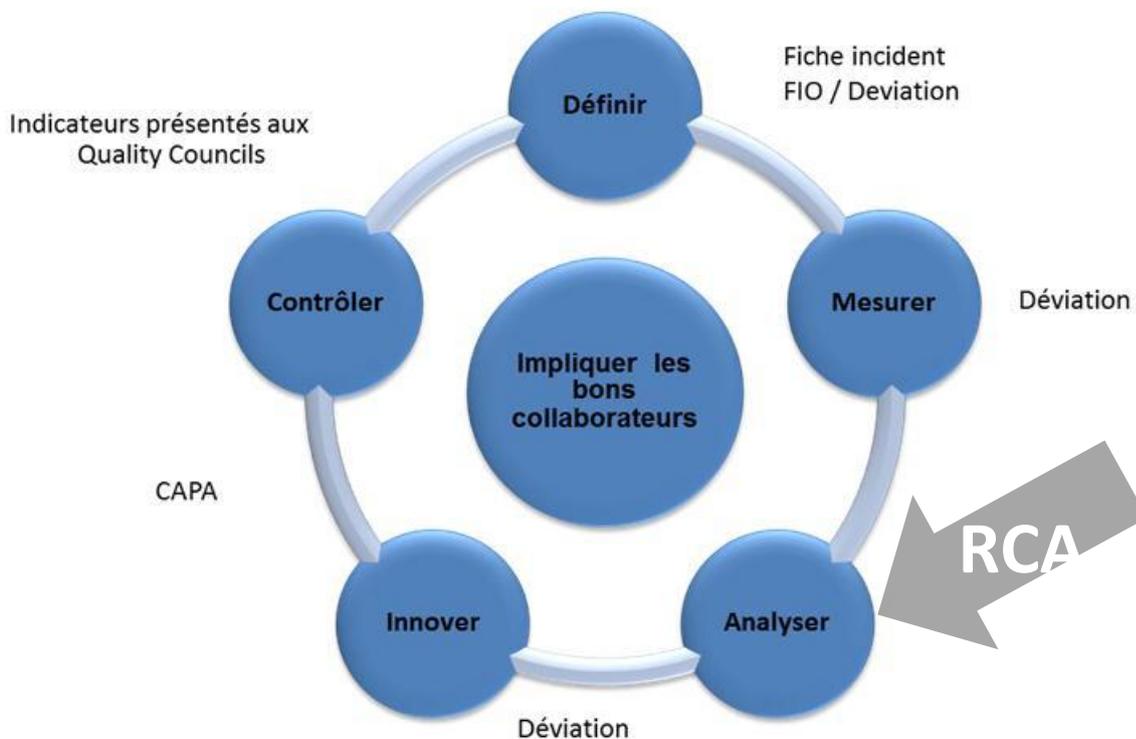


Figure 3: Démarche DMAIC de résolution de problème

Dans la suite de ce chapitre l'outil « Input Process Output” (IPO) sera utilisé afin de conclure chaque étape de la méthodologie de gestion des anomalies et de donner une vision macroscopique de chaque étape.

Cet outil consiste à regrouper sous forme de tableau :

- Les données d'entrée = Inputs
- Les actions à réaliser durant cette étape = Process
- Les données de sortie = Outputs

Chaque donnée d'entrée correspond aux données de sortie de l'étape précédente. Cet outil permet de visualiser l'ensemble des éléments d'un process quel qu'il soit (fabrication, service...). La Figure 4 présente la forme que prend un tableau d'IPO.

Inputs	Process	Outputs
Données d'entrée	Actions à réaliser	Données de sortie

Figure 4: Exemple de tableau d'un IPO

2.1- Détection et déclaration [1-15]

La démarche de détection d'une anomalie consiste, pour tout employé, à 'informer son responsable et l'Assurance Qualité lorsqu'il détecte un incident pouvant avoir un impact sur la qualité du produit, sur la conformité aux exigences réglementaires ou sur le dossier d'AMM.

Toute personne qui détecte un incident doit le déclarer via un formulaire type et procéder et prévenir son responsable. Sur le formulaire, le détecteur doit donner le plus de renseignements possible sur l'évènement.

2.1.1- Rôles et responsabilités

2.1.1.1- Le détecteur

Il s'agit de la personne détectant l'anomalie à n'importe quel moment d'un process de fabrication ou d'une activité liée aux GMPs.

Après avoir détecté une anomalie, il :

- 1- Agit, prend les actions immédiates :

Il prend les actions immédiates nécessaires pour sécuriser le process et/ou le produit et éviter la propagation du problème (par exemple arrêt de la ligne de production, isolement et identification de la partie concernée du lot).

Cela peut être fait après ou en parallèle de la notification au responsable.

- 2- Informe son responsable d'équipe

- 3- Documente l'anomalie grâce au formulaire :

La rédaction d'un formulaire doit être mentionnée dans le document qualité en cours (dossier de lot, cahier de route, etc.) lors de la détection de l'anomalie sous forme de commentaire.

- 4- Identifie et conserve toutes preuves ou informations liées à l'incident :

Cela peut être des échantillons, des graphiques, des documents (exemple : photocopies des pages concernées par l'incident du dossier de lot, du cahier de route...) ou tout autre élément pouvant servir à l'identification du problème, la recherche de l'origine et l'évaluation de l'incident.

2.1.1.2 Le responsable d'équipe

Les anomalies étant détectée en général par les opérateurs de production, une vision globale de l'incident est nécessaire pour évaluer l'impact. Le responsable d'équipe va orienter la démarche de la façon suivante :

1- Informe l'Assurance Qualité / Coordinateur de validation / Manager du Laboratoire de la détection de l'incident.

2- S'assure que l'incident détecté est un Incident Qualité inclus dans le cadre de cette procédure et oriente le détecteur de l'anomalie vers l'outil approprié le cas échéant.

3- Vérifie que l'incident est correctement décrit et documenté (présence de toutes les informations nécessaires à la compréhension du problème et à la prise de décision). Dans le cas contraire, il décrit et documente l'incident avec le détecteur de l'anomalie.

Il vérifie également la concordance avec les documents suivants : dossier de lot, cahier de route, formulaires d'enregistrement des résultats de mesures

4- Vérifie que les actions immédiates prises suite à l'incident sont adaptées, en place, efficaces et documentées dans le formulaire. Dans le cas contraire, il met en place les actions immédiates adaptées et les documente.

2.1.1.3- L'Assurance Qualité

L'Assurance Qualité est en charge d'évaluer l'anomalie au vu des données présentes dans le formulaire. Cette évaluation doit amener à un choix en fonction de la criticité du problème.

2.1.2- Evaluation d'impact et classification

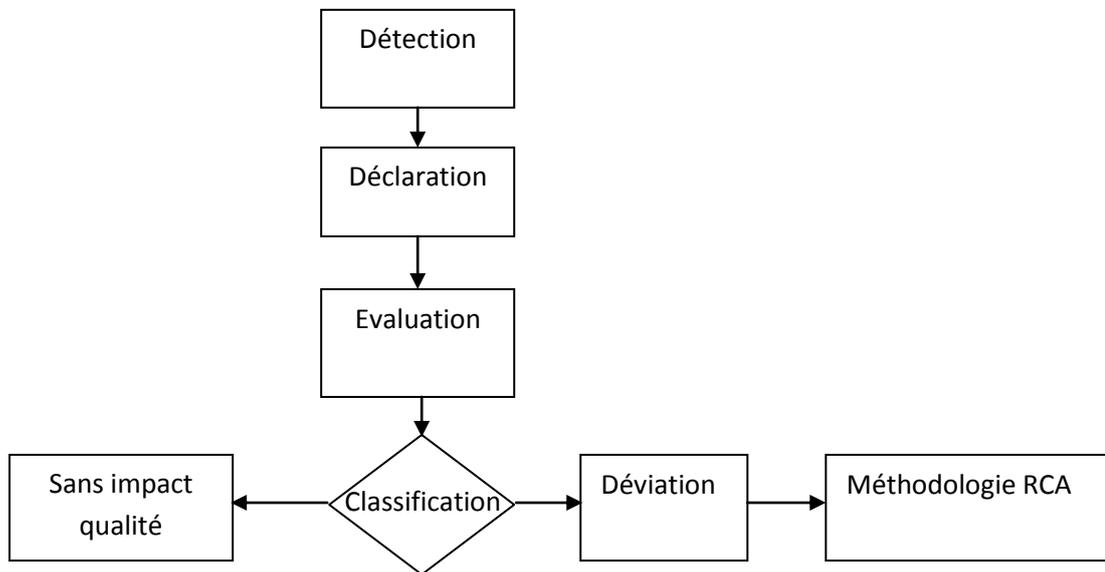


Figure 5: Arbre décisionnel de classification

L'évaluation d'impact (Figure 5), c'est-à-dire l'évaluation des conséquences potentielles sur la qualité d'un lot, se fait au plus proche de l'anomalie et doit conduire à statuer sur la suite des événements :

- Sans impact qualité : Formulaire de détection de l'anomalie archivé avec le dossier de lot correspondant
- Déviations : investigation visant à mettre en place d'un groupe de travail pour réaliser le RCA

2.1.3- Pré requis à la détection et déclaration

Afin de s'assurer de la détection systématique des anomalies, une implication de tous les acteurs du process doit être mise en place. En effet, lors de l'accueil de nouveaux arrivants sur un site il est nécessaire de les sensibiliser à la culture qualité. La déclaration d'incident fait partie de cette culture.

La formation à la détection et à la déclaration d'une anomalie doit être l'une des premières qu'un nouvel arrivant doit réaliser, avant même sa prise de poste.

De plus, des rappels réguliers sur les normes réglementaires, telles que les BPF, peuvent être envisagés afin d'entretenir l'esprit qualité.

2.2- Méthodologie de la Root Cause Analysis [1-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20]

La cause racine ou Root cause est la cause la plus profonde d'un problème (anomalie, réclamation, résultats hors spécification...) dont la correction permet de prévenir la récurrence du problème. La recherche de la cause racine permet de mettre en place les bonnes actions de résolution efficaces et durables.

