



HAL
open science

Les systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique : approche de la conformité basée sur les risques et gestion agile des projets de validation

Thomas Pouvreau

► To cite this version:

Thomas Pouvreau. Les systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique : approche de la conformité basée sur les risques et gestion agile des projets de validation. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01202613

HAL Id: dumas-01202613

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01202613>

Submitted on 21 Sep 2015

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

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

Université Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

N°63

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE



Présentée et soutenue publiquement

Par Thomas POUVREAU

Né le 22/06/1988 à Bordeaux le

10/06/2015 à Bordeaux

**LES SYSTÈMES INFORMATISÉS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :
APPROCHE DE LA CONFORMITÉ BASÉE SUR LES RISQUES
ET GESTION AGILE DES PROJETS DE VALIDATION**

Directeur de thèse

Pierre TCHORELOFF - *Professeur des Universités*

Membres du Jury

Bruno CHAUMET - *Responsable AQ Sanofi*

Jean-Paul BICHET - *Pharmacien*

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
LISTE DES ILLUSTRATIONS	7
LISTE DES ANNEXES	8
INTRODUCTION.....	9
- PREMIÈRE PARTIE –.....	10
EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET NORMATIVES APPLICABLES AUX SYSTÈMES INFORMATISÉS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	10
I. QU'EST-CE QU'UN SYSTÈME INFORMATISÉ ?.....	11
A. <i>La notion de système</i>	<i>11</i>
B. <i>La notion de système informatisé dans l'industrie pharmaceutique</i>	<i>11</i>
II. LES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES	13
A. <i>La Commission européenne.....</i>	<i>13</i>
B. <i>La FDA.....</i>	<i>14</i>
III. LES GUIDES ET RECOMMANDATIONS	15
A. <i>Le PICS.....</i>	<i>15</i>
B. <i>L'ICH.....</i>	<i>15</i>
C. <i>L'ISPE : le forum GAMP.....</i>	<i>16</i>
D. <i>ASTM International.....</i>	<i>17</i>
E. <i>L'EDQM.....</i>	<i>17</i>
IV. LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DE LA VALIDATION	18
A. <i>Un bref historique</i>	<i>18</i>
B. <i>Un enjeu économique</i>	<i>18</i>
C. <i>La cause principale de non-conformité des systèmes informatisés</i>	<i>19</i>
V. CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE.....	22
— DEUXIÈME PARTIE —.....	23
APPROCHE DE LA CONFORMITÉ ET CHOIX D'UNE STRATÉGIE DE VALIDATION BASÉE SUR LES RISQUES	23
I. L'APPROCHE DE LA CONFORMITÉ PAR LES RISQUES	24
A. <i>Le processus général de gestion du risque.....</i>	<i>24</i>
B. <i>L'évaluation initiale du risque.....</i>	<i>25</i>
C. <i>La catégorisation des logiciels et du matériel selon le GAMP</i>	<i>26</i>
D. <i>Comment définir l'étendue de la validation ?.....</i>	<i>28</i>
E. <i>Qu'est-ce que l'analyse de risque fonctionnelle ?.....</i>	<i>29</i>
F. <i>Comment déterminer la fréquence de revue périodique des systèmes ?</i>	<i>31</i>
G. <i>Comment maîtriser le risque lié au fournisseur ?</i>	<i>32</i>
H. <i>Comment maîtriser le risque lié à l'inspection réglementaire ?</i>	<i>33</i>
II. LA DÉFINITION D'UN PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION	34
A. <i>La structure organisationnelle des activités de validation</i>	<i>35</i>
B. <i>L'inventaire des systèmes informatisés</i>	<i>36</i>
C. <i>La planification et la programmation de la validation</i>	<i>36</i>
D. <i>Les rôles clés et les responsabilités dans la validation.....</i>	<i>37</i>
III. LA FORMALISATION D'UNE MÉTHODOLOGIE DE VALIDATION	39
A. <i>Le cycle de vie d'un système informatisé</i>	<i>39</i>
B. <i>Le plan de validation.....</i>	<i>40</i>

C.	<i>La définition des spécifications</i>	41
D.	<i>Les activités de vérification</i>	43
E.	<i>La libération et la mise en production du système</i>	48
F.	<i>Le rapport de validation</i>	48
G.	<i>Exemples de cycles de validation</i>	49
IV.	CONCLUSION DE LA DEUXIÈME PARTIE	51
— TROISIÈME PARTIE —		52
LA GESTION DES PROJETS DE DÉVELOPPEMENT DES SYSTÈMES INFORMATISÉS : SPÉCIFICITÉS ET APPORT DES MÉTHODOLOGIES AGILES		52
I.	QUELLES SONT LES CLÉS DE LA RÉUSSITE D'UN PROJET ?	53
A.	<i>Qu'est-ce qu'un projet ?</i>	53
B.	<i>La spécificité des projets liés aux systèmes informatisés</i>	54
C.	<i>Le projet à l'écoute de l'utilisateur</i>	55
D.	<i>L'engagement de la direction</i>	58
E.	<i>La planification et le suivi : le rôle du chef de projet</i>	58
F.	<i>La maîtrise des changements inhérents aux projets</i>	59
II.	LA GESTION AGILE DE PROJETS	61
A.	<i>Les principes des méthodologies agiles</i>	61
B.	<i>La méthode Scrum</i>	63
C.	<i>La méthode Extreme Programming</i>	64
D.	<i>L'implication des utilisateurs dans les méthodes agiles</i>	65
E.	<i>Le test dans les méthodes agiles</i>	65
F.	<i>Le choix de l'utilisation d'une méthodologie agile</i>	66
G.	<i>Quelle compatibilité avec la réglementation pharmaceutique ?</i>	66
H.	<i>L'expérience des méthodes agiles dans le domaine pharmaceutique</i>	67
III.	EXEMPLE D'UN PROJET DE DÉPLOIEMENT D'UN SYSTÈME INFORMATISÉ	68
A.	<i>Le contexte du projet</i>	68
B.	<i>Description du système et choix du niveau de validation</i>	68
C.	<i>L'agilité dans les projets de déploiement</i>	73
IV.	CONCLUSION DE LA TROISIÈME PARTIE	73
CONCLUSION GÉNÉRALE		74
ANNEXES		75
GLOSSAIRE		82
BIBLIOGRAPHIE		86

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes remerciements,

À Monsieur Pierre TCHORELOFF, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Bordeaux, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je souhaite également vous exprimer ma gratitude pour cette année d'enseignement.

À Monsieur Bruno CHAUMET, responsable Assurance Qualité chez Sanofi à Croissy-Beaubourg, pour avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse. Je souhaite vous exprimer mon respect, et ma reconnaissance pour vos conseils, qui m'ont aidé à évoluer au cours de cette année d'apprentissage.

À Monsieur Jean-Paul BICHET, Pharmacien, pour vos remarques pertinentes et votre implication dans cette thèse.

À mes parents et mes frères et sœurs, pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études.

À Anne, pour toutes ces belles années, passées et à venir.

À mes amis, pour les bons moments passés ensemble.

« Pour examiner la vérité, il est besoin, une fois en sa vie, de mettre toutes choses en doute autant qu'il se peut. »

Descartes

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAMI	<i>Association for the advancement of medical instrumentation</i>
AFITEP	Association francophone de management de projet
AFNOR	Association française de normalisation
AFU	<i>Autorisation for use</i>
AMDEC	Analyse des modes de défaillance de leurs effets et de leur criticité
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASTM	<i>American society for testing and material</i>
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPx	Bonnes pratiques (forme générique, où x correspond à : clinique, distribution, fabrication, laboratoire, etc.)
CAPA	<i>Corrective action preventive action</i>
CAPEX	<i>Capital expenditure</i>
CFR	<i>Code of federal regulations</i>
cGMP	<i>Current good manufacturing practices</i>
EDQM	<i>European directorate for the quality of medicines & healthCare</i>
FAT	<i>Factory acceptance testing</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>
GxP	<i>Good practices</i> (forme générique, où x correspond à : clinique, distribution, fabrication, laboratoire, etc.)
ICH	<i>International conference on harmonisation</i>
ISO	<i>International organization for standardization</i>
IEEE	<i>Institute of electrical and électronique engineers</i>
ISPE	<i>International society for pharmaceutical engineering</i>
GAMP	<i>Good automated manufacturing practices</i>
NA	Non applicable
PDV	Plan directeur de validation
PIC/S	<i>Pharmaceutical inspection co-operation scheme</i>
QC	Qualification de conception
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification de performance
QSR	<i>Quality system regulation</i>
SAT	<i>Site acceptance testing</i>
SCADA	<i>Supervisory control and data acquisition</i>
UAT	<i>User acceptance testing</i>
UPM	<i>User process monitoring</i>
URS	<i>Users requirements specifications</i>
VMP	<i>Validation master plan</i>

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : schématisation des composants d'un système informatisé dans son environnement opérationnel (4).....	12
Figure 2: données d'entrée du GAMP 5 (15).....	17
Figure 3: sujets des notifications liées aux systèmes informatisés émises par la FDA entre 2011 et 2013 (sur un total de 92).....	20
Figure 4: domaines d'activité des entreprises impliquées dans l'étude (sur un total de 66)	21
Figure 5: type de systèmes impliqués dans les notifications liées à la validation (sur un total de 56). 21	
Figure 6: méthode d'évaluation du risque selon les GAMP (15).....	30
Figure 7: exemple de hiérarchisation de la planification des activités de validation	35
Figure 8: exemple de cycle en V appliqué aux systèmes informatisés	40
Figure 9: schématisation des différents niveaux de spécification	41
Figure 10: corrélation entre les terminologies de qualification et les phases projet GAMP 5	44
Figure 11: illustration des tests de <i>black-Box</i> et <i>white-box</i>	46
Figure 12 : cycle de validation d'un produit non configuré	49
Figure 13 : cycle de validation d'un produit configuré.....	50
Figure 14 : cycle de validation d'un produit développé spécifiquement	50
Figure 15: schématisation des trois paramètres qualitatifs d'un projet.....	53
Figure 16: schématisation des besoins implicites de l'utilisateur	56
Figure 17: schématisation du rapport coût/changement dans un projet.....	60
Figure 18: adoption des méthodologies agiles dans les entreprises - Répartition géographique et axes d'amélioration (33).....	62
Figure 19: modélisation de la méthode <i>Scrum</i> (Copyright ©1998-2014 Mountain Goat Software)....	63
Figure 20: schématisation de la solution ASUR.....	69
Figure 21: choix du niveau de validation.....	69
Figure 22: stratégie de test du système ASUR	71
Figure 23: exemple d'optimisation de la documentation de validation pour un projet de déploiement	72

Tableaux

Tableau 1: exemple de niveau de validation selon l'impact BPx et la complexité du système informatisé	28
Tableau 2 : exemple de détermination de la fréquence de revue périodique (où X est en années)....	32
Tableau 3: exemple d'une matrice de traçabilité des exigences	43
Tableau 4: exemple de choix d'une stratégie de test des fonctionnalités basée sur la classification du risque.....	47
Tableau 5: facteurs de retard d'un projet (étude du <i>Standish Group</i>).....	54

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : annexe 11 des BPF européennes (chapitres <i>Principe et Généralités</i>).....	75
Annexe 2 : annexe 11 des BPF européennes (chapitre <i>Phase du projet</i>).....	76
Annexe 3 : exemple du choix du niveau de validation et des livrables associés.....	77
Annexe 4 : exemple de détermination du niveau de stabilité d'un système.....	78
Annexe 5 : exemple de tableau d' <i>inspection readiness</i> basé sur les exigences de l'annexe 11	79
Annexe 6 : stratégie de validation du système ASUR.....	80
Annexe 7 : extrait de l'analyse de risque fonctionnelle du système ASUR	81

INTRODUCTION

L'avènement de l'ère numérique a bouleversé les enjeux de l'industrie, et les systèmes informatisés sont aujourd'hui au centre de tous nos processus d'activité. Dans un contexte économique difficile, les industriels du médicament ont su rapidement tirer profit de ces nouveaux outils afin de gagner davantage en compétitivité.

Par leur impact direct sur la santé des patients, les systèmes informatisés utilisés dans notre domaine doivent nécessairement répondre à des critères qualitatifs rigoureux. Les autorités réglementaires en ont rapidement pris conscience, et l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui l'un des secteurs industriels les plus réglementés en matière d'informatisation. En réponse à ses exigences, la gestion des systèmes informatisés doit donc faire partie intégrante du système qualité d'une entreprise pharmaceutique, et soulève plusieurs problématiques :

- Qu'attendent réellement les autorités réglementaires des industriels quant à la conformité des systèmes informatisés ?
- Comment mettre à profit les connaissances scientifiques, notamment en matière de gestion du risque, pour répondre de façon pertinente à ces exigences ?
- Dans un tel contexte réglementaire, comment faire preuve de réactivité dans la mise en place de nouveaux projets, afin de tirer profit des évolutions technologiques ?

Afin de répondre à ces questions, cette thèse commencera donc par une brève analyse des exigences réglementaires et normatives liées à l'utilisation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique, pour ensuite démontrer la pertinence d'une stratégie de validation basée sur la maîtrise du risque qualité. Elle s'intéressera enfin à l'optimisation de l'organisation des projets de mise en place de ces systèmes, notamment par l'apport des principes des méthodologies *agiles*, afin de répondre à la nécessité d'une flexibilité des entreprises. Cette dernière partie sera illustrée par un exemple de déploiement et de validation d'un système informatisé sur un site industriel pharmaceutique.

- PREMIÈRE PARTIE -

**EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES ET NORMATIVES
APPLICABLES AUX SYSTÈMES INFORMATISÉS
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

I. QU'EST-CE QU'UN SYSTÈME INFORMATISÉ ?

A. La notion de système

Un système est défini comme un « ensemble d'éléments considérés dans leurs relations à l'intérieur d'un tout fonctionnant de manière unitaire » (1). La notion d'*ensemble* signifie qu'il existe un intérieur et un extérieur au système, autrement dit, un système représente une unité identifiable et évoluant dans un environnement. La notion de *relation* implique une interaction entre les éléments du système. Un système est donc le siège d'échange et de relations plus ou moins complexe entre différents éléments.

Une illustration parfaite de cette définition est le système naturel, qui peut être au niveau moléculaire ou cellulaire, ou même au niveau d'un écosystème. Un système naturel est typiquement un ensemble d'éléments fonctionnant en interaction et en équilibre, dans un but défini.

Dans tous les cas, qu'il soit naturel, mécanique ou informatique, un système suit une logique d'organisation, d'une complexité variable.

B. La notion de système informatisé dans l'industrie pharmaceutique

Le mot *informatique* apparaît en 1962 de la fusion d'*information* et d'*automatique*. Le terme est défini comme la « science du traitement automatique et rationnel de l'information » (1). D'après la notion de système vu précédemment, un système informatique serait donc *a priori* un système avec une fonctionnalité spécifique possédant au moins un sous-ensemble informatique chargé du traitement de l'information.

La complexité des systèmes informatiques est variable selon la taille et la fonction de ceux-ci, mais ils se caractérisent toujours par l'association d'une partie matérielle (*hardware*) et d'une partie logicielle (*software*). Le matériel est « l'ensemble des éléments physiques employé pour le traitement de l'information (dispositifs d'entrée-sortie, organes de liaison, mémoires, circuits de traitement) » (1) en opposition au logiciel, qui est « l'ensemble des programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatif au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données » (1).

L'**annexe 11** des BPF définit le système informatisé comme comprenant un « ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités ». (2) Les BPF considèrent donc un système informatisé comme un système informatique. Son environnement, notamment

l'infrastructure informatique, est donc traité indépendamment. Malgré cela, « lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit » (2), il convient donc de considérer l'ensemble du processus informatisé.

La définition apportée par la **FDA** est plus large : « comprend les matériels, les logiciels, les équipements périphériques, le personnel et la documentation » (3). Celle-ci est schématisée dans le guide du PIC/S « *Good practices for computerised systems in regulated GXP environments* » par la figure suivante :

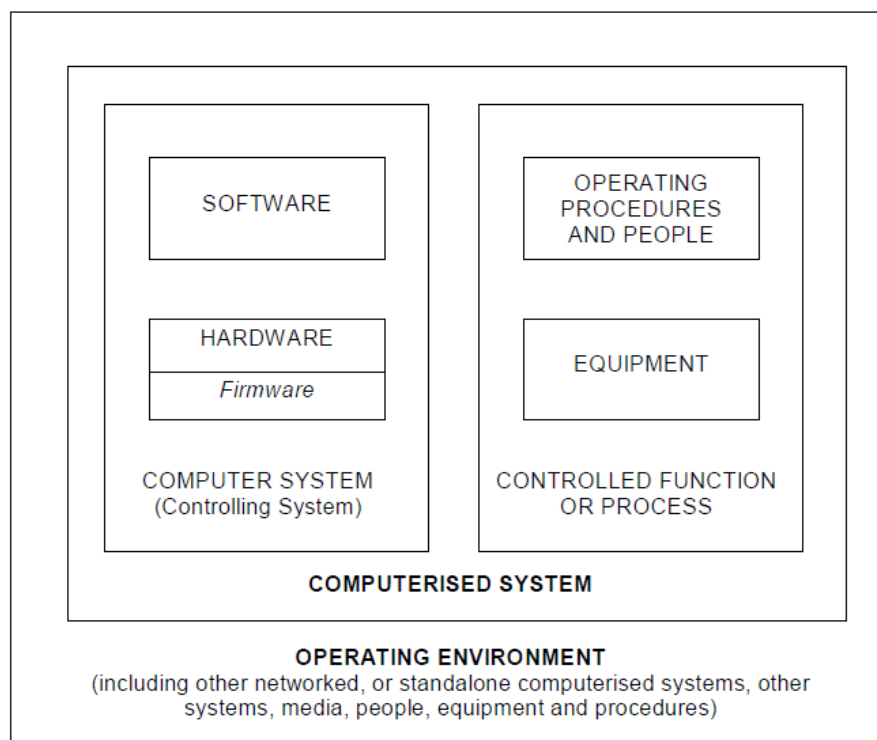


Figure 1 : schématisation des composants d'un système informatisé dans son environnement opérationnel (4)

Il est donc acquis qu'un système informatisé ne se limite pas au système informatique, mais qu'il englobe également la fonction ou le processus contrôlé. On peut donc résumer le système informatisé comme la **somme d'un système informatique et du processus contrôlé par celui-ci**.

Cette définition permet de tenir compte des composants logiciels et matériels, mais également des procédures et du personnel associés à la fonction, et éventuellement l'équipement contrôlé. Une large gamme de systèmes est ainsi comprise dans ce terme : système d'information spécifique (par exemple les systèmes de gestion des données de laboratoire), équipements informatisés (par exemple les équipements automatisés de production), systèmes d'exploitation, SCADA, etc.

II. LES EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES

La prise en compte dans la réglementation pharmaceutique des risques liés à l'utilisation de systèmes informatisés a été progressive. Les premières réflexions sur le sujet ont été menées aux États-Unis au début des années 1980, rapidement suivi par les pays européens. Depuis 2011, avec la modification de l'annexe 11 des bonnes pratiques de fabrication européennes, la tendance est à l'harmonisation des exigences.

A. La Commission européenne

En 1992, la première version des BPF européennes, qui prend alors l'ascendant sur le référentiel français, inclut déjà une annexe spécifique aux systèmes informatisés. Cette **annexe 11**¹ est totalement revue en 2011 et s'articule désormais autour du cycle de vie des systèmes, en intégrant une approche basée sur la gestion du risque qualité, comme définie dans l'ICH Q9 (2). La nouvelle structure du document décrit donc des exigences applicables à la *phase projet* ou à la *phase opérationnelle*, incluant notamment :

- La gestion rationnelle du **risque** à tous les niveaux ;
- La maîtrise du **cycle de vie** des systèmes, de la phase d'initiation à la mise hors service ;
- La prise en compte des **fournisseurs** de services dans la maîtrise de la conformité ;
- Le principe d'une **stratégie de validation** basée sur les étapes de spécification ;
- La fiabilité des **processus de soutien** au cycle de vie des systèmes, tels que la maîtrise des changements, la traçabilité des modifications, la gestion des incidents, la gestion de l'archivage, etc. ;
- Les notions d'**évaluation périodique** des systèmes et de plan de continuité ;
- La gestion des signatures et des **enregistrements électroniques** ;
- La notion de **qualification des infrastructures** informatiques.

Dans les **autres domaines réglementaires**, les exigences sont généralement plus concises, mais n'en sont pas moins restrictives. Ainsi, les *bonnes pratiques de distribution*, dans le chapitre 3.3.1 et 3.3.2 dédié aux systèmes informatisés et à la validation, apportent la notion d'« approche documentée du risque ». On retrouve également au chapitre 3.2 concernant les locaux, la notion de gestion du stock par des systèmes électroniques offrant « le même niveau de sécurité et (...) validés » (5).

¹ Disponible en annexe 1 et 2

B. La FDA

La *Food and drug administration* est l'agence du ministère de la santé américain, responsable de la protection des consommateurs des produits de santé et des produits alimentaires. Elle assure depuis 1962 les fonctions de réglementation de la production des médicaments et des produits de santé (6) via la publication de Bonnes Pratiques de Fabrication, les *current good manufacturing practices* (cGMP), dans la partie 211 du code des règlements fédéraux. Le **21 CFR part 211** énumère plus particulièrement, dans le paragraphe 68 *Automatic, mechanical, and electronic equipment*, les principes de base liés à l'utilisation des systèmes informatisés pour la production de médicaments (7).

En 1983, l'agence publie un guide pour l'inspection des systèmes informatisés utilisés dans le domaine pharmaceutique, qui est alors la première publication spécifique à leur utilisation dans l'industrie pharmaceutique. En rassemblant l'ensemble des dispositions présentes dans les cGMP et applicables à la technologie de l'information, ce texte propose des exemples d'interprétation et guide les inspecteurs pour l'évaluation de la conformité des systèmes informatisés (8).

La gestion informatisée des données amène le problème de la conformité des enregistrements électroniques. En 1997, l'agence publie le **21 CFR Part 11** dans le code fédéral, qui détermine alors comment doivent être gérées les données électroniques et fixe les critères d'utilisation des signatures électroniques. L'objectif de ce texte est de définir les exigences de fiabilité et d'intégrité de ces données, et de déterminer les principes de leur équivalence avec enregistrements papier ou les signatures manuscrites (9).

La préoccupation du passage à l'an 2000 et les difficultés d'adaptation des systèmes existants ont rendu difficile l'application de cette nouvelle réglementation par les laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, en 2001, la FDA émet vingt-quatre lettres d'avertissement liées à l'utilisation des systèmes informatisés (contre onze en 2000), dont plus de la moitié concerne le processus de validation (10). Afin de faciliter l'interprétation de la réglementation, la FDA publie en 2003 un guide à l'application du **21 CFR part 11** dans l'industrie pharmaceutique (11).

Dans le domaine des dispositifs médicaux, le **21 CFR part 820 Quality system regulation (QRS)** décrit également les exigences liées à l'utilisation de systèmes informatisés impliqués dans les processus de production, mais ajoute la problématique des systèmes inclus dans les dispositifs médicaux. Ceux-ci doivent en effet répondre aux mêmes critères de fiabilité, car leur utilisation est directement liée à la sécurité des patients (12). Comme aide à l'application de ce texte, l'agence a publié en parallèle *General principles of software validation*, guide à la validation logicielle qui décrit

les principes de développement et de validation des systèmes informatisés utilisés dans ce domaine (13).