La méthodologie de la Root Cause Analysis se décompose selon les 5 étapes présentées dans la Figure 6, et détaillées dans ce chapitre :

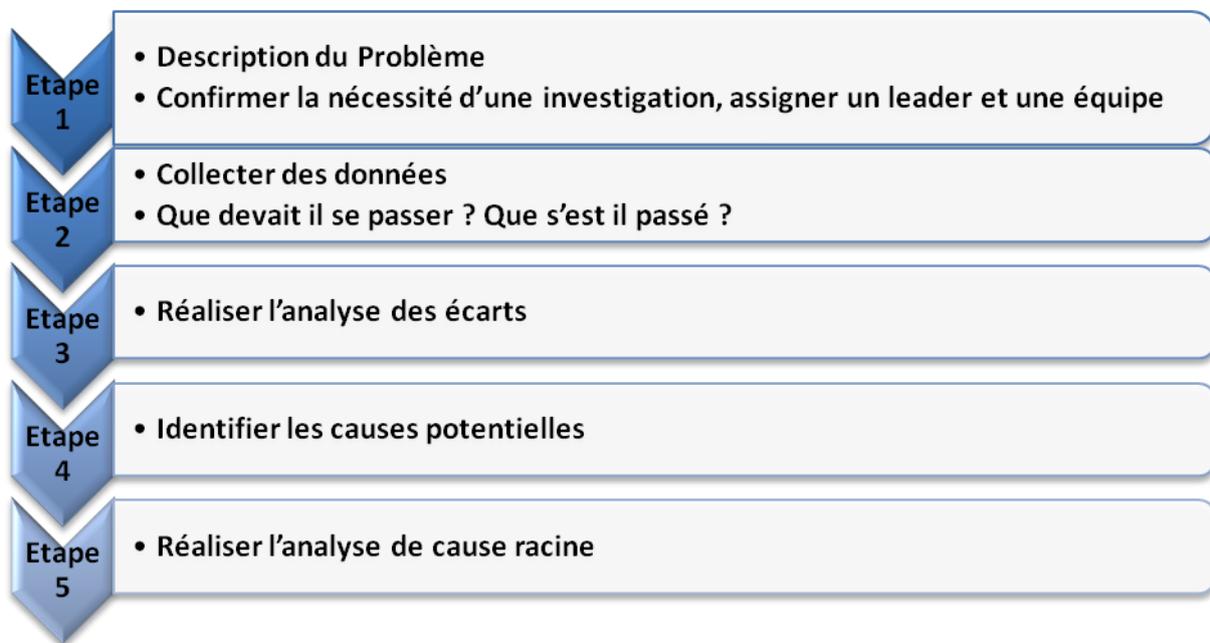


Figure 6: Etapes d'une RCA

Pour chaque étape un certain nombre d'outils sont utilisés afin de permettre la mise en lumière de la cause racine (Figure 7). Ces outils seront présentés dans la suite de ce chapitre, afin de montrer leurs efficacités et la logique d'utilisation de ces outils dans un ordre donné.

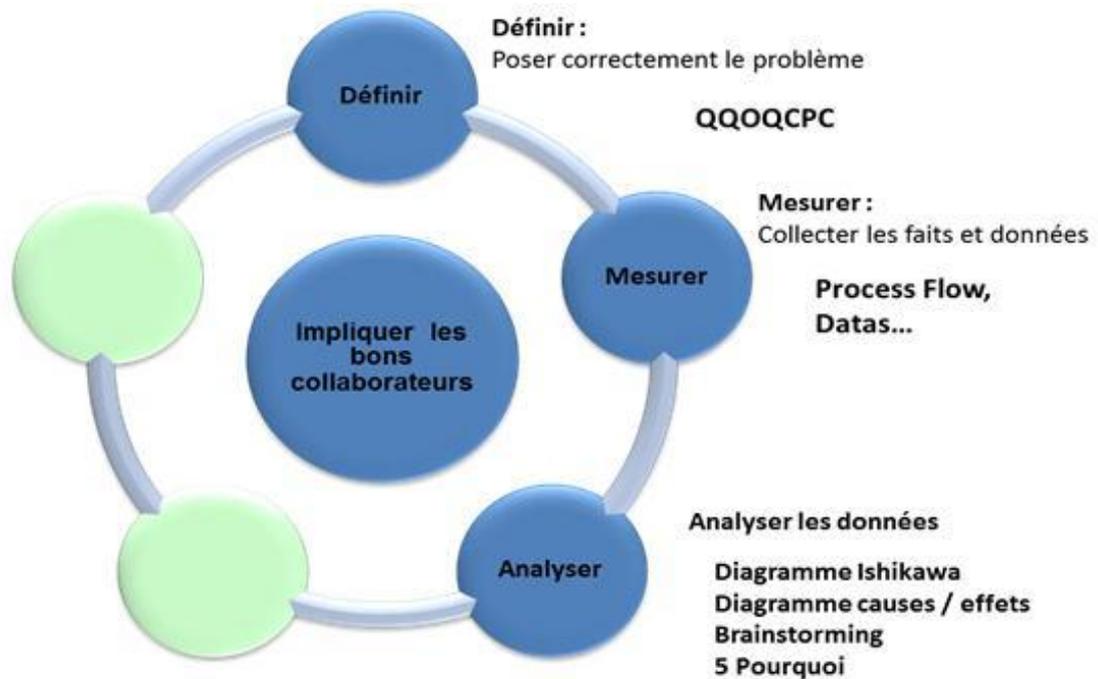


Figure 7: Outils associés aux étapes d'un RCA

2.2.1- Définir le problème

Cette première étape dans la démarche DMAIC du RCA consiste à décrire (*Définir*) clairement le problème identifié. Elle permet rapidement de quantifier son impact sur la qualité du produit. En cas d'anomalie détectée pendant la production, cette étape consiste à reprendre le formulaire de déclaration des anomalies et à compléter, si nécessaire, les informations s'y trouvent.

Elle doit également permettre de constituer l'équipe d'investigation, qui sera composée de :

- un leader (facilitateur, connaisseur de la méthodologie RCA)
- tout expert concerné
- un représentant de l'assurance qualité (approbation de l'évaluation et des propositions de CAPA)

L'outil qualité type utilisé pour cette première étape est le QQQQCPC. Celui-ci reprend les initiales de Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi et Combien, items devant générer des réponses et est présent dans le formulaire type de détection des anomalies :

- Qui ? Qui a constaté le problème ?
 Qui a fait quoi ?
 Qui est concerné ?

- Quoi ? De quoi s'agit-il ?
 Qu'a-t-on observé ?

- Où ? Où cela s'est-il produit ?
 Sur quel équipement ?
 A quelle place dans le processus ?

- Quand ? Quand le problème a-t-il été découvert ?
 Depuis quand y a-t-il ce problème ?

- Comment ? Comment s'est produit le problème ?
 Comment l'incident a été détecté ?
 Avec quoi ?

- Pourquoi ? Dans quel but ?

- Combien ? Nombre de défauts trouvés ?
 Quantité de produit avec son unité?

Le QQQQCPC permet ainsi de cerner le problème, d'en identifier ses aspects essentiels et de recueillir des données caractérisant une situation atypique.

Toutefois il faut utiliser la question « Pourquoi ? » avec prudence pour ne pas commencer à rechercher les causes. La question « Pourquoi » à cette étape ne doit servir qu'à identifier les impacts de l'incident survenu.

Un exemple de QQQQCPC figure en Annexe 1.

La Figure 8 présente l'IPO correspondant à cette étape 1 de DMAIC du RCA.

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Données d'origine issues de la détection de l'anomalie: - formulaire d'enregistrement de l'anomalie - rapport de réclamation client, ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmer le besoin d'investiguer • Créer l'équipe d'investigation (personnes avec la bonne expertise et la bonne disponibilité) • Quantifier l'impact sur la qualité, sur l'activité (pourquoi) <p style="text-align: center;">Outil type = QQQQCPC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • QQQQCPC complétée • Description initiale du problème clairement identifié et rédigé • Impact initial sur la qualité, sur l'activité (pourquoi ?) • Accord de l'équipe d'investigation sur ce rapport avant de passer à l'étape suivante

Figure 8: IPO Etape 1 : Définir le problème

2.2.2- Collecte de données

C'est l'étape *Mesure* de la démarche DMAIC. Il s'agit d'une part de collecter des données de façons séparées afin d'identifier ce qui devrait normalement se passer sur le processus et d'autre part de collecter les données sur ce qui s'est réellement passé avant la détection de l'anomalie.

Cette étape doit permettre, à la fin de la collecte, de réécrire ce qui est survenu sur le processus. Un accord au niveau de l'équipe d'investigation doit exister sur le résultat de cette analyse de ce qui est réellement survenu. Si l'investigation couvre des activités multi-sites, alors les informations doivent être collectées sur tous les sites.

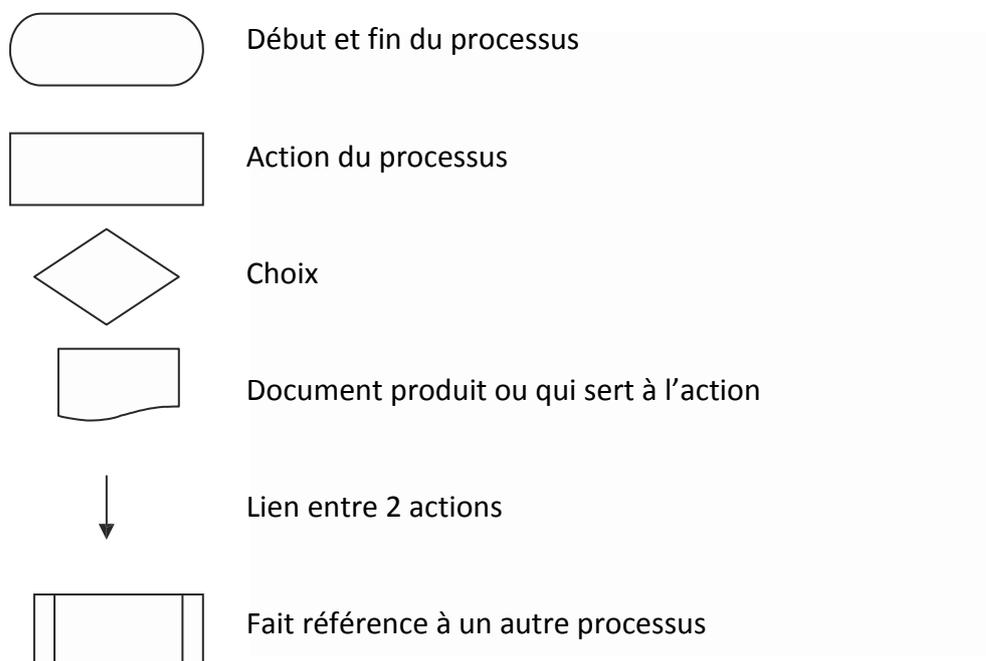
Différents outils peuvent être utilisés lors de cette étape, séparément ou bien de façon concomitante :

- Le Process Flow
- Le Gemba
- Le Time line
- Les Interviews

2.2.2.1- *Process Flow*

Aussi nommé cartographie procédé, logigramme, ou diagramme de flux, l'objectif de cet outil est de représenter le procédé de façon simple, claire et adaptée, au niveau des détails strictement nécessaires. Il permet ainsi de visualiser l'enchaînement des étapes d'un processus. La représentation s'appuie sur les étapes fonctionnelles reliées entre elles par une seule flèche et auxquelles il faut indiquer les limites du procédé : début et fin.