III. LES GUIDES ET RECOMMANDATIONS

Il est parfois difficile pour une entreprise d'interpréter correctement des exigences réglementaires générales, par rapport aux spécificités de son domaine d'activité. Parallèlement aux instances de régulation, de nombreux groupes de travail ou organisations institutionnelles ont activement travaillé à la publication de guides ou de publications, afin d'appliquer ou d'anticiper les exigences réglementaires. Ces organismes sont généralement composés d'acteurs de l'industrie de la santé, et apportent donc des réponses pertinentes à la réglementation.

A. Le PICS

Le PICS est le *Pharmaceutical inspection cooperation scheme*. Fondée en 1970 dans le cadre de l'*Association européenne de libre échange* (AELE) par les 10 pays membres, cette convention a pour but d'harmoniser les pratiques d'inspection, de former des inspecteurs et de mettre en place une reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection entre les communautés internationales. Avec aujourd'hui 46 autorités compétentes en son sein (dont l'ANSM, la FDA et l'OMS) (14), cette organisation permet d'éviter les redondances d'actions dans le domaine de l'inspection, par une mise en commun des connaissances.

En 2004, le PICS publie le guide des *bonnes pratiques d'utilisation des systèmes informatisés dans les environnements GxP*. Ce document est un support de formation aux inspecteurs et aux inspections dans le domaine des systèmes informatisés et fournit une liste des points critiques et des aspects à prendre en compte lors d'une inspection. Il reste aujourd'hui une référence dans le domaine, et permet aux entreprises d'identifier précisément les attentes des autorités réglementaires.

B. L'ICH

La *Conférence internationale pour l'harmonisation* (ICH), fondée en 1990 par le Japon, l'Europe et les États-Unis, permet d'harmoniser les exigences réglementaires et techniques entre les

nations, et d'accélérer la mise à disposition de médicaments innovants, en facilitant leur enregistrement.

Le guide pour l'industrie *ICH Q10*, publié en 2009, propose un modèle de système qualité applicable à l'industrie pharmaceutique. Il reprend notamment les principes énoncés dans le guide *ICH Q9* sur la gestion des risques, qui sera intégralement adopté par les autorités réglementaires et intégrés aux BPF. Cette approche de maîtrise de la qualité basée sur la gestion des risques se retrouve maintenant à tous les niveaux de la gestion des systèmes informatisés.

C. L'ISPE : le forum GAMP

Le forum GAMP a été créé en 1991 par l'*International society for pharmaceutical engineering* (IPSE), qui regroupe des experts de l'industrie et se propose de répondre aux exigences des autorités réglementaires, notamment par la publication de guides. La première version du guide dédié aux systèmes informatisés était à destination des fournisseurs de systèmes automatisés à l'usage de l'industrie pharmaceutique. Publié en 1994, ce guide prenait en compte les exigences réglementaires américaines et européennes et proposait des solutions communes pour leur application, en utilisant des standards reconnus.

Les versions suivantes intègrent le rôle des utilisateurs des systèmes, à savoir les industries pharmaceutiques, et proposent une approche de la conformité des systèmes informatisés basée sur les risques. Ce guide se base également sur la maîtrise du cycle de vie des systèmes, avec une forte implication des fournisseurs, et propose une stratégie de validation adaptable à toutes les tailles d'entreprise. Au fur et à mesure des mises à jour, ce guide est devenu une référence internationale pour la conformité des systèmes informatisés. Depuis 2008, la version en vigueur est la version cinq. En prenant en compte diverses données d'entrée (figure 2), il est applicable à toutes les activités réglementées du médicament et des dispositifs médicaux (environnement BPx).

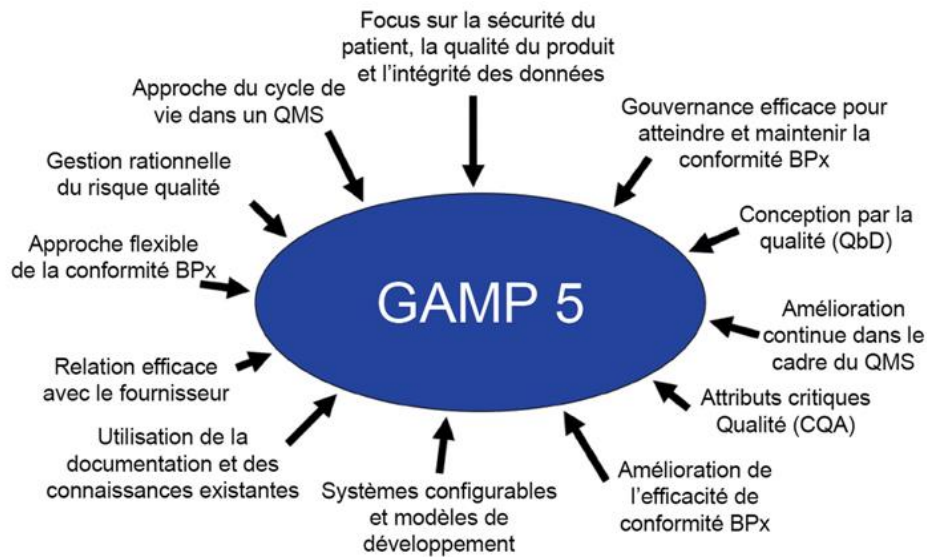


Figure 2: données d'entrée du GAMP 5 (15)

D. ASTM International

L'*American society for testing and material (ASTM)* est un organisme de normalisation formé d'ingénieurs spécialisés dans les essais. Il publie en 2007 le guide *Specification, design, and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing systems and equipment*. Ce texte de cinq pages décrit une approche basée sur les risques et la connaissance scientifique pour la spécification, le développement et la vérification des systèmes informatisés ayant un impact potentiel sur la qualité des produits et sur la sécurité des patients. Dans un objectif d'optimisation de l'implémentation de la réglementation, ce document se focalise sur le cycle de vie des systèmes informatisés, en insistant sur l'adéquation des activités de *vérification* aux activités de conception, approche reprise et développée par le *GAMP 5* (16).

E. L'EDQM

L'*European directorate for the quality of medicines & healthCare (EDQM)* fait partie du conseil de l'Europe. Cet organisme est principalement en charge de la rédaction d'une pharmacopée commune européenne, mais est également à l'origine de publications sur des problématiques générales d'assurance qualité. En 2009 il publie *Validation of computerised systems*, guide général à la validation des systèmes informatisés, qui reprend les notions fondamentales d'approche cycle de vie, de gestion du risque ou de catégorie de systèmes informatisés.

En se basant sur les principes du GAMP, ce guide propose différents niveaux de validation selon le type de système (LIMS, base de données, etc.), ou son origine (commerciale ou développé spécifiquement). Il est un excellent exemple de mise en application des principes du *GAMP 5*.

IV. LE CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DE LA VALIDATION

A. Un bref historique

Le concept de validation est apparu dans le domaine pharmaceutique en 1970 lorsque la FDA décide de l'appliquer aux procédés de fabrication de médicaments stériles (17). Les activités de validation se sont ensuite étendues aux activités supports de la production, au contrôle de l'environnement, à la production d'eau stérile et aux procédés de désinfection.

Entre 1985 et 1987, une machine de radiothérapie appelée *Therac -25* entraîne une overdose massive de radiation à 6 patients, avec trois décès directs. Une enquête poussée est alors menée par des inspecteurs de la FDA et le fournisseur. Les conclusions accablantes ne révèlent pas seulement un dysfonctionnement du logiciel, mais des problèmes de communication entre les composants logiciel et matériel, attribuables notamment au changement de version du logiciel (18). Il y a presque trente ans, la nécessité d'une validation basée sur l'ensemble du système et la problématique de maîtrise des changements sont alors déjà d'actualité.

Aujourd'hui applicable aux systèmes informatisés, la validation est définie comme un « programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés » (2). Dans un environnement pharmaceutique, ces critères d'acceptation seront directement liés à la sécurité du patient, la qualité du produit et l'intégrité des données, en réponse aux exigences réglementaires de chaque domaine d'utilisation des systèmes informatisés.

B. Un enjeu économique

La conformité à la réglementation en matière de validation participe directement à la satisfaction générale des autorités et donc au développement global d'une entreprise. L'enjeu économique direct est également clair : un système validé est un système fiable, qui répond aux besoins de l'utilisateur, il participera donc directement à la robustesse du processus métier sur lequel

il intervient. Ce qui est moins évident c'est l'intérêt d'une validation basée sur la totalité cycle de vie d'un système, de l'initiation des besoins des utilisateurs à la mise en production. En pratique, une stratégie de validation bien pensée et adaptée aux phases de développement permet de :

- Parfaitement connaître le système avant son exploitation ;
- Optimiser sa productivité et son rendement ;
- Optimiser le processus métier servi par le système ;
- Identifier ses faiblesses afin de prendre les mesures correctives et préventives nécessaires, avant que les problèmes ne surviennent ;
- Faciliter l'appropriation du système par les utilisateurs finaux ;
- Diminuer les coûts dus aux erreurs de conception ;
- Réduire les coûts de maintenance ;
- Etc.

Le processus d'implémentation des exigences réglementaires en matière de validation peut donc se révéler rentable et amener un certain niveau de valeur ajoutée à l'entreprise.

C. La cause principale de non-conformité des systèmes informatisés

Comme suite à une inspection réglementaire, la FDA peut émettre des observations dans un formulaire, le *483 form*. L'entreprise inspectée doit alors fournir une réponse à ces observations, par la mise en place d'actions correctives, dans un délai limité. Si la FDA considère que les réponses ne sont pas adaptées, elle émet alors une lettre d'avertissement, ou *warning letter*. D'après la FDA, ce type de lettre identifie :

« (...) the violation, such as poor manufacturing practices, problems with claims for what a product can do, or incorrect directions for use. The letter also makes clear that the company must correct the problem and provides directions and a time frame for the company to inform FDA of its plans for correction. FDA then checks to ensure that the company's corrections are adequate. » (19)

Ces lettres d'avertissement sont de trois types et couvrent plusieurs domaines d'activité. Elles peuvent être générales (industrie du médicament, des dispositifs médicaux, de l'agroalimentaire, etc.), spécifiques aux activités de commercialisation et de publicité des médicaments, ou spécifiques à l'industrie du tabac (19). Les sujets abordés dans les lettres d'avertissement générales sont larges, et dans le domaine pharmaceutique, elles couvrent toutes les activités réglementées du cycle de vie des médicaments ou des dispositifs médicaux. Dans un souci

de transparence, les données liées à l'émission de ces lettres d'avertissement sont directement disponibles sur le site internet de la FDA.

En 2007, une société de conseil, *Business Edge Solutions*, a mené une étude sur les lettres émises entre 2000 et 2006, en relation avec la conformité des systèmes informatisés dans le domaine pharmaceutique. Cette étude décrit 139 citations associées à 61 lettres d'avertissement émises par la FDA et fait ressortir les principales causes de non-conformité des systèmes. Plus de la moitié des citations (53 %) sont liées aux activités de validation (10). Sur les 139 citations émises par la FDA, 72 concernaient les activités de fabrication du médicament (cGMP), avec une violation des GMP, et 62 concernaient le domaine des dispositifs médicaux (QSR) (10).