Chaque étape est représentée par un symbole :



Pour pouvoir l'utiliser il faut :

- Déterminer le périmètre à étudier (début et fin du périmètre)
- Déterminer toutes les étapes réelles en observant sur le terrain et non les étapes théoriques ou optimisées (à l'aide de post-it)
- Classer les étapes dans l'ordre chronologique
- Dessiner le process flow à l'aide de symboles appropriés
- Tester le process flow pour vérifier s'il est complet

Ce découpage du procédé en étapes facilite la vision globale du procédé et permet d'identifier l'étape où s'est produit l'incident.

Deux Process Flow peuvent alors être rédigés :

- Qu'aurait-il dû se passer ?
- Que s'est-il passé ?

Ils pourront ensuite être comparés dans l'étape 3, d'Analyse des écarts.

2.2.2.2- Gemba

Gemba est un terme japonais qui signifie "le lieu réel." Les détectives japonais appellent le Gemba « scène de crime ». En affaires, Gemba se réfère à l'endroit où la valeur est créée.

Dans la gestion de la qualité, Gemba signifie que si un problème survient, les investigateurs doivent aller physiquement sur le terrain pour comprendre pleinement l'impact du problème, et collecter des données provenant de toutes sources.

Il permet de constater la réalité, de comprendre le processus, ses différentes étapes et interactions.

Le Gemba est généralement couplé à l'interview des opérateurs.

Dans le cadre de la maîtrise de la qualité, des Gembas peuvent être mis en place afin de prévenir toutes dérives potentielles des process.

C'est essentiellement cette étape (Gemba + interviews) qui doit conduire à répondre à la question « Que s'est-il passé ? ».

Cet outil puissant permet à la fois la gestion d'un process normal et la gestion d'une anomalie.

2.2.2.3- Time Line

Le Time Line ou historique des évènements est un outil visuel.

Sur une même page on y retrouve l'ensemble des éléments contributifs à la survenue du problème. Ces éléments sont placés chronologiquement sur une ligne de temps.

Ce Time Line est incrémenté au fur et à mesure des interviews et des Gembas qui sont réalisés.

Un exemple de Time Line est présenté en Annexe 2.

Les Figures 9 et 10 présentent les IPO correspondants à cette étape 2 de DMAIC du RCA.

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • CAPAs précédents • Spécifications • Procédures, guides • Standard Work Guides • Dossier de lot • Documents réglementaires • Connaissances du terrain • Photos, vidéos, plans, etc... 	<ul style="list-style-type: none"> • Collecte de données : instructions de fabrication, procédures et connaissance des personnes sur le produit et le process. Qu'aurait il du se passer ? (obligatoire pour démarrer l'investigation) Outil type : - Process Flow - Gemba - Interviews 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport d'investigation sur ce qui aurait du se passer • Accord de l'équipe d'investigation sur ce rapport avant de passer à l'étape suivante

Figure 9: IPO étape 2 : Collecte de données « Qu'aurait-il dû se passer ? »

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Toute personne impliquée dans l'événement • Analyse statistique • Photos, videos, plans • Dossier de lots complétés • Enregistrement de calibration, maintenance, de nettoyage • Enregistrements de l'environnement et / ou fluides • Enregistrement de l'échantillonnage • Formation • Validation 	<ul style="list-style-type: none"> • Collecte de données <p style="text-align: center;">Que s'est il passé ?</p> <p style="text-align: center;">Outil type :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Process Flow - Gemba - Interviews 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemba output • Compréhension et accord de l'équipe d'investigation sur "ce qui s'est passé" • Vérification des données et de l'adhérence aux procédures. • Clarification sur la recurrence • Evaluation d'un impact étendu de l'anomalie • Création d'un Timeline détaillé des événements

Figure 10: IPO étape 2 : Collecte de données « Que s'est-il passé ? »

Une notion essentielle ressort dans les Outputs de la collecte de données : l'évaluation d'impact étendu de l'anomalie.

En effet la collecte va montrer :

- Depuis quand cette anomalie est en cours ?
- Quels lots sont impactés ?

- Y-a-t-il un impact sur d'autres sites ?

2.2.3- Analyse des écarts

L'analyse d'écart ou « Gap analysis » consiste à identifier et enregistrer tout point ou écart existant.

Cette étape est réalisée en comparant les Outputs de « qu'aurait-il dû se passer ? » et de « que s'est-il passé ? ». Dans le cas où des Process Flow auraient été réalisés, la mise en parallèle permet de mettre en lumière les écarts.

Un outil peut être utilisé dans l'analyse d'écart : « Is / Is not » ou « Est / N'est pas » (Figure 11). Se présentant sous forme de tableau simple, il permet d'identifier les données qui sont clairement en rapport ou sans rapport avec l'incident découvert.

Si une donnée n'est pas retenue comme écart, elle doit être obligatoirement justifiée et documentée dans le rapport de déviation.

Is / Retenues	Is not / Non retenues	Si « Is not » justifier

Figure 11: Outils Is / Is not

A la fin de cette étape l'équipe d'investigation doit être alignée pour considérer que tous les points d'écarts ont été identifiés.

Si nécessaire la description de l'anomalie initiale peut être redéfinie.

La Figure 12 présente l'IPO correspondant à l'étape 3, l'analyse des écarts.

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Outputs de "Ce qui aurait dû se passer" • Outputs de "Ce qui s'est passé" 	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse d'écart <p style="text-align: center;">Revue des données Is / Is not</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Raisons potentielles pour ces écarts • Redéfinir la description du problème

Figure 12: IPO étape 3 : Analyse des écarts

2.2.4- Identification des causes potentielles

C'est l'étape *Analyse* de la démarche DMAIC.

Cette étape consiste à reprendre l'ensemble des écarts identifié lors de l'étape précédente (Analyse des écarts) et à les évaluer comme cause potentielle du problème.

Les 3 premières étapes ont permis de cadrer le sujet de l'anomalie (Figure 13). Les autres causes possibles doivent alors être prises en compte, et pour cela un nouveau brainstorming doit être mené afin de ré-élargir le champ d'investigation.

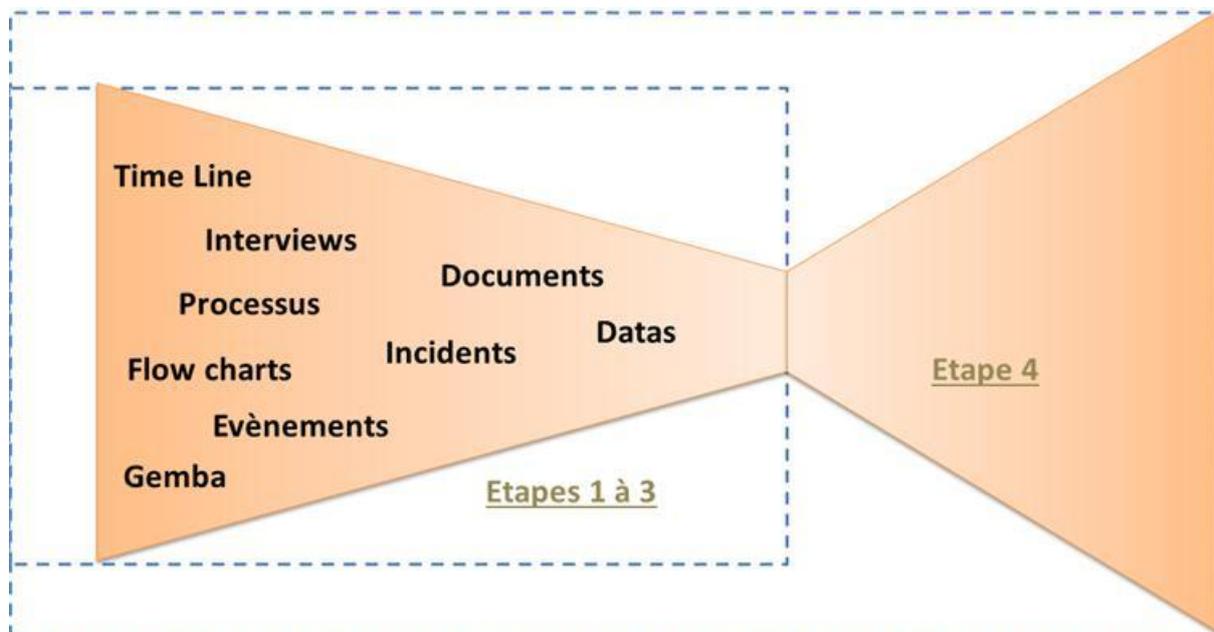


Figure 13: Ré-élargissement du champ d'investigation

Afin de ré-élargir le champ d'investigation plusieurs outils sont utilisables :

- Le Brainstorming
- Le Diagramme d'Ishikawa.

2.2.4.1-Brainstorming

Le Brainstorming, aussi nommé remue-méninges, est une technique de créativité en équipe pluridisciplinaire permettant de produire un maximum d'idées en un minimum de temps. Il permet de faciliter la recherche des causes et / ou des solutions.

Il est utilisé pour obtenir le meilleur d'un groupe, chacun contribuant par l'apport d'idées différentes en fonction de ses connaissances (techniques, réglementaires) et de ses expériences.

Les deux principes de base d'un brainstorming sont la suspension du jugement et la recherche la plus étendue possible.

Ces deux principes se traduisent par quatre règles :

- Ne pas critiquer
- Se laisser aller
- Rebondir sur les idées exprimées
- Chercher à obtenir le plus grand nombre d'idées possibles sans imposer ses idées.

Les suggestions absurdes sont alors admises durant la phase de production et de stimulation mutuelles. En effet, les participants ayant une certaine réserve peuvent alors être incités à s'exprimer, par la dynamique de la formule et les interventions de l'animateur. C'est pour cela que l'absence de critique doit être respectée. La suggestion d'idées sans aucun fondement réaliste, et le rythme sont des éléments vitaux pour la réussite du processus.

Le brainstorming s'articule alors en 3 étapes :

- Etape 1 - l'organisation :

Tout d'abord, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants. Pour une plus grande réussite de ce processus, il est conseillé de ne pas dépasser une dizaine de participants. L'animateur doit alors redéfinir et présenter précisément le sujet de l'anomalie.

- Etape 2 - la réalisation :

Cette étape correspond à la collecte des idées. Elle doit permettre de débrider sa créativité, de rebondir sur les idées exprimées par les autres membres de l'équipe sans toutefois être amené à critiquer les idées des autres. Cette réalisation peut se dérouler de deux manières selon la décision de l'animateur. Soit il s'agit d'un échange verbal, où l'animateur écrit sur le tableau ou sur un post-it pour faciliter l'étape 3. Soit chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée. Ces post-it sont ensuite présentés à l'ensemble du groupe pour analyse.

- Etape 3 - l'exploitation :

Dans cette dernière étape, l'animateur avec l'aide de l'ensemble du groupe, doit reformuler, classer et hiérarchiser les idées émises au cours de la séance sous forme synthétique. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés.

Le rôle de l'animateur est primordial dans cette réunion, car c'est lui, en dirigeant les participants, qui doit permettre l'atteinte de l'objectif par le respect des règles.

Un rappel de ces règles peut être fait avant, afin de s'assurer du bon déroulement du processus.

Cet outil peut être également utilisé à des fins de créativité lors de réunion d'amélioration continue par exemple.

2.2.4.2 – Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa (Figure 14) est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité. Appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, c'est un outil graphique qui permet d'organiser toutes les causes possibles en vue d'identifier une ou des causes racines. Il permet alors d'identifier l'ensemble des causes possibles d'une anomalie et d'écarter certaines causes possibles en se basant sur des données factuelles.

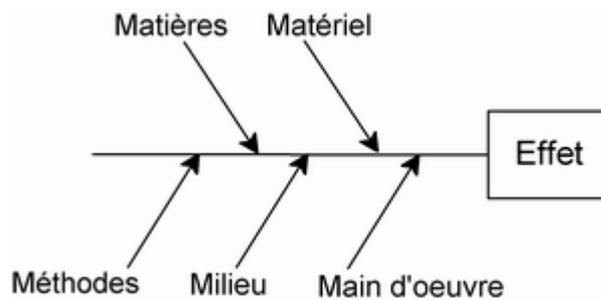


Figure 14: Diagramme d'Ishikawa autour des 5M

Ce diagramme se structure habituellement autour des 5M :

- **Matières** : ensemble des matériaux et matières entrant en jeu dans l'élaboration d'un produit
- **Matériel** : ensemble des équipements permettant la réalisation d'un process (machine, matériel informatique, logiciel)
- **Méthodes** : ensemble des modes opératoires réalisées lors d'un processus
- **Milieu** : l'environnement dans lequel s'articule le process
- **Main d'oeuvre** : ensemble des interventions humaines

En plus de ces 5M peuvent s'en ajouter de nouveaux. On parle alors de 6M, 7M ou 8M. Sont alors ajoutées les notions de :

- **Mesure** : ensemble des causes correspondant à des biais ou erreurs liés aux indicateurs

- **Management** : peut être incluse dans la partie Main d'œuvre
- **Maintenance** : dans le cas où un équipement donne des résultats satisfaisant à l'état neuf mais un défaut de maintenance au cours du temps peut être à l'origine de défauts, dysfonctionnement ou de pannes. Ce huitième M peut être assimilé soit à la Méthode soit au Matériel

Chaque entreprise, chaque groupe de réflexion peut utiliser en fonction de ses activités 5, 6, 7 ou 8M. A noter qu'un autre M peut être utilisé dans l'univers de la finance où il signifie **Monnaie**.

- A partir d'un diagramme vierge sur lequel « l'effet », dans notre cas d'anomalie, est écrit, deux méthodes sont applicables : soit prendre les arêtes du diagramme une par une en listant toutes les causes possibles identifiées.
 - Soit à partir du Brainstorming réalisé, placer les idées sur le diagramme (c'est l'étape d'exploitation du Brainstorming). Chaque réponse est ajoutée au diagramme selon le domaine concerné (arêtes du poisson). Pour chaque domaine, on peut identifier les sous-domaines correspondants au niveau de détail (Figure 15) :
- Ligne centrale : effet
 - Arêtes : cause principale
 - Extensions : détails sur la cause

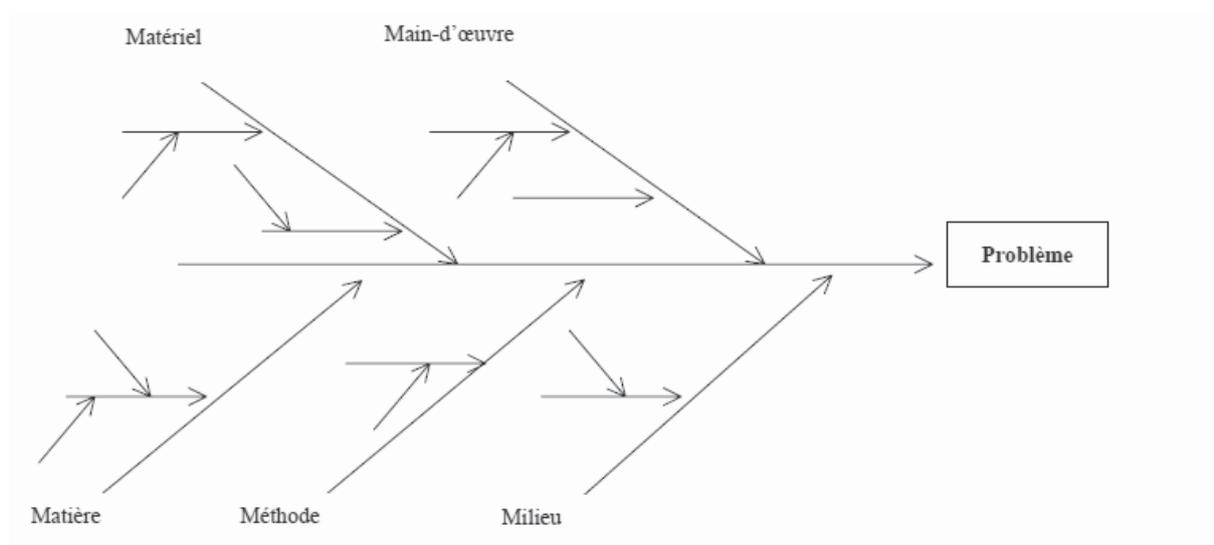


Figure 15: Diagramme d'Ishikawa avec extensions

Enfin des diagrammes d'Ishikawa préétablis peuvent être utilisés, après développement dans l'entreprise. (voir Annexe 3).

Une fois l'ensemble des causes identifiées à l'aide du Brainstorming et/ou du diagramme d'Ishikawa, chaque écart ou autre cause possible doit être évalué vis-à-vis de son impact sur l'anomalie.

Un classement est alors établi et l'équipe d'investigation doit trouver un accord sur l'ordre des causes possibles.

Cet accord peut être unanime ; cependant en cas de désaccord de l'ensemble des membres des outils sont disponibles afin de classer les causes :

- Le vote simple ou pondéré
- La matrice de compatibilité
- L'analyse multicritère

Dans le cas où un écart est éliminé, celui-ci doit être documenté.

La Figure 16 présente l'IPO correspondant à l'étape 4 d'identification des causes potentielles.

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Compréhension des écarts • Expérience / Connaissance process - produit • Historique des changements • Time line détaillé 	<ul style="list-style-type: none"> • Identifier les causes potentielles <p style="text-align: center;">Outils type:</p> <p style="text-align: center;">Fishbone / Ishikawa Diagrams</p> <p style="text-align: center;">Brainstorm</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Classification des causes les plus probables • Elimination à cette étape des causes possibles (toute élimination doit être documentée) • La description du problème doit être revue si nécessaire • Erreur humaine doit être évaluée, investiguée

Figure 16: IPO étape 4 : Identification des causes potentielles

2.2.5- Réalisation de l'analyse de la cause racine

Chaque cause potentielle ou probable doit être revue avec l'aide d'un outil approprié, le « 5 Pourquoi » pour définir les causes avérées.

Le 5 Pourquoi est un outil type qui consiste en la répétition de la même question « pourquoi ? » et permet de dégager les causes racines d'un problème.

A partir du diagramme complété d'Ishikawa, se poser la question « pourquoi cette cause s'est-elle produite ? » pour chaque cause possible retenue et noter alors chaque cause. Bien souvent un problème donné provient de plusieurs causes.

Deux types de causes sont alors identifiables :

- Les causes symptomatiques : ce sont les causes premières, celles qui justifient au premier regard l'anomalie observée.
- Les causes fondamentales : ce sont les causes racines, celles qui sont à l'origine des causes symptomatiques. En s'attaquant aux causes fondamentales, on touche la source du problème.

La méthode des 5 Pourquoi repose donc sur un questionnement systématique : il faut énoncer le problème en répondant à la première question commençant par Pourquoi, par exemple « Pourquoi ce phénomène est-il apparu ? » La réponse à ce premier « Pourquoi » est une cause symptomatique. Elle devient le nouveau problème à résoudre.

A partir de cette première réponse, il s'agit de reformuler une nouvelle question commençant par « Pourquoi », afin de trouver le pourquoi du pourquoi.

A travers chacune des réponses obtenues, nous remontons graduellement les causes symptomatiques pour mettre en évidence les causes fondamentales du phénomène observé. En général, avant le 5^{ème} « Pourquoi », les causes racines du problème sont élucidées.

Le 5 Pourquoi peut alors être représenté sous la forme d'un tableau ou sous forme de diagramme, comme montré dans les Figures 17 et 18

Anomalie	1 ^{er} Pourquoi	2 ^{ème} Pourquoi	3 ^{ème} Pourquoi	4 ^{ème} Pourquoi	5 ^{ème} Pourquoi	Statut de la cause
Description du problème	Cause directe	Cause	Cause	Cause		Retenue
		Cause	Cause			Non retenue
			Cause	Cause	Cause	Retenue
	Cause directe	Cause				Non retenue

Figure 17: Tableau d'un 5 Pourquoi

Exemple de 5 Pourquoi: Voir Annexe 5.