Afin d'observer l'évolution de cette problématique, une simple analyse des lettres d'avertissement émis par la FDA entre 2011 et 2013, montre les proportions suivantes :

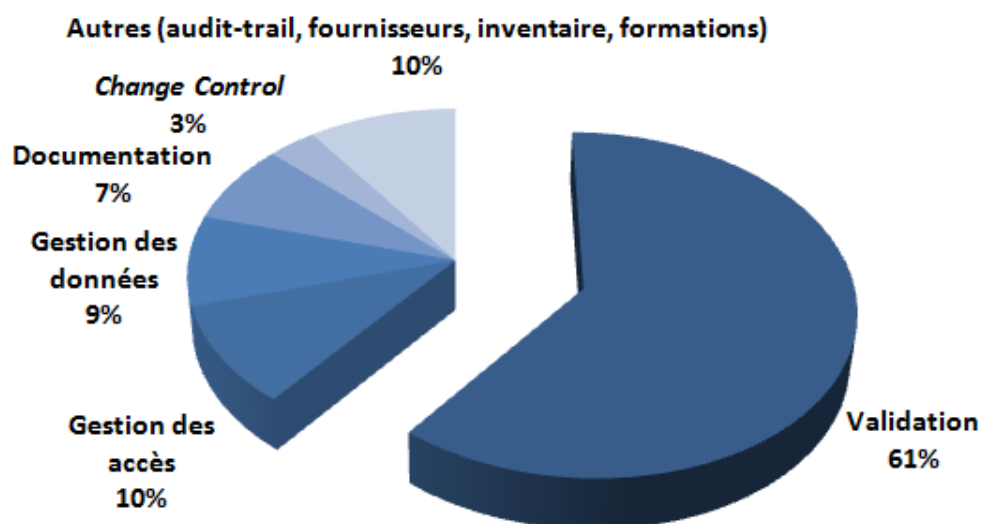


Figure 3: sujets des notifications liées aux systèmes informatisés émises par la FDA entre 2011 et 2013 (sur un total de 92)

Sur un total de 66 *warning letters* liées à la conformité des systèmes informatisés, 92 citations couvrent des sujets divers. On remarque tout d'abord que 61 % concernent une non-conformité liée aux activités de validation, la proportion se rapproche donc de celle observée entre 2000 et 2006. La proportion des autres sujets de notification est également restée stable.

Mais ce qui change fondamentalement, c'est la proportion de *warning letters* émises dans le cadre d'inspections d'entreprises des dispositifs médicaux (soumises au QSR), qui concerne cette fois-ci 60 % du total :

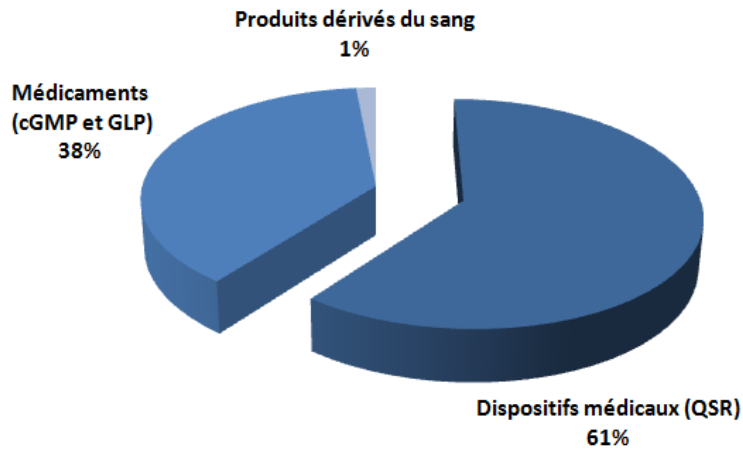


Figure 4: domaines d'activité des entreprises impliquées dans l'étude (sur un total de 66)

De plus, si l'on s'intéresse uniquement aux notifications en rapport avec les activités de validation, on remarque que 32 % concernent les dispositifs médicaux informatisés :

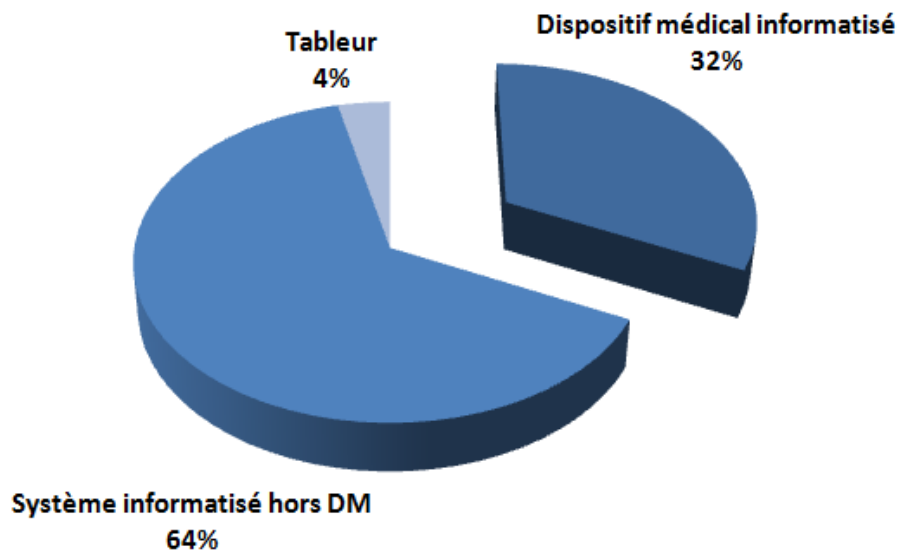


Figure 5: type de systèmes impliqués dans les notifications liées à la validation (sur un total de 56)

Les problématiques de non-conformité dans la validation des systèmes informatisés se sont donc étendues au développement des dispositifs médicaux informatisés, dont la défaillance peut avoir une action directe sur la santé des patients. Il est donc nécessaire d'adopter une stratégie de validation basée sur la maîtrise du risque qualité et en corrélation avec les spécificités de développement de chaque système.

V. CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE

L'environnement réglementaire et normatif des systèmes informatisés est vaste et en constante évolution. Par une harmonisation des pratiques et une mise en commun des connaissances, grâce notamment aux organismes institutionnels, il en ressort aujourd'hui plusieurs points critiques à envisager dans la mise en place d'une stratégie de validation par une industrie pharmaceutique, quel que soit le domaine d'application :

- Intégration de la logique de **gestion du risque qualité** ICH Q9 dans la maîtrise des systèmes informatisés ;
- Prise en compte du **cycle de vie notamment** dans les activités de validation ;
- Implication des **fournisseurs** dans la conformité des systèmes ;
- Importance de la **gestion des projets** liés à la mise en place des systèmes informatisés, permettant une adéquation des phases de conception et de vérification ;
- Maîtrise des **processus supports** : gestion des changements, gestion des données électroniques, gestion des incidents, gestion de l'archivage.

C'est à ces points que nous allons tenter de répondre dans la deuxième partie, par la mise en place d'une stratégie de conformité basée sur la maîtrise du risque qualité et la formalisation d'une stratégie de validation basée sur le cycle de vie des systèmes informatisés.

— DEUXIÈME PARTIE —

**APPROCHE DE LA CONFORMITÉ ET CHOIX D'UNE
STRATÉGIE DE VALIDATION BASÉE SUR LES
RISQUES**

I. L'APPROCHE DE LA CONFORMITÉ PAR LES RISQUES

La mise en place d'un projet de validation est un processus lourd, quelle que soit la taille du projet ou du système à valider. Pour répondre aux exigences réglementaires en matière de validation, il convient donc d'établir une stratégie basée sur une démarche de gestion du risque, en identifiant les systèmes, puis les fonctionnalités qui doivent être testés. Le principe est de concentrer l'effort de validation sur l'unité critique (système, fonctionnalité, composant, etc.), permettant ainsi d'assurer « la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit » (2).

A. Le processus général de gestion du risque

Le risque est défini comme l'« effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs » (20) ou plus précisément comme la « combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce même dommage » (2).

La notion de gestion du risque est prise en compte dans les industries depuis de nombreuses années, mais n'a été formalisée dans la réglementation pharmaceutique qu'en 2006 au travers de l'*ICH Q9*, maintenant intégré aux BPF (2). Dans tous les cas, quelles que soient les spécificités de son domaine d'application, la gestion du risque qualité pour les produits pharmaceutiques doit se focaliser en priorité sur la **protection du patient**. On retrouve également deux principes fondamentaux à toute démarche de gestion du risque :

- Elle doit reposer sur des **connaissances scientifiques** (démarche effectuée par des experts dans le domaine concerné) ;
- Le degré d'effort du processus doit être **proportionnel** au niveau de risque considéré.

Ce processus de gestion du risque passe tout d'abord par une **appréciation du risque** (quel événement est lié au risque ? Quelle est la probabilité que cet événement apparaisse ? Quelles seraient les conséquences de cet événement ?), puis une **maîtrise du risque** (quels moyens mettre en œuvre pour supprimer ou diminuer ce risque ? Le niveau de risque est-il acceptable ?) et enfin une **revue du risque** (prise en compte de l'expérience et de la maturité du processus en question).

B. L'évaluation initiale du risque

Afin de déterminer un éventuel besoin de validation, il est nécessaire d'effectuer une évaluation initiale des risques, liée à l'utilisation du système dans un environnement BPx. Les trois aspects à prendre en compte lors de cette évaluation sont « la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit » (2).

Outre le fait de répondre aux exigences réglementaires, cette évaluation du risque BPx est **nécessaire à tous les niveaux du cycle de vie**. Au début de la phase projet, la classification permet d'adapter le développement et la stratégie de validation associée au système et pour les systèmes opérationnels, elle permet de déterminer les éventuels besoins de validation rétrospective. Cette classification interviendra également dans le dimensionnement et la priorisation de la validation périodique des systèmes informatisés.

À l'initiation d'un projet, l'évaluation de la criticité peut être menée par le futur utilisateur du système, en confrontant les besoins initiaux aux exigences réglementaires. On peut par exemple soumettre à l'utilisateur des questions fermées du type :

- Est-ce que le système est utilisé pour gérer ou superviser la qualité des produits ?
- Est-ce que le système est utilisé pour gérer des résultats d'essais ou des données cliniques ?
- Est-ce que l'application ou le système affecte le processus d'enregistrement d'un produit ?
- Est-ce que les données provenant du système seront utilisées dans le cadre d'un processus de libération d'un produit ?
- Est-ce que le système gère l'identification des matières, des produits, des échantillons ou des articles de conditionnement ?
- Est-ce que le système gère ou contrôle des informations concernant des statuts de stock, localisation ou durée de conservation ?
- Etc.

Dans tous les cas, l'évaluation de la criticité BPx doit reposer sur une connaissance du processus métier, et doit couvrir toutes les fonctionnalités potentielles du système en question. Selon l'impact direct ou indirect sur tous ces aspects BPx, il est alors possible de classer les systèmes selon leur niveau de risque, par exemple :

- **Critique** : violation **directe** des BPx **avec** un impact direct sur la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit ;

- **Majeur** : violation **directe** des BPx **sans** un impact direct sur la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit ;
- **Mineur** : violation **indirecte** des BPx **sans** un impact direct sur la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit

Cette classification peut alors permettre de déterminer une stratégie de mise en conformité par la validation ou la modification des systèmes, avec une priorisation selon leur criticité. Elle va également permettre d'adapter la taille du projet lors de la mise en place d'un nouveau système, d'orienter les axes de développement et le plan de validation sur les fonctionnalités critiques.

C. La catégorisation des logiciels et du matériel selon le GAMP

En plus du risque réglementaire, le GAMP 5 propose de classifier les logiciels et le matériel selon leur complexité. En effet, le risque de défaillance augmente avec la spécificité du matériel ou du logiciel. Cette augmentation du risque est due à la combinaison de la complexité du système et au manque d'expérience de l'utilisateur.

La **partie logiciel** d'un système informatisé est souvent la plus complexe, il convient donc d'apporter un soin particulier à sa catégorisation. Selon leur spécificité, les logiciels peuvent être séparés en quatre grands groupes :

- **Catégorie 1 : logiciels d'infrastructure**

Les éléments d'infrastructure comprennent les logiciels *en couche* et les logiciels support. Les logiciels *en couche* sont typiquement les logiciels d'exploitation (Linux, Windows®), les bases de données, les langages de programmation ou les tableurs. Ces logiciels sont indirectement mis à l'épreuve au moment des tests des applications reposant sur ces éléments d'infrastructure. On retrouve également dans cette catégorie les logiciels supports tels que les antivirus ou les logiciels de sécurité. Ces outils sont généralement très fiables, mais ils doivent néanmoins être contrôlés.