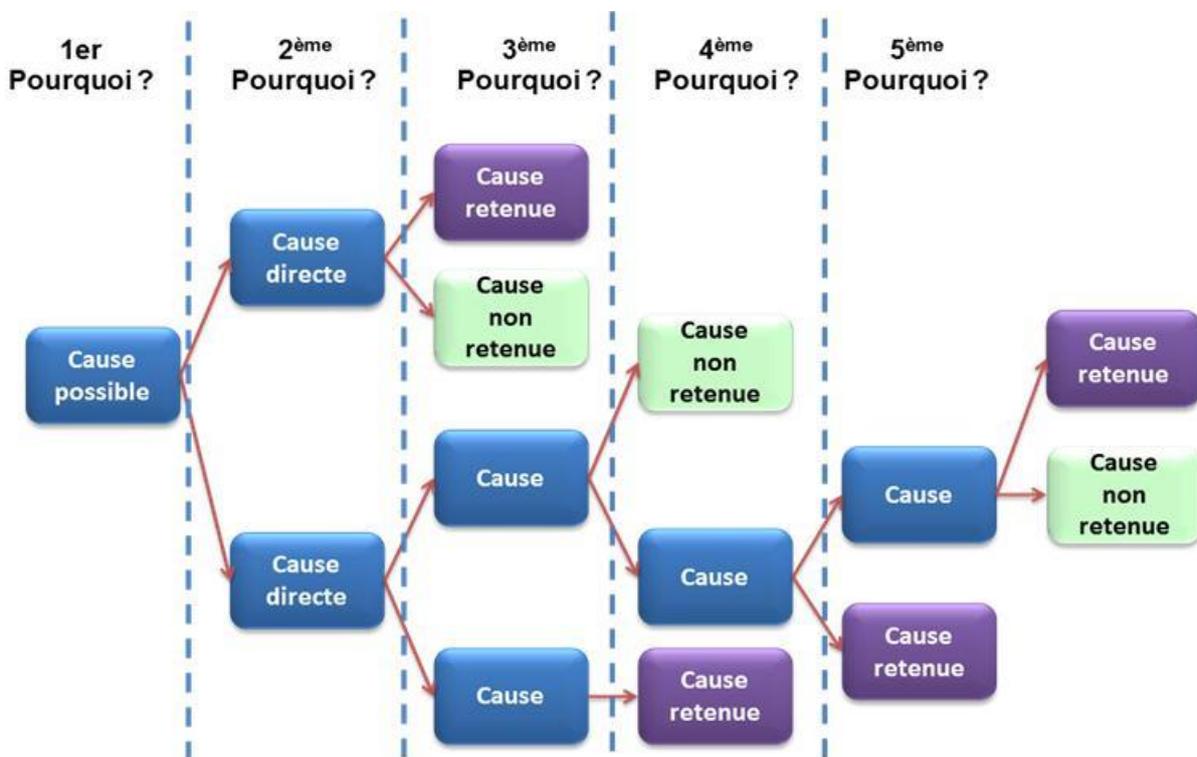


Figure 18: Diagramme d'un 5 Pourquoi

Quand cela est possible, toute cause identifiée (cause retenue) doit ensuite être vérifiée par test.

De même, toute élimination de cause potentielle doit être documentée et justifiée en accord avec l'ensemble de l'équipe d'investigation.

Une rétrospective d'un 5 Pourquoi permet de s'assurer que l'analyse est complète. Il faut reprendre l'analyse dans le sens inverse et pour chaque niveau de causes raisonner en termes de négatifs, c'est-à-dire en se posant la question « si ce facteur n'était pas intervenu, quels autres facteurs auraient pu intervenir ? ». Cela va permettre de vérifier que toutes les causes ont bien été énumérées et éventuellement de compléter l'analyse.

Si seules des causes potentielles ou probables sont identifiées et qu'aucune cause racine n'a pu être trouvée, le risque d'une récurrence de l'anomalie doit être évalué et documenté. Si cela s'avère nécessaire, des contrôles de routine (IPC) peuvent être mise en place afin de palier à l'absence de cause racine et donc d'action efficace.

La Figure 19 présente l'IPO de l'analyse de la cause racine :

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Liste des root-causes potentielles priorisées • Causes contributives 	<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser l'analyse de root-cause • Revue détaillée des causes probables <li style="text-align: center;">Outil type : 5 Pourquoi • Classer les causes restantes, si possible les vérifier (test par exemple) 	<ul style="list-style-type: none"> • Root cause(s) • Causes possibles éliminés, avec justification documentée • Stratégie de vérification des root-causes (ex : Tests)

Figure 19: IPO étape 5 : Analyse de la cause racine

L'ensemble des données recueillies lors de l'investigation doit être compilé dans un document. Des documents types peuvent être utilisés pour simplifier la rédaction du rapport. (Un exemple de trame figure en Annexe 5).

A la fin de cette étape nous avons donc identifié la root-cause. Il faut maintenant, au vu de l'ensemble des données acquises durant cet exercice statuer sur le devenir du ou des lots impactés par l'anomalie.

2.3- CAPA [1-10-11-13-14-15-16-18-19]

2.3.1- Définition et contexte

CAPA signifie Corrective Action and Preventive Action (Action Corrective et Action Préventive). Un CAPA est mis en place afin d'éliminer la faiblesse d'un système en supprimant la cause racine.

Une Action Corrective correspond à une action visant à supprimer la cause de l'anomalie afin d'en empêcher la récurrence.

Une Action Préventive correspond à une action permettant d'empêcher l'occurrence d'une anomalie.

Un CAPA est établi selon les étapes présentées dans la Figure 20 :

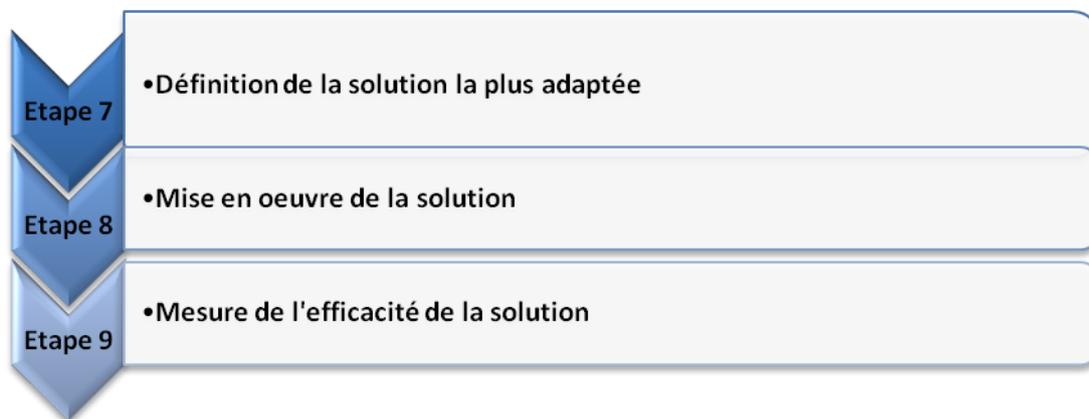


Figure 20: Etapes d'un CAPA

3 étapes sont nécessaires pour la réalisation d'un CAPA issu d'un RCA. Ces étapes seront décrites par la suite, montrant la nécessité de coordination des différents acteurs.

Un CAPA correspond aux étapes « *Innover* » pour l'implémentation des solutions et « *Contrôler* » pour la partie mesure de l'efficacité, de la démarche DMAIC (Figure 21).

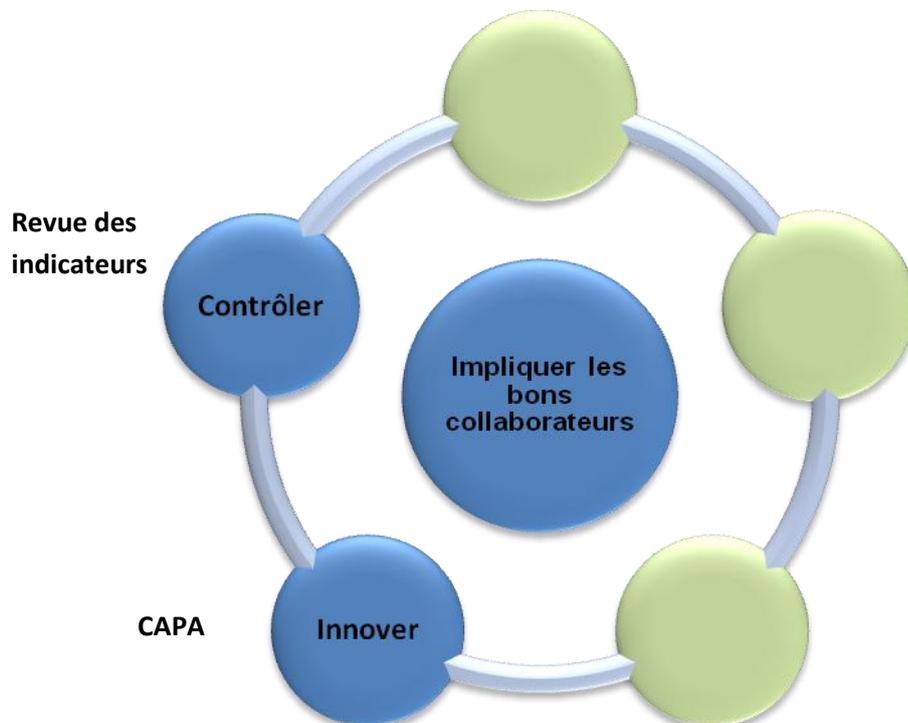


Figure 21: Démarche de résolution de problème - CAPA

La Figure 21 montre les 2 étapes restantes de la démarche DMAIC à savoir « *Innover* » et « *Contrôler* ». L'innovation est le cœur du CAPA et consiste à présenter de nouvelles idées afin d'améliorer le process en place (2.3.2). Le contrôle se fait par l'intermédiaire d'indicateurs choisis en fonction des résultats attendus et seront suivis après la réalisation des actions (2.3.4).

Comme vu précédemment une anomalie peut être due à plusieurs causes. Le CAPA doit permettre d’agir sur l’ensemble de ces causes.

La Figure 22 présente l’IPO du processus CAPA correspondant à l’étape d’innovation de la démarche DMAIC

Inputs	Process	Outputs
<ul style="list-style-type: none"> • Equipe pour définition des CAPA • Root-cause • Autres causes contributives • Connaissance de l’historique des CAPAs qui n’ont pas tué le problème 	<ul style="list-style-type: none"> • Définir et évaluer les solutions potentielles • Confirmer que les solutions vont corriger les root-causes • Sélectionner les meilleurs CAPAs • Définir les délais d’action • Planifier la PIR <p style="text-align: center;">Outil type: Brainstorming</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CAPAs agréés par tous • Plan CAPA défini communiqué avec pilote identifié

Figure 22: IPO d'un CAPA

2.3.2- Définition de la solution la plus adaptée

Pour chaque cause identifiée plusieurs solutions potentielles peuvent être développées. Le choix de la solution va directement jouer sur la suppression de la root-cause et donc mener à l’élimination de la réapparition de l’anomalie. Afin de définir la solution la plus adaptée plusieurs façons peuvent être employées :

- Le vote simple ou pondéré

- La matrice de compatibilité
- L'analyse

multicritère

2.3.2.1- Le vote simple ou pondéré

Deux formes de votes peuvent être utilisées :

- le vote simple : une voix par participant
- le vote pondéré : chaque participant vote en attribuant 3 points pour la solution qu'il considère être la plus adaptée, 2 points pour celle suivante et 1 point pour une troisième solution. Ce système de vote pondéré augmente les différences et est plus discriminant que le vote simple. Elle met plus facilement une solution en avant. Le compte des points se fait alors à l'aide d'un tableau à double entrée (Figure 22).

	Participant 1	Participant 2	Participant 3	Participant 4	Total des points	Ordre des priorités
Solution 1						
2						
3						
4						

Figure 23: Tableau des votes pondérés

La solution retenue sera celle qui obtient le plus de points.