- **Catégorie 2 : na**

Cette catégorie comprenait initialement les microprogrammes ou logiciels embarqués (*firmware*), mais leur complexité est aujourd'hui telle que le GAMP 5 considère qu'il n'y a plus de raison de les traiter de façon séparée. Selon leur nature, ils peuvent donc appartenir aux quatre autres catégories.

- **Catégorie 3 : logiciels non configurés**

Ce sont des produits disponibles en l'état et commercialisés dans un but opérationnel direct. Ces *progiciels* ne peuvent pas être configurés spécifiquement, et répondent directement aux besoins des utilisateurs.

- **Catégorie 4 : logiciels configurés**

Ces systèmes possèdent souvent plusieurs couches logicielles et différents modules, et sont entièrement configurables pour s'adapter aux besoins propres de l'utilisateur. Selon leur degré de maturité, ils peuvent être considérés comme appartenant à la catégorie 5.

- **Catégorie 5 : logiciels personnalisés**

Ce type de logiciels est celui ayant un risque d'utilisation en environnement réglementé le plus élevé. En effet, aucune donnée concernant sa fiabilité et aucune information sur l'expérience d'utilisation ne sont disponibles. En considérant le niveau de risque BPx, les caractéristiques du fournisseur, leur taille et leur complexité, la stratégie de validation sera basée sur tout le cycle de vie de ces logiciels. Ces applications sont typiquement des solutions développées spécifiquement ou des *macros* (logiciels utilisant des tableurs).

Du fait de sa complexité généralement moindre, le **matériel** peut être classé en deux grandes catégories.

- La **catégorie 1** concerne les composants matériels standards : cette catégorie regroupe la majorité des matériels. Ce type de matériel est commercialisé pour une utilisation opérationnelle directe et il est peu (ou pas) configurable ;
- La **catégorie 2** concerne les composants matériels personnalisés (ou sur mesure) : ce type de matériel est fourni sur la base d'une exigence client particulière et clairement définie.

Cette classification permet d'adapter la stratégie de validation selon les risques liés à la spécificité du matériel. La catégorisation des composants matériels et des composants logiciels permet alors **de dimensionner les activités spécifiques du cycle de vie**, en adaptant le niveau détail des phases de spécification et de validation.

D. Comment définir l'étendue de la validation ?

D'après l'annexe 11, « les décisions relatives à l'étendue de la validation (...) doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé » (2). En prenant en compte les deux aspects précédents, il est alors possible d'envisager différents niveaux de validation selon le risque BPx identifié et la complexité du système. Le système de classification est propre à la politique de validation de chaque entreprise, mais peut être envisagé comme ceci :

		Complexité	
		Complexe	Simple
Classification BPx	Critique	Validation complète	Validation intermédiaire
	Majeur	Validation complète	Validation intermédiaire
	Mineur	Validation intermédiaire	Validation réduite

Tableau 1: exemple pratique de niveau de validation selon l'impact BPx et la complexité du système informatisé

Afin de limiter les entrées du tableau, nous avons considéré ici un système complexe comme pouvant être un système comprenant au moins un logiciel de la catégorie 4 ou 5 des GAMP ou un matériel de la catégorie 2 et le système simple comme pouvant être un système comprenant un logiciel de la catégorie 1 ou 3, associé ou non à un matériel de la catégorie 1.

La définition de différents niveaux de validation permet une adaptation de l'effort et amène une réelle flexibilité dans la conduite des projets. Il convient alors de déterminer à l'avance les ressources associées à chaque niveau de validation (exemple en [annexe 3](#)).

- Nécessité d'un audit du fournisseur ;
- Nécessité d'une analyse de risque fonctionnelle ;
- Moyens humains et responsabilités à associer à ces projets ;
- Les types de test et l'étendue de la stratégie de test ;
- Les livrables associés aux activités de validation ;
- Etc.

E. Qu'est-ce que l'analyse de risque fonctionnelle ?

Pour les systèmes identifiés comme ayant un impact BPx, il est nécessaire de maîtriser le risque lié à leurs fonctionnalités spécifiques. En décomposant le risque général, l'analyse de risque fonctionnelle permet d'identifier les fonctionnalités à risque et ainsi d'orienter le développement et la stratégie de validation. Le risque à prendre en compte pour les systèmes peut être le risque BPx (impact sur la sécurité du patient, la qualité du produit, l'intégrité des données), le risque économique, ou tout autre type de risque associé au dysfonctionnement du système informatisé.

Cette analyse doit être faite au moment de la définition des spécifications fonctionnelles du futur système informatisé, au début d'un projet de validation d'un système existant, ou dans le cadre de la gestion des changements (modification, changement de version ou de composant, etc.). Elle est alors effectuée par des experts techniques, et les étapes reposent sur les principes de l'ICH Q9 :

➤ **Étape 1 : l'identification et l'analyse des fonctions à risque selon le contexte du procédé industriel**

Chaque fonctionnalité du système doit être catégorisée et détaillée, en tenant compte du contexte et de l'environnement d'utilisation. En effet, le dysfonctionnement d'une même fonction peut ne pas avoir le même impact selon l'environnement d'utilisation du système. Les fonctionnalités sont généralement décrites par le fournisseur du système et correspondent à la réponse aux besoins des utilisateurs.

➤ **Étape 2 : l'évaluation des risques**

Lorsque chaque scénario associé à la défaillance d'une fonction est identifié, il convient alors de quantifier le risque associé. Il existe beaucoup de méthodes pour l'évaluation des risques, mais dans le cadre de la défaillance d'un système informatisé, plusieurs estimations peuvent être difficiles :

- La **probabilité** de survenue d'un danger est difficilement estimable, tant les événements associés peuvent résulter de défaillances logicielles systématiques ;
- L'évaluation de la **gravité** doit tenir compte à la fois des effets immédiats, mais également de l'impact sur le long terme.

Le *GAMP 5* propose donc une méthodologie simple, basée sur la méthode AMDEC avec trois niveaux de classification : élevée, moyenne et faible.

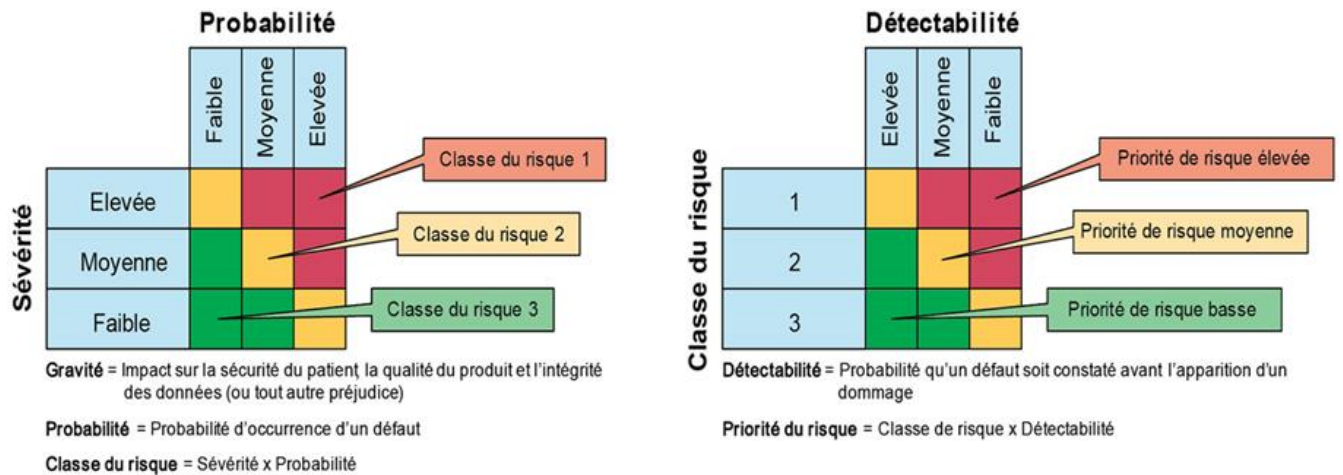


Figure 6: méthode d'évaluation du risque selon les GAMP (15)

Le dernier élément à prendre en compte est la **déteçtabilité** de l'évènement, c'est-à-dire la probabilité de détection du danger. En combinant la déteçtabilité et la classe du risque (rapport entre la probabilité et la sévérité), il est alors possible de le prioriser.

➤ Étape 3 : contrôler les risques

Selon leur priorité, plusieurs solutions sont envisageables pour contrôler le risque associé à un danger :

- **Supprimer** le risque, en supprimant la fonction associée. Cette solution n'est envisageable qu'avant le développement du système et peut par exemple concerner le remplacement d'une fonction automatisée par une fonction manuelle ;
- **Réduire** le risque en diminuant la probabilité d'occurrence de l'évènement. Par exemple, en limitant l'utilisation d'une fonctionnalité à un type d'utilisateur défini.
- **Réduire** le risque en augmentant la déteçtabilité de l'évènement pendant le processus. Par exemple, en ajoutant un contrôle particulier sur la fonction défaillante.
- **Réduire** le risque en établissant des vérifications a posteriori. Par exemple, en ajoutant un critère de contrôle qualité sur un produit fini.

Il convient ensuite de prendre en considération le risque résiduel associé à chaque danger contrôlé et selon la priorité des risques, la stratégie de test est alors définie. Globalement, plus un risque est critique, plus il convient d'envisager des modes de défaillance pertinents.

➤ Étape 4 : revoir les risques

En accord avec l'ICH Q9, les risques définis initialement doivent être revus périodiquement, selon la criticité du système et selon la priorité des risques. Cette revue peut se faire au cours du développement ou dans le cadre de la revue des systèmes informatisés.

F. Comment déterminer la fréquence de revue périodique des systèmes ?

L'annexe 11 des BPF indique que « les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF. Ces évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre de leurs fonctionnalités, les enregistrements des déviations, les incidents, les problèmes, l'historique des mises à jour et les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation » (2).

Aucune exigence n'est exprimée quant à la fréquence de ces revues, qui doit donc être déterminée par l'entreprise. Pour qu'elle soit justifiée, **cette approche devra donc être basée sur les risques** liés à l'utilisation des systèmes informatisés. Afin de prioriser les systèmes à évaluer, la décision peut être basée sur l'analyse de leur **stabilité**, qui se reflète dans les paramètres suivants :

- Les enregistrements des **déviations** peuvent concerner par exemple une indisponibilité temporaire, une maintenance du système, etc. ;
- Les **Incidents BPx** liés à la perte ou à l'altération de données ;
- **Les change control** associés aux systèmes, notamment concernant les mises à jour, les modifications, etc. ;
- Les observations émises lors d'Audits,
- Les informations contenues dans l'**audit trail** (réurrences, analyse quantitative et qualitative des données, etc.)
- Etc.

En quantifiant ces paramètres (exemple en [annexe 4](#)), il est alors possible de déterminer un niveau de stabilité des systèmes informatisés, qui permet un premier niveau de priorisation. De plus, selon le GAMP, les fréquences de revue doivent également être basées sur « l'impact, la complexité et la nouveauté du système » (15). Si le choix du niveau de validation initial a été déterminé en prenant déjà en compte ces critères, la fréquence de revue pourra alors être déterminée en croisant les données de stabilité du système et son niveau de validation initial. Je proposerai donc un exemple de détermination d'une fréquence de revue selon ces deux critères selon le tableau ci-dessous :

		Niveau de validation initial		
		Validation réduite	Validation intermédiaire	Validation complète
Niveau de stabilité	Haut	X+4	X+3	X+2
	Moyen	X+3	X+2	X+1
	Bas	X+2	X+1	X

Tableau 2 : exemple de détermination de la fréquence de revue périodique (où X est en années)

G. Comment maîtriser le risque lié au fournisseur ?

D'après l'annexe 11 des BPF, « la nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque ». De plus, l'annexe précise que, dans le cadre de la validation, on doit être en mesure de prouver que le système informatisé a été développé « conformément à un système approprié de gestion de la qualité ». Aussi, le fournisseur doit être évalué « de façon adéquate » (2).

Même s'il s'agit d'une livraison unique, la fiabilité d'un fournisseur est primordiale. En effet, la pérennité d'un système informatisé est dépendant de la capacité du fournisseur à assurer un suivi après la livraison, afin de maintenir sa conformité et fournir une expertise sur sa maintenance.

Dans la norme PR EN 9134 *Systèmes qualité — Lignes directrices pour le management du risque concernant la chaîne des fournisseurs*, l'AFNOR classe les risques liés aux fournisseurs dans deux catégories (21) :

- Risques liés aux fournisseurs, en tant qu'organisations ;
- Risques liés aux produits ou services vendus par le fournisseur.

La mise en place d'un audit fournisseur est un processus lourd, il est donc possible de mener une évaluation du risque fournisseur au préalable. On tiendra alors compte du risque BPx déterminé initialement, éventuellement de la catégorie du logiciel, de la nouveauté et de la complexité du système.

➤ L'identification et l'appréciation des risques liés aux fournisseurs

La norme PR EN 9134 identifie les risques liés aux fournisseurs *en tant qu'organisations* comme ci-dessous (21) :

- Qualité ;
- Environnement et sécurité ;

- Environnement de travail ;
- Financiers ;
- Satisfaction du client final ;
- Activités d'amélioration ;
- Ressources humaines ;
- Respect des délais de livraison ;
- Maîtrise de la chaîne des sous-traitants ;
- Capacités de fabrication ;
- Capacité de conception.

Ces informations peuvent être directement disponibles publiquement, mais il peut être nécessaire de passer par l'utilisation d'un questionnaire. Basé sur la transparence et la sincérité du fournisseur, le questionnaire qualité est un préliminaire indispensable à sa sélection. Ces grandes catégories devront ensuite être développées et affinées, afin de permettre une évaluation rigoureuse, selon un système de cotation défini.

➤ **L'évaluation des risques et contrôle interne**

Il convient ensuite de déterminer pour chacun des risques quantifiés, des moyens éventuels de contrôle interne à l'entreprise ou d'envisager d'étudier d'éventuelles actions mises en place par le fournisseur. Selon le risque résiduel, on pourra alors déterminer :

- La nécessité ou non d'un audit du fournisseur ;
- L'étendue de cet audit ;
- Les critères à auditer en priorité, selon le niveau de risque déterminé.

H. Comment maîtriser le risque lié à l'inspection réglementaire ?

Dans la mise en place d'une stratégie de conformité à la réglementation, l'étape clé est la préparation à l'inspection. La démarche est simple et complémentaire des démarches d'auto-inspection, dans la mesure où elle s'appuie sur une auto-évaluation. Les données de sortie seront également la mise en place d'actions correctives ou préventives (CAPA).

Dans le cadre des systèmes informatisés, une préparation à l'inspection se basera sur l'identification des textes réglementaires applicables. La démarche peut être appliquée individuellement à chaque système (exemple en [annexe 5](#)), ou plus généralement, peut permettre

d'évaluer le système de gestion de la qualité des systèmes informatisés, en vérifiant notamment les points suivants :

- La vérification de la **documentation** liée à la gestion des systèmes informatisés (procédures opératoires, validation, sauvegarde et restauration, archivage des données, contrôle des accès, gestion des déviations, gestion des formations, plan de continuité, inventaire des systèmes, etc.) ;
- La vérification de l'**inventaire** des systèmes informatisés ;
- Vérification des **change control** et **déviations** associés aux systèmes ;
- Vérification des **revues périodiques** ;

Cette démarche peut également être considérée comme un préalable à la mise en place d'une stratégie de validation, car elle permet de mettre en lumière les manquements à la réglementation, et définit ainsi les priorités pour la mise en conformité du système qualité.

II. LA DÉFINITION D'UN PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION

La planification de la validation est une exigence réglementaire. La stratégie de validation d'une entreprise, ou d'un site pharmaceutique, est ainsi décrite dans les plans directeurs de validation (PDV) ou *validation master plan* (VMP). Ceux-ci décrivent les domaines pour lesquels la validation est requise et donnent les grandes lignes de la planification de la validation. De tels documents doivent être construits de manière claire, brève et concise, et d'après les BPF, les éléments suivants doivent apparaître (2) :

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation ;
- Relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider ;
- Format de la documentation : format à utiliser pour les protocoles et les rapports ;
- Planification et programmation ;
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

Ces documents doivent être rédigés avec l'**engagement de la direction** et auront pour finalité de servir de référentiel à tous les interlocuteurs impliqués dans un processus de validation. Ce sont des documents soumis à l'**inspection réglementaire** et ils représentent un bon aperçu de l'engagement de la direction pour ce type de processus : « *A VMP helps GMP inspectors to*

understand the firm's approach to validation and the set up an organisation of all validation activities » (22).

A. La structure organisationnelle des activités de validation

La validation des systèmes informatisés est souvent décrite dans une sous-partie d'un plan directeur de validation général, qui englobe toutes les activités de validation d'un organisme. La structure d'un tel document est donc entièrement dépendante de la structure de l'entreprise et les niveaux de planification découlent généralement de l'organisation hiérarchique de l'entreprise. Cette hiérarchisation peut par exemple se présenter de la manière suivante :

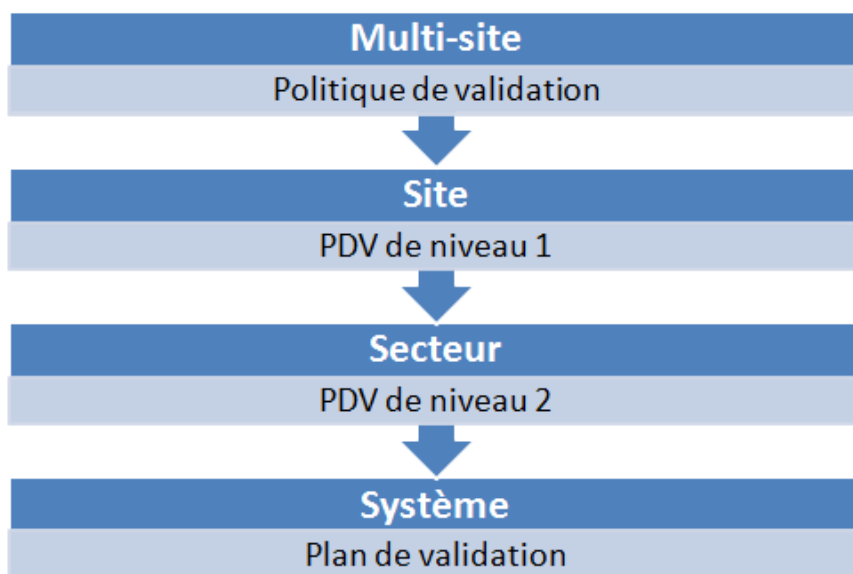


Figure 7: exemple de hiérarchisation de la planification des activités de validation

Il peut y avoir plusieurs niveaux de plan directeur de validation sur un même site, selon sa propre organisation. Cette hiérarchisation permet de distribuer les responsabilités et apporte une flexibilité quant à la planification des ressources attribuées à ces processus. Le dernier niveau sera toujours le plan de validation d'un système en lui-même, qui définira la stratégie de validation adoptée pour chaque projet.

Selon son niveau, un plan directeur de validation sera approuvé par la direction du site, le responsable de l'unité ou le secteur opérationnel, mais dans tous les cas, il doit assurer l'engagement du personnel impliqué dans les activités de validation.

B. L'inventaire des systèmes informatisés

En plus de répondre aux besoins de planification du plan directeur de validation, la tenue d'un inventaire des systèmes informatisés est une exigence : « un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible » (2). Cet inventaire est donc un document **soumis à l'inspection réglementaire**, et permet de :

- Révéler des besoins de validation rétrospective de systèmes existants ou leur mise en conformité ;
- Planifier la validation sur le site ou le secteur concerné ;
- Planifier la revue périodique des systèmes ;
- Faciliter la préparation à l'inspection en identifiant les interlocuteurs et les responsables de chaque système, la documentation associée, etc.

Ce document devrait fournir un résumé des caractéristiques des systèmes informatisés utilisés par l'organisme. On pourra ainsi associer à chaque système son niveau de complexité, sa criticité BPx, son état de validation, sa version en production, son propriétaire, son fournisseur, sa description générale, etc. Il peut être également nécessaire d'indiquer si le système gère des enregistrements ou des signatures électroniques, en conformité avec le *21 CFR Part 11*.

C. La planification et la programmation de la validation

L'application d'une politique de validation exhaustive est un processus lourd, les autorités réglementaires en sont conscientes : « *considerable resources, in terms of time, money and personnel, are typically required by companies to implement a qualification and validation programme* » (22).

La mise en place d'un plan directeur de validation ne doit néanmoins pas être abordée comme une simple contrainte, mais doit permettre une réelle planification des ressources humaines et financières, sur une période de temps donnée. Il est utopique d'imaginer un état de validation exhaustif et permanent de tous les systèmes informatisés utilisés par un organisme, mais il est nécessaire que ceux ayant un impact potentiel sur la santé des patients soient fiables et validés. La stratégie de validation reposera donc sur une évaluation systématique des risques liés à l'utilisation des systèmes informatisés, comme indiqué lors du chapitre précédent.

Lorsque les besoins de validation ont été identifiés, il est nécessaire de les prioriser et de définir clairement les responsabilités, les dates et les ressources humaines associées à chacun des projets, incluant :

- Les projets en cours ;
- Les projets à l'étude ;
- Les projets de retrait des systèmes ;
- Les activités de revalidation ;
- La gestion des évolutions et des changements ;
- L'éventuelle mise en conformité ou remplacement de systèmes.

D. Les rôles clés et les responsabilités dans la validation

Il est important d'associer à chaque système informatisé les responsabilités de chaque aspect de son cycle de vie. L'identification claire des responsabilités est une étape clé de la planification du plan directeur de validation. Les rôles associés à chaque système informatisé sont adaptables à chaque taille d'entreprise ou selon l'étendue du processus géré par le système, et peuvent être endossés par les mêmes personnes ou équipes. Il est couramment admis dans la bibliographie liée aux systèmes d'information que les rôles suivants doivent au minimum être définis pour assurer une bonne gestion du cycle de vie des systèmes :

➤ Le détenteur du processus métier

Le détenteur du processus métier est propriétaire du processus dans lequel peut être impliqué un système informatisé. Il est responsable de l'exploitation du processus en accord avec la réglementation et dans le cadre de l'utilisation prévue. Par exemple, dans le cadre d'une activité de façonnage, celui-ci est le titulaire de l'AMM du produit pharmaceutique. De même, lorsque l'entité qui exploite l'AMM et l'entité responsable des activités de fabrication sont distinctes au sein d'une même entreprise, le détenteur du processus métier est l'exploitant de l'AMM.

➤ Le propriétaire du système

Il a la responsabilité de la disponibilité, du soutien et de la maintenance du système informatisé. Il est le référent des utilisateurs finaux. Celui-ci peut être le détenteur du processus.

➤ **Le fournisseur**

Le fournisseur est responsable de la livraison d'un système en adéquation avec les spécifications de l'utilisateur et peut être responsable du maintien de la conformité du système par une gestion des changements et de la configuration. Celui-ci peut être un service interne à l'entreprise dans le cadre du développement d'un système autonome.

➤ **L'utilisateur**

Il utilise le système dans son environnement opérationnel. Il est également responsable de définir les besoins et les spécifications d'utilisation et doit participer au maintien du système avec le signalement des défauts éventuels.