2.3.2.2- La matrice de compatibilité

C'est un outil d'aide à la prise de décision qui se base sur des critères de choix. Lorsqu'une des solutions proposées est compatible avec le plus grand nombre de critères, c'est cette solution qui sera choisie. Dans chaque case de la matrice de compatibilité (Figure 23) on reporte en fonction de l'évaluation :

- le signe « + » en cas de compatibilité avec le critère
- le signe « - » en cas d'incompatibilité avec le critère
- le signe « ? » s'il y a impossibilité d'évaluation

Critères Solution	1	2	3	4	5
1					
2					
3					

Figure 24: Matrice de compatibilité

2.3.2.3- L'analyse multicritère

C'est une méthode permettant d'évaluer la solution par une cotation (similaire à l'analyse de risque). La plus forte cotation indique alors l'action avec la plus forte valeur ajoutée. Elle permet d'obtenir un choix plus objectif que les méthodes précédentes.

Cette analyse est réalisée après avoir identifié toutes les solutions possibles ainsi que l'ensemble des critères de choix de ces solutions. Ces critères de choix, auxquels est attribué un poids, sont généralement :

- Le délai de mise en œuvre de la solution
 - Court terme (< 1 mois) = 4
 - Moyen terme (1-3 mois) = 3
 - Moyen terme (3-6 mois) = 2
 - Long terme (> 6 mois) = 1
- la tendance actuelle sans mise en œuvre de la solution
 - Amélioration = 4
 - Stagnation = 3
 - Dégradation lente = 2
 - Dégradation rapide = 1
- L'impact sur la résolution de problème
 - Fort = 4
 - Certain = 3
 - Modéré = 2
 - Faible = 1

Ainsi la ou les solutions choisies seront celles qui sont réalisables et qui auront un réel impact sur la résolution du problème.

2.3.2.4- Exemple de solution adaptée : Poka-Yoke

Le Poka-Yoke est l'exemple type d'une solution adaptée. D'origine japonaise, le terme Poka-Yoke signifie « détrompeur ». Un détrompeur est un système qui ne peut laisser passer d'erreur, qu'elle soit d'origine humaine ou machine. Un bon système détrompeur doit permettre d'atteindre le « zéro défaut ». Un Poka-yoke doit permettre à l'opérateur de se concentrer sur son travail sans avoir besoin de faire des actions inutiles pour la prévention des erreurs. D'une manière positive, le détrompeur devient un dispositif permettant de n'autoriser la production que si celle-ci est bonne.

En cas d'erreur humaine avérée ou de défaut de fonctionnement de la machine, ce type de solution, si elle est applicable, permet de tendre vers un système qualité robuste.

2.3.3- Mise en œuvre de la solution

La mise en œuvre de la solution consiste en un suivi régulier de la mise en place des différentes actions qui auront été choisies lors de l'étape précédente.

Ce suivi permet de maîtriser l'avancement des actions et ainsi de s'assurer de la mise œuvre effective de la solution dans les délais préalablement établis. *In fine*, cela permet de s'assurer de l'absence de récurrence.

2.3.4- Mesure de l'efficacité de la solution

Cette étape correspond au « Contrôler » de la démarche DMAIC.

Une fois les actions du CAPA réalisées, un suivi de leur efficacité est nécessaire afin de prouver leurs bonnes mises en œuvre et leurs respects.

Des PIR (Post Implementation Review) peuvent être demandées dès l'ouverture d'un CAPA afin de suivre leur efficacité. Il s'agit de choisir une ou plusieurs données liées au CAPA, de les suivre durant un temps donné et d'analyser les résultats. Un objectif chiffré doit être mis en place dès la création du CAPA, cet objectif sera alors comparé aux résultats afin d'apprécier l'efficacité des actions réalisées. Une PIR peut par exemple tracer la tendance avant et après mise en place d'une action sur un temps donné.

3- L'erreur « Main d'œuvre »

3.1- Contexte [23]

Une majorité des anomalies détectée dans l'industrie est liée à une erreur humaine. Une des statistiques les plus citées dans l'industrie pharmaceutique concerne les erreurs : 80 % d'entre elles seraient d'origine humaine.

Chaque fois qu'un RCA conclut à une erreur humaine (Main d'œuvre) c'est que l'analyse n'est pas allée assez loin. Les actions alors mises en place ne seront pas pérennes et n'empêcheront pas la récurrence de l'anomalie.

La cause « Main d'œuvre » n'est donc pas acceptable et la recherche de la cause racine doit être complétée en fonction à partir de l'étape 4 « Identifier les causes potentielles », afin de conclure avec l'étape 5 « Recherche de la cause racine avec l'aide d'outils adaptés ».

Un trop grand nombre d'entreprises se contente d'arrêter leur analyse de cause à la notion de Main d'œuvre. De ce fait, les sensibilisations auprès des opérateurs ne sont pas compatibles avec la cause réelle.

Ce chapitre montrera l'intérêt de la poursuite de la cause réelle et l'adhérence des opérateurs aux solutions mises en place.

3.2- La recherche de la cause réelle [1-10-15-16-18-21-22]

La plupart des erreurs humaines sont dues à des systèmes défaillants. La recherche de la cause réelle doit donc s'attacher à répondre à la question « pourquoi l'opérateur a-t-il fait cette erreur ? ».

La cause réelle est souvent liée à l'un des 5 facteurs suivants :

- L'individu
- La tâche
- Les relations interpersonnelles
- L'infrastructure
- L'organisation

Chacun de ces facteurs est lui-même constitué de différentes causes. Une ou plusieurs de ces causes peuvent être à l'origine de l'anomalie à l'origine du processus RCA.

3.2.1- L'individu

Le personnel, quel que soit son niveau dans l'entreprise, peut connaître des situations personnelles expliquant une erreur. Ces situations personnelles ne sont pas incluses dans les comptes rendu de RCA : en effet, seules les ressources humaines peuvent connaître ces situations et y avoir accès.

L'expérience personnelle de l'individu peut amener à la génération d'anomalie. En effet une personne arrivant sur un poste donne est plus à même de générer une erreur. Cette cause est étroitement liée à la formation.

La fatigue, le stress et la priorisation des activités sont également génératrices d'erreur.

3.2.2- La tâche

La ou les tâches à accomplir peuvent être suffisamment complexes pour apporter une difficulté impliquant un risque élevé d'erreur.

Les causes impliquant les tâches peuvent être alors liées à :

- L'environnement
- La fréquence de la tâche
- La complexité
- La compréhension des procédures
- L'utilisation des documents d'enregistrements (dossiers de lots,...)

Nous voyons ici que la documentation peut être à l'origine d'anomalie. En effet, les procédures doivent être conçues pour faciliter leur compréhension par les personnels les appliquant.

De même la conception du dossier de lot doit aiguiller l'opérateur dans la réalisation des étapes d'un process de fabrication. Le chapitre 4.2. des BPF nous rappelle que « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »

3.2.3- Les relations interpersonnelles

Ce facteur est souvent difficile à interpréter car relatif à un ensemble d'individus.

Comme vu dans le paragraphe 3.2.1, chaque personne peut présenter des causes de déconcentration, de fatigue... Ces causes peuvent être à l'origine de conflits au sein des équipes. L'interprétation d'événements ou de discussions peut amener à des conflits empêchant la bonne mise en œuvre d'un procédé.

Le rôle du manager est déterminant s'agissant des relations interpersonnelles. Il doit pouvoir communiquer de façon transparente à l'ensemble du personnel. Des propos clairs empêchent toute interprétation. Le manager doit également prévenir les conflits interpersonnels au sein de son équipe.

3.2.4- L'infrastructure

L'infrastructure d'un bâtiment peut amener à générer des erreurs par les opérateurs.

En effet les conditions de rangement, d'espace, d'éclairage, de nuisances sonores, de température et d'humidité peuvent provoquer des difficultés de mise en œuvre d'un procédé.

Le chapitre 3. des BPF précise que « Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs... ».

Ainsi les locaux et les flux de matières et de personnel qui lui sont associés doivent être étudiés avant le lancement d'un procédé.

Les systèmes informatiques sont également des causes d'anomalies liées à l'infrastructure. La prise en main de logiciels destinés au procédé doit être maîtrisée et ne pas laisser de doute quant à leur utilisation et à l'interprétation des résultats donnés.

3.2.5- L'organisation

L'organisation d'un process doit permettre de limiter la génération d'erreur.

La formation rentre dans ce facteur organisationnel. Chaque collaborateur doit recevoir à son arrivée une formation suffisante pour sa prise de fonction, qui doit être suivie durant toute sa présence à un poste donné dans l'entreprise. L'évolution de ce poste doit amener à une reformation si nécessaire. De même une formation est nécessaire dans le cas d'un changement de poste au sein de l'entreprise. Dans le chapitre 2 des BPF il est précisé qu' « il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée ».

Une formation adaptée à chacun permet de restreindre les anomalies. Lorsqu'un RCA est réalisé sur la « Main d'œuvre », l'aspect formation revient régulièrement comme cause contributive ou cause racine.

Les changements d'organisation et/ou de responsabilités peuvent également amener à une complexité de fonctionnement entraînant alors une possibilité d'erreur. Le changement doit alors être suivi de façon à limiter les problèmes organisationnels. La gestion des Change Control (gestion des changements) apparaît comme un outil de développement et de maîtrise de la qualité.

3.2.6- Les outils

De la même façon que pour le RCA, les outils suivants peuvent être utilisés séparément ou conjointement :

- Le diagramme d'Ishikawa, cette fois spécifique à la main d'œuvre (voir Annexe 6)
- Le 5 Pourquoi ?
- Le Flow Chart type procéduré par l'entreprise en fonction des activités : un exemple de Flow Chart type avec les solutions présentées pour un site de production de formes injectables figure en Annexe 7.

Ces outils types sont à utiliser dans les étapes d'identification des causes potentielles et dans la recherche de la cause racine.

3.3- Bilan de l'erreur « Main d'œuvre »

La recherche systématique de la cause réelle de chaque anomalie permet la mise en place des actions correctives adéquates pour éradiquer ces causes. Chaque erreur doit être l'occasion de progresser et ainsi de faire évoluer le système qualité de l'entreprise.

En approfondissant les recherches des causes racines en ne s'arrêtant plus à l'opérateur, l'entreprise gagne en robustesse : les actions mises en place sont celles qui ont le plus d'impact sur la suppression de la root-cause.

De plus, les opérateurs et techniciens prennent part à cette recherche et peuvent être amenés à proposer des actions correctives. Le fait d'impliquer les opérateurs conduit à une plus grande adhérence au changement de méthode apportée.

Ainsi, en plus d'avoir mis en place la bonne solution, celle-ci est comprise et appliquée par tous.

Conclusion

La politique qualité des industries pharmaceutiques, du point de vue de la gestion des anomalies, a pour but d'apprécier, dès la détection de l'anomalie, les conséquences potentielles sur le produit. Chaque déviation doit être évaluée afin de définir l'impact potentiel sur le produit.