➤ **L'assurance qualité**

L'assurance qualité apporte son expertise et son support pour assurer que le système informatisé est conforme à la réglementation BPx. Elle sera notamment responsable de l'approbation finale de la documentation liée à toutes les étapes du cycle de vie des systèmes informatisés.

➤ **Les experts techniques**

En se basant sur des connaissances techniques et sur la compréhension du produit, ils assurent de nombreux rôles tout au long du cycle de vie du système, de l'analyse de risque fonctionnelle à l'exécution des tests de vérification. Ils seront également responsables de la maintenance des systèmes. On distingue souvent les experts applicatifs et les experts infrastructure.

Tous ces acteurs seront impliqués dans un processus de validation, mais à différents niveaux opérationnels. Au moment de la mise en place du projet, les responsabilités associées à chaque tâche de validation seront affinées, car il est essentiel ces activités ne soit pas associée à un seul type de compétence.

III. LA FORMALISATION D'UNE MÉTHODOLOGIE DE VALIDATION

« La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque » (2).

Lors de la mise en place d'une stratégie de validation, il est nécessaire de formaliser la méthodologie et les outils associés dans des **procédures spécifiques à la validation**. Même si chaque projet devra être adapté (taille, stratégie de test, documentation), le cadre général devra être décrit, en tenant compte des exigences.

A. Le cycle de vie d'un système informatisé

Les exigences de l'annexe 11 des BPF sont organisées autour du cycle de vie des systèmes informatisés. La notion de cycle de vie est définie comme : « toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance. » (2). Classiquement, on peut décomposer le cycle de vie de tout système selon quatre phases principales :

- Concept ;
- Phase du projet (développée dans l'annexe 11) ;
- Phase opérationnelle (développée dans l'annexe 11) ;
- Mise hors service.

Au niveau de la **phase du projet**, l'annexe 11 insiste encore sur la notion de cycle de vie : « la documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie » (2). L'illustration de cette phase est classiquement faite selon le *cycle en V*, notamment dans les guides de l'ISPE et du PICS, qui permet de visualiser les interdépendances entre toutes les étapes de spécification et de validation.

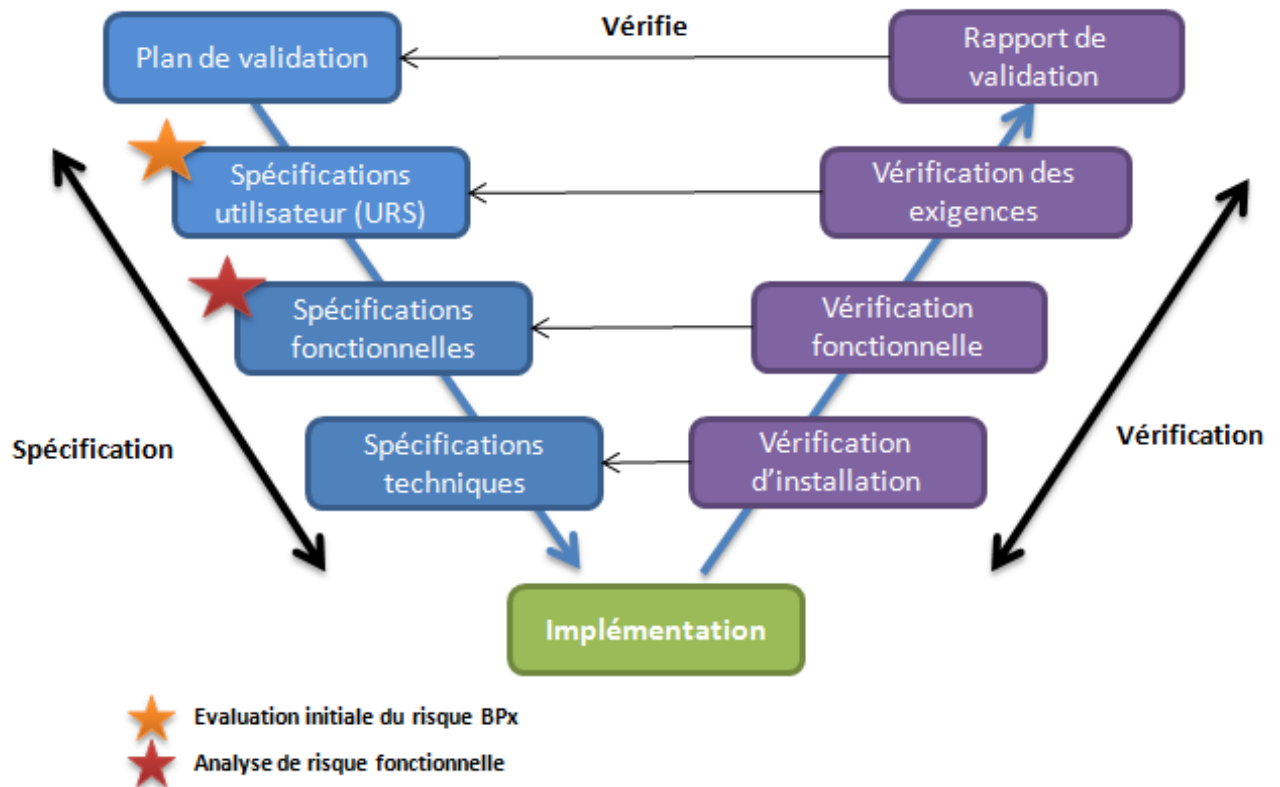


Figure 8: exemple de cycle en V appliqué aux systèmes informatisés

Comme le propose le *GAMP 5*, une démarche de validation devra donc être abordée de manière à ce que les étapes de vérification soient toujours associées aux étapes de spécification, afin de déterminer si elles ont été satisfaites. Les phases de spécification ou de vérification auront un niveau de détail adapté à la criticité et à la complexité des systèmes.

B. Le plan de validation

Un plan de validation est spécifique à un système informatisé, il constitue l'élément ultime de l'application d'une politique générale de validation. Rédigé dès le début du projet, pendant la phase de conception et en se basant sur les spécifications utilisateur, il doit clairement définir les éléments suivants :

- Objectifs et activités requises pour la validation, basée sur une gestion du risque qualité ;
- Ressources associées à chaque activité : responsabilités, périodes d'exécution ;
- Critères d'acceptation, en accord avec l'environnement réglementaire ;
- Livrables devant être produits lors de la validation.

Il s'agit d'une vision globale de la planification des activités, il est donc important de ne pas limiter sa rédaction à la seule équipe responsable de la validation, mais de faire participer plusieurs acteurs du projet (par exemple : l'Assurance Qualité, les utilisateurs, les experts techniques, etc.)

C. La définition des spécifications

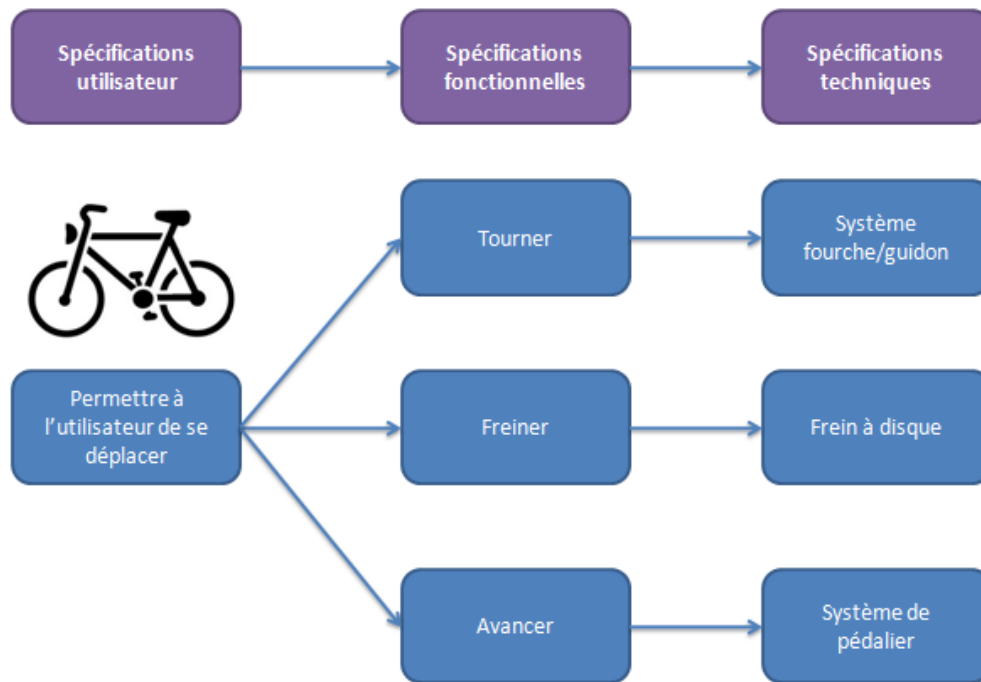


Figure 9: schématisation des différents niveaux de spécification

➤ Les spécifications utilisateur :

« Les spécifications utilisateur (*Users Requirements Specifications* — URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie » (2).

Les spécificités liées au recueil des besoins lors d'un projet seront développées dans la troisième partie, mais dans le cadre de la validation des systèmes informatisés, la formalisation de ces besoins au travers des URS est une exigence réglementaire. Ce document est la clé de voûte d'un projet, et même si elle doit être proportionnelle à sa taille, la définition des besoins par les utilisateurs doit être rigoureuse et l'effort de réflexion doit être adapté. Il constitue la base de l'acceptation finale du système.

Ces spécifications utilisateur sont des exigences, et non pas des solutions. Elles décrivent clairement ce que l'utilisateur attend du système, en se basant sur la description du processus opérationnel. Ce type d'exigence ne décrit pas seulement les exigences fonctionnelles, mais également les exigences relatives à l'environnement, à la sécurité, aux données, à la disponibilité, à la maintenance, à la réglementation, etc. On peut ainsi catégoriser les exigences utilisateurs en deux grands types :

- Exigences **fonctionnelles** relatives au processus métier dans lequel est impliqué le système ;
- Exigences **non fonctionnelles**, liées à l'environnement : performance, disponibilité, flexibilité, support, sécurité, exigences réglementaires, etc.

Dans tous les cas, la définition de ces exigences utilisateurs devra être en accord avec les principes de l'ingénierie des exigences, devront être « spécifique, mesurables, atteignables, réalistes et testables » (23).

Même si l'effort de définition doit être priorisé au début du projet, les exigences utilisateurs peuvent évoluer au cours du cycle de développement. Chaque exigence doit ainsi être identifiée individuellement, sous contrôle de version, et son évolution doit pouvoir être historisée à tout moment. Ce point est critique et souvent la cause d'échec d'une validation : les exigences utilisateurs ne sont pas figées, elles doivent pouvoir évoluer avec le projet, car il n'est malheureusement pas envisageable d'être totalement exhaustif et pertinent à l'initiation d'un projet. Elles peuvent ainsi évoluer en fonction de solutions proposées, de l'évolution du processus opérationnel ou même du changement d'un environnement réglementaire.

➤ **Les spécifications fonctionnelles :**

Les spécifications fonctionnelles sont une réponse aux exigences de l'utilisateur et sont rédigées par le maître d'œuvre du système informatisé (fournisseur externe ou interne à l'entreprise). Une fois validées par les deux parties, elles peuvent alors servir de base contractuelle.

Elles définissent ce que le système est censé faire, et quels sont les fonctions et les équipements prévus (logiciel, matériel, etc.). Ce document doit également lister les déviations éventuelles aux spécifications utilisateur. Il est important d'être exhaustif à cette étape, et de renseigner toutes les fonctionnalités envisagées, même lorsque leur livraison est incertaine, afin d'assurer leur traçabilité.