Avoir un processus structuré et performant d'investigation permet de garantir l'évaluation complète d'un problème en tenant compte de tous les éléments basés sur des faits, des données et des rationnels. Ce processus permet de trouver la ou les causes racines d'une anomalie et de mettre en place, en face de chacune de ces causes racines, les bonnes solutions garantissant l'absence de sa récurrence. Tout ceci afin d'être conforme aux attentes des clients.

La maîtrise des risques qualité, à travers la gestion des anomalies, tient donc une place majeure dans les objectifs des industries pharmaceutiques. La mise en place d'un processus de gestion des anomalies rigoureuse est donc nécessaire afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments mis sur le marché.

Bien que les déviations qualité constituent un facteur limitant de la qualité, elles représentent toutefois un élément indispensable à l'amélioration continue de celle-ci.

Bibliographie

- [1] Bonnes Pratiques de Fabrication - Agence Nationale de Sécurité du Médicament, N°2014/1bis, BO de mars 2014
- [2] Norme NF X 50-120 – AFNOR - Septembre 1987
- [3] La Charte Qualité client-fournisseur- STP PHARMA PRATIQUES – volume n°13- N°3 – mai/juin 2003
- [4] ICH Q8-Q9-Q10 - <http://www.ich.org> (site consulté en septembre 2013)
- [5] ISO 9001 - Systèmes de management de la qualité – Exigences, novembre 2008
- [6] ISO 19011 - Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management - Janvier 2012
- [7] ISO 9004 Décembre 2009 - Gestion des performances durables d'un organisme, Approche de management par la qualité
- [8] ISO 9000 - Systèmes de management de la qualité Principes essentiels et vocabulaire - Décembre 2009
- [9] FD ISO 10005 - Systèmes de management de la qualité Lignes directrices pour les plans qualité - Septembre 2005.
- [10] P. DURIEUX - Evaluation, Qualité, Sécurité - Guide des principaux termes – 1997
- [11] P.TCHORELOFF - Cours Management de la Qualité, La méthode de résolution des problèmes, M2 Management de la Qualité, Faculté de Chatenay-Malabry 2012
- [12] R. BACHELET - Comment animer un Brainstorming, École centrale de Lille, 2008

[13] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, Méthode et Outils des démarches Qualité pour les établissements de santé, ANAES, Paris, 2000

[14] <http://management-qualite.com> (site consulté en septembre 2013)

[15] Module de formation Recherche des Causes Racines, GlaxoSmithKline site Notre-Dame-De-Bondeville, 2012

[16] AM. CHAUVEL - Méthodes et outils pour résoudre un problème. 30 outils pour améliorer la qualité de votre organisation - Paris Dunod - 1996

[17] OSBORN - Applied Imagination: Principles and Procedures of Creative Problem Solving. New York, Charles Scribner's Sons - 1963

[18] A. ARDOUIN, Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Les outils qualité: moteurs de l'amélioration continue au sein de l'Assurance Qualité, Rouen, 2008

[19] F. TARABAH, Cours Management de la Qualité, Le concept de la Qualité, M2 Management de la Qualité, Faculté de Chatenay-Malabry 2012

[20] NF EN 60812 - Techniques d'analyses de la fiabilité du système - Procédure d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDEC) - Août 2006

[21] CFR - Code of Federal Regulations Title 21, US food and drug administration, <http://www.accessdata.fda.gov> (site consulté en septembre 2013)

[22] J. MARGERAND et F. GILLET-GOINARD - Manager la qualité pour la première fois - Conseils pratiques - Diagnostic, plan d'action, certification ISO 9001, Groupe Eyrolles, 2006

[23] J.WEISS –Erreur humaine : Illusions et solutions - 2011

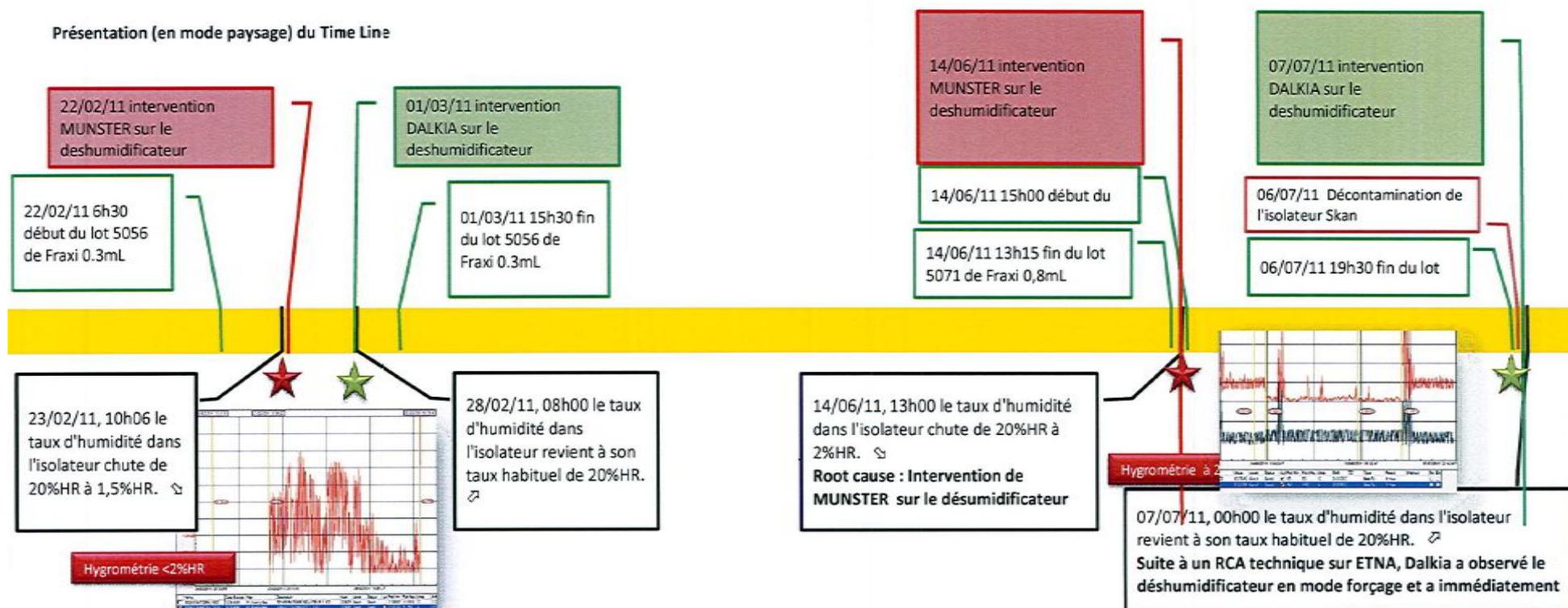
Annexes

Annexe 1 : Exemple de QQQQCPC

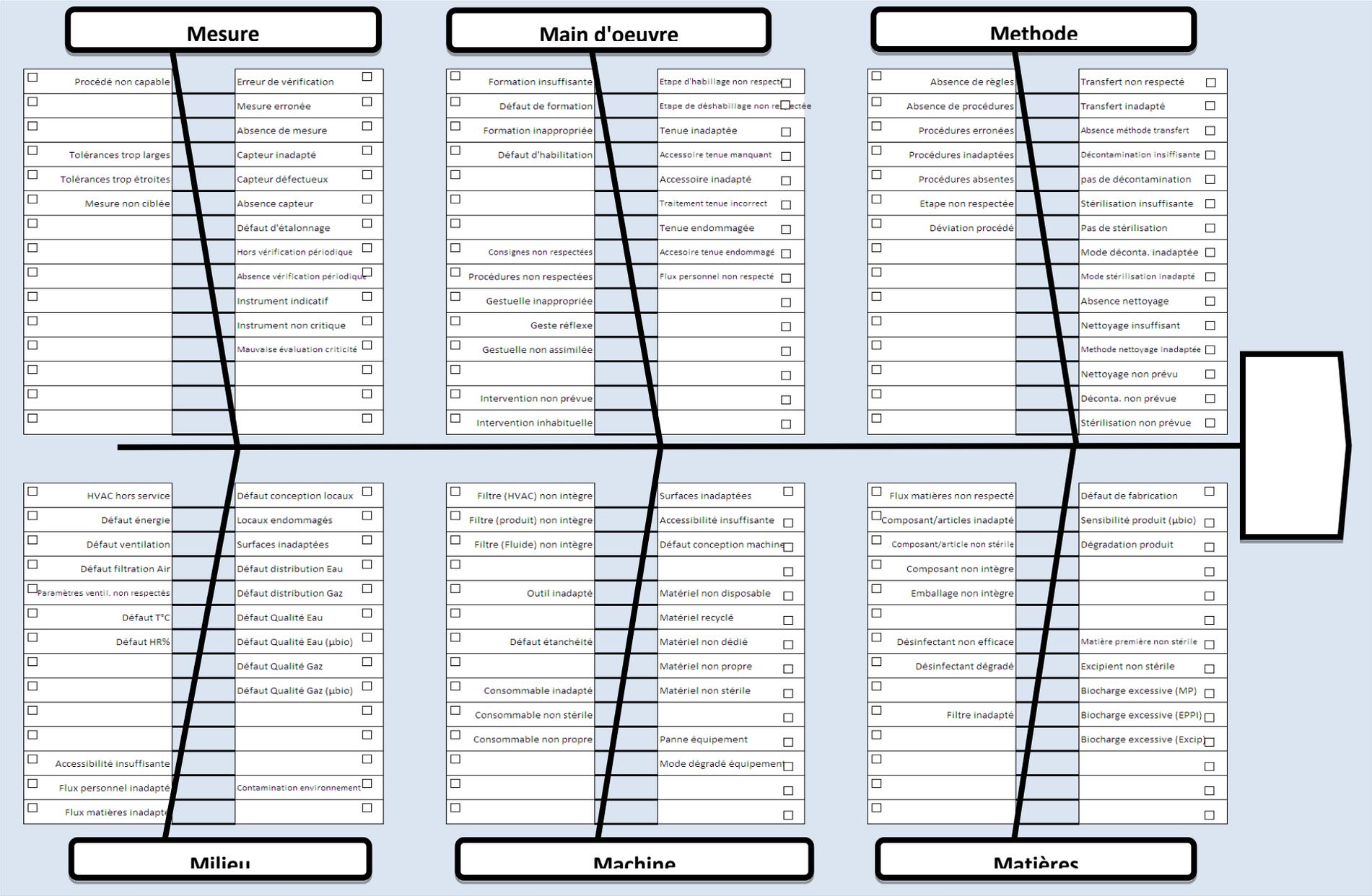
Description du Problème (QQQCPC)		
Quoi	Quel est le problème ? Quel produit ? Quel lot ? Quels composants ? Quel est le défaut ?	Débit de filtration faible (filtration en cuve) observation opérateur qualifiée de "colmatage" filtre Fraxodi lot 0039 Existence de plusieurs Q3 sur problèmes de filtration depuis les lots de validation Nadroparine Calcique (réf. Lot nadro à ajouter + provenance) Process cuves - Taille de lot 500 litres répartis en 4 cuves d'environ 130 litres
Qui	Qui est concerné ? Quelle équipe ? Quelle ligne ? Quel service ? Quel fournisseur/ Client ?	Préparateurs solution (ttes équipes) Bloc seringues / / / /
Où	A quel étape ? Quel secteur ? Quelle ligne ? Quel centre de charge ? Sur quel procédé ?	Filtration de la solution salle 6 vers salle 7A / / / /
Quand	A quel moment ? A quelle date ? A quelle heure ? Depuis quand ? Fréquence ?	Filtration le 05/05/2011 pour le lot 0039 récurrence de dépassement délai de filtration à chaque lot depuis lot Fraxodi 0001 / / /
Comment	Comment il a été détecté ? Par quel moyen ? Quel matériel ? Comment cela se manifeste ?	Observation visuelle par préparateur de solution au cours de la filtration de la 2ème cuve- estimation temps trop long Remplacement du préfiltre KA4NFP1 basée sur temps de remplissage de la cuve de stockage vs masse mesurée / / /
Pourquoi	Pourquoi est-ce un problème ? Quels sont les risques ?	Non concordance avec la documentation de production (BD) indiquant 4 heures max de filtration données de filtration réelles = en accord avec données validées > données de référence BD Manipulation à risque microbiologique
Combien	De défauts, rejets ? Quels coûts ? Combien de temps ?	Dépassement de temps +2 heures / temps BD + perte solution en amont du KA4 Coût d'un filtre KA4NFP1 / / /

Annexe 2 : Exemple de Time Line

Présentation (en mode paysage) du Time Line



Annexe 3 : Exemple de diagramme d'Ishikawa appliqué à l'industrie pharmaceutique



Annexe 4 : Trame vierge de RCA

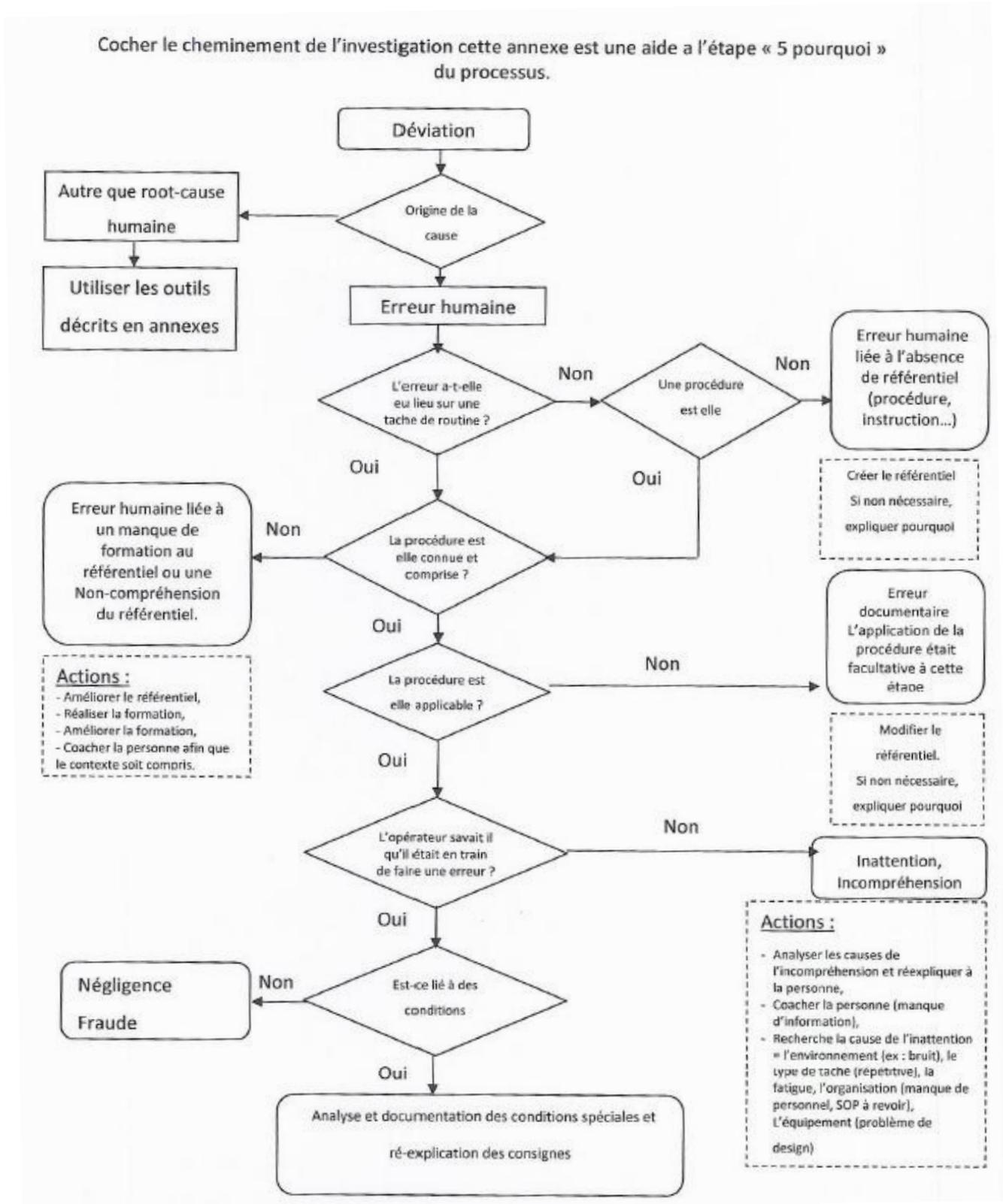
Equipe Investigation		Trame RCA - 6 étapes		Utiliser cette trame pour les déviations mineures ou majeures						
Leader Investigation				Utiliser le fichier Excel pour les déviations majeures récurrentes, reportables et critiques						
1 Enoncé du problème initial / Initial problem statement			3 Redéfinition de la description du problème / Problem Statement Update							
1 QOQOCPC		1 Données requises / Data required		4 Identifications des causes primaires / most likely primary causes						
Quel	Quel est le problème ? Quel produit ? Quel lot ? Quels composants ? Quel est le défaut ?			Mesure	Main d'oeuvre	Methode				
	Qui			Qui est concerné ? Quelle équipe ? Quelle ligne ? Quel fournisseur/Client ?						
Où	A quel étage ? Quel secteur ? Quelle ligne ? Sur quel procédé ?	4 Qu'aurait il dû se passer / What should have happened ?	Que s'est il passé ? / What did happen ?							
	Quand			Milieu	Machine	Matières				
Comment	A quel moment ? A quelle date ? Heure ? Depuis quand ? Fréquence ?			5 Identifications des causes racines / root causes analysis						
	Comment il a été détecté ? Par quel moyen ? Quel matériel ? Comment cela se manifeste ?			Cause	1 ^{er} pourquoi	2 ^{ème} pourquoi	3 ^{ème} pourquoi	4 ^{ème} pourquoi	5 ^{ème} pourquoi	Statut Cause
Pourquoi	Pourquoi est-ce un problème ? Quels sont les risques ?									
	Combien									
		2 Gemba								
3 Analyse des écarts / Gap Analysis			5 Identifications des causes racines / root causes analysis							
Est / Is			N'est pas / Is not							
Justifier le "n'est pas"			Action							
			Mesure							
			Pour Quand							
			Statut							

Annexe 5 : Exemple de 5 Pourquoi

5 Identifications des causes racines / root causes analysis						
Cause	1 ^{er} pourquoi	2 ^{ème} pourquoi	3 ^{ème} pourquoi	4 ^{ème} pourquoi	5 ^{ème} pourquoi	Statut cause racine
Faible débit	Pression poussée faible	Fuite cuve fabrication	Hublot pas étanche	Joint en mauvais état	Pas intégré dans programme maintenance	Cause probable
			Raccord au réseau azote fuyard			Cause probable
	Dimension K/2	Surface de filtration plus faible que KA4	Choix du filtre - Définition du process	Harmonisation avec Fraxiparine		Cause avérée
				Procédure non explicite		Cause non retenue
	Air dans cartouche filtre	Mauvaise purge filtre	Purge à l'horizontale	Défaut de formation		Cause non retenue
				Inattention		Cause non retenue
	Viscosité fraxodi	Nature du produit				Cause non retenue
	Flexible obturé	Obstacle dans flexible		Elément extérieur dans poudre nadroparine		Cause non retenue
	Vanne cuve pas assez ouverte	Obstacle dans vanne	Elément extérieur en solution	Préparation cuve ouverte - Transfert via trou d'homme		Cause non retenue
			Mauvais nettoyage - Encrassement			Cause non retenue
		Vanne défectueuse		Pas de vérification hors AT		Cause non retenue
		Membrane collée				Cause non retenue
		Manipulation (vanne pas assez desserrée)				Cause non retenue
	Event cuve mobile pas assez ouvert	Pas d'indicateur visuel				Cause non retenue
Batchdoc pas à jour	Délai max autorisé non intégré dans la BD	Nouvel délai max pour filtration suite à validation				Cause avérée

Annexe 6 : Diagramme d'Ishikawa appliqué au facteur « Main d'œuvre »

Annexe 7 : Exemple de flow chart utilisable après détection d'une erreur humaine



Vu, le Président du jury,

Virginie FERRE

Vu, le Directeur de thèse,

Olivier GROVEL

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Cormerais Mathieu, Yves, René

Titre de la thèse : Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique

Résumé de la thèse :

La politique qualité des industries pharmaceutiques, du point de vue de la gestion des anomalies, a pour but d'apprécier, dès la détection de l'anomalie, les conséquences potentielles sur le produit.

La recherche systématique de la cause racine doit permettre la mise en place d'outils qualité spécifiques utilisés de manière structurer. Cette structuration a pour but de simplifier et d'organiser la démarche de recherche de la cause racine. Cette recherche doit aboutir à la mise en place de CAPA efficaces.

MOTS CLÉS (*6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé*)

CAUSE RACINE – QUALITE – INDUSTRIE – ANOMALIE – OUTILS - CAPA

JURY

PRÉSIDENT : Mme Virginie FERRE, Professeur de Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mr Olivier GROVEL, Maître de Conférences de
Pharmacognosie Faculté de Pharmacie de Nantes
Mr Yassine HARMOUCHE, Pharmacien
3 rue du Renard, 76000 Rouen

Adresse de l'auteur : 104A rue Annie de Pène 76000 Rouen