➤ **Les spécifications techniques (conception, codage, configuration) :**

Ces spécifications représentent les réponses techniques aux spécifications fonctionnelles. Selon le type de projet, ces spécifications peuvent s'étendre d'une simple configuration d'une solution existante à la définition des modules à coder pour un logiciel personnalisé.

➤ **La revue de conception et la traçabilité :**

L'objectif de cette revue est d'évaluer, au travers de l'ensemble de la documentation de conception, que toutes les exigences utilisateur ont été traitées. On vérifiera donc que les fonctionnalités proposés par le fournisseur sont conformes aux exigences et à la réglementation, et qu'elles seront testées de façon pertinente. La revue de conception peut être assimilée à une qualification de conception, qui permet de vérifier plus spécifiquement que la conformité de la conception aux BPF est démontrée et documentée (2).

Pour faciliter la revue de conception, la collecte des exigences utilisateurs et la réponse du fournisseur par les spécifications peut se faire au travers d'une **matrice de traçabilité**. On y associera alors le risque BPx associé à chaque exigence et les réponses du fournisseur :

N° exigence utilisateur	Type d'exigence	Description de l'exigence	Classification BPx	Priorité	Spécifications fonctionnelles	Spécifications de conception	Test de l'exigence
E 1.1.1	Fonctionnelle	La fréquence d'acquisition est paramétrable à partir de 1 seconde	C	Haute	F 2.4.1	C 2.5	T 1.1
E 1.1.2	Non fonctionnelle	Compatible avec Windows server 2003	NA	Moyenne	F 2.4.1	C 2.6	T 1.2

Tableau 3: exemple d'une matrice de traçabilité des exigences

En plus de répondre aux exigences de traçabilité, cette matrice servira de base au choix d'une stratégie de test dans le cadre de la validation du système. Ainsi, les tests seront d'autant plus pertinents que les spécifications auront été correctement définies.

D. Les activités de vérification

➤ **Terminologie utilisée :**

Dans le cadre de la validation des procédés de fabrication, les BPF imposent **3 phases de qualification** : la qualification d'installation (QI), la qualification opérationnelle (QO) et la qualification de performance (QP) (2). Dans un souci de simplification, certaines entreprises

pharmaceutiques utilisent cette terminologie dans le cadre de la validation des systèmes informatisés, bien que la réglementation ne l'impose pas. Malheureusement, celle-ci ne permet pas une réelle adéquation des phases de validation aux cycles de vie des systèmes informatisés : « *While IQ/OQ/PQ terminology has served its purpose well and is one of many legitimate ways to organize software validation tasks at the user site, this terminology may not be well understood among many software professionals.* » (13)

Les organismes institutionnels, comme l'ISPE ou l'ASTM, ont donc adopté la terminologie du génie logiciel et parlent maintenant de *vérification* et non plus de *qualification*. Ce terme est d'ailleurs repris dans la version en vigueur des BPD : « Avant la mise en service d'un système informatisé, il doit être prouvé, par des validations ou des vérifications adéquates, que le système est capable d'obtenir les résultats désirés de manière fiable, précise et reproductible. (5) »

Le simple fait d'adopter une terminologie adaptée permet une **réelle flexibilité** dans le choix d'une stratégie de validation, avec une corrélation des phases de vérification et de spécification, quelle que soit la complexité des systèmes. Cette terminologie n'impose pas systématiquement trois phases, mais il est néanmoins possible de faire le lien entre les deux approches :

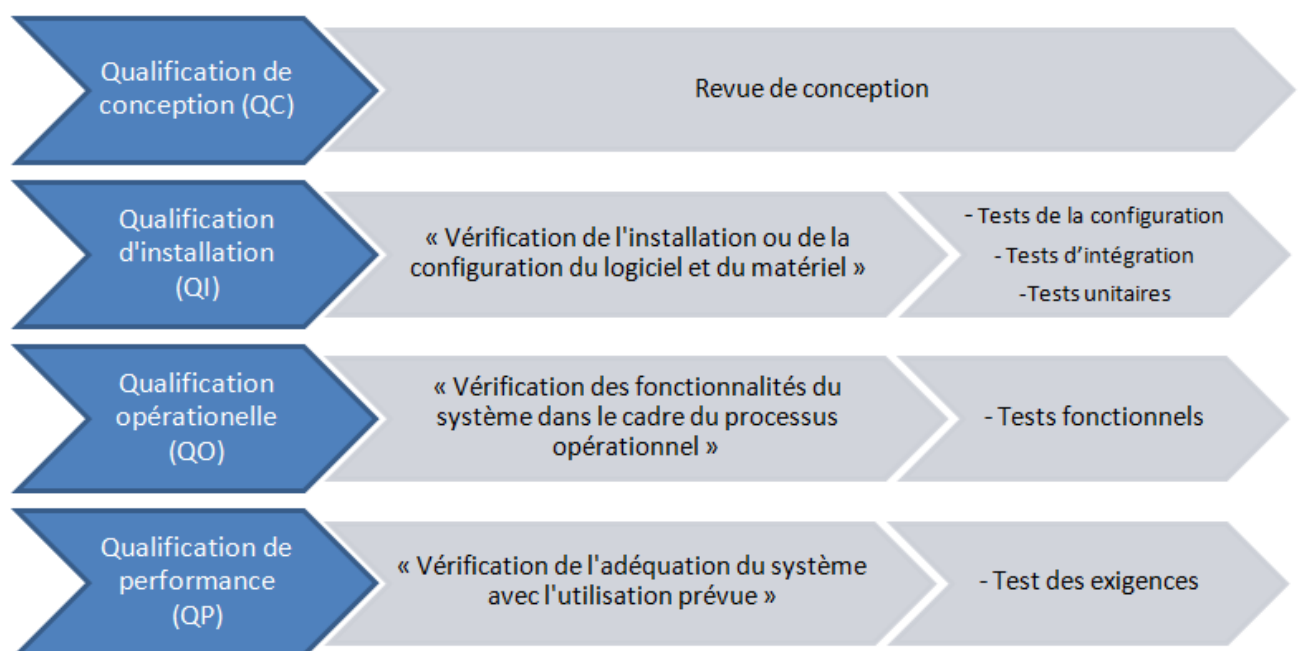


Figure 10: corrélation entre les terminologies de qualification et les phases projet GAMP 5

Dans tous les cas, quelle que soit la terminologie utilisée, la stratégie de tests adoptée devra être faite sur une approche de gestion du risque, notamment ceux liés à la sécurité des patients. La finalité des phases de vérification est la confirmation que les spécifications ont été satisfaites.

➤ **Choix d'une stratégie de test :**

En se basant sur les principes abordés au début de ce chapitre, la stratégie de test devra être justifiée par une approche de gestion du risque, et devra être adaptée à la complexité et la nouveauté du système. Plus généralement, les objectifs des activités de vérification sont :

- L'identification des défauts avant la mise en production (en vue de leur correction) ;
- La prévention des défaillances ayant un impact BPx ;
- L'apport d'une preuve documentée que le système fonctionne comme spécifié ;
- La démonstration que le système répond à ses exigences.

À chaque cas de test sera opposé un **résultat attendu**, clairement déterminé par les acteurs de la phase de spécification associée. Ce résultat sera documenté par une preuve de test et amènera un résultat conforme ou non conforme. Chaque non-conformité devra être traitée indépendamment avec l'apport d'une correction et une nouvelle phase de test.

Ces tests doivent être effectués dans l'**environnement opérationnel** du système informatisé. Selon l'organisation du projet, il peut être nécessaire d'effectuer certains tests sur un environnement de test, mais cette démarche devrait être justifiée et l'équivalence des résultats démontrée : « l'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée » (2). Selon le type de projet, des tests d'acceptation peuvent également être effectués avec le fournisseur (FAT et SAT), ils permettront alors de satisfaire aux exigences contractuelles et devront être capitalisés et intégrés à la stratégie de validation.

➤ **La vérification d'installation (configuration, intégration, codage, etc.) :**

C'est la première étape des activités de validation. Il s'agit d'une vérification documentée des composants applicatifs et matériels, qui doivent être installés en conformité avec les spécifications techniques. Cette phase concerne également la vérification de la documentation associée à l'installation, tels que les informations de sécurité, les certifications, les services, etc.

Pour des systèmes développés spécifiquement, en plus d'une vérification classique d'installation, la vérification structurelle peut également contenir des tests spécifiques :

- **Test de la configuration** : pour les produits configurés (catégorie 4 du *GAMP 5*), les tests seront axés sur la vérification de la configuration.
- **Tests d'intégration** : pour les produits développés spécifiquement (catégorie 5 du *GAMP 5*), les tests seront axés sur l'intégration des différents modules. Il s'agit de vérifier que les modules logiciels collaborent correctement. Ce type de test doit être abordé dès qu'il existe

plus d'un module logiciel (par exemple, un logiciel personnalisé exploité dans un logiciel en couche) ;

- **Tests de modules (tests unitaires)** : pour les produits développés spécifiquement (catégorie 5 du *GAMP 5*), les tests seront spécifiques à chaque module. Il s'agit de tests unitaires, exécutés par les développeurs, qui permettent de vérifier le bon fonctionnement d'une portion de programme ;
- **Revue de code** : il s'agit du niveau le plus fin de vérification structurelle d'un applicatif, qui permet de vérifier que la construction (codage) des modules répond aux spécifications. L'exécution de ces tests est réservée aux développeurs, car elle fait partie intégrante des activités de codage.

On peut considérer tous ces tests comme des **tests de boîte blanche**. À l'inverse des tests de boîte noire, ils ne prennent pas en compte le fonctionnement interne du processus permettant d'aboutir au résultat final.

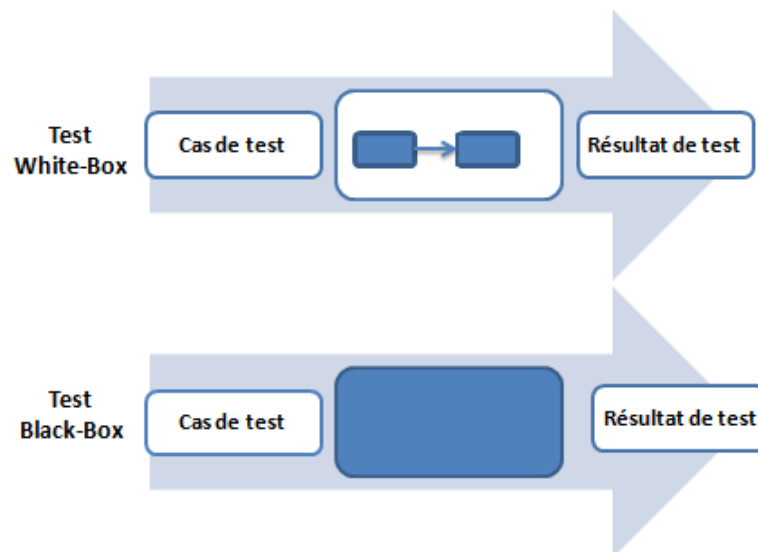


Figure 11: illustration des tests de *black-Box* et *white-box*

➤ **La vérification fonctionnelle :**

Cette étape vise à vérifier les fonctionnalités qui soutiennent le **processus métier spécifique** et qui pourront être basés sur des évaluations du risque par l'analyse de risque fonctionnelle. Ces tests de *boîte noire* sont envisageables différemment, selon le type de résultat attendu :

- **Test cas positif** : vérifier la capacité du système à faire ce qu'il est supposé faire ;
- **Test de cas négatif** : vérifier la capacité du système à ne pas faire ce qu'il ne devrait pas faire ;
- **Test de reproductibilité** : vérifier la capacité du système à faire ce qu'il est supposé faire, de façon reproductible ;
- **Test de charge** : vérifier la capacité du système à traiter un certain volume d'information ;
- **Test de performance** : vérifier la capacité du système à traiter l'information rapidement ;
- **Test de régression** : vérifier la capacité du système à continuer à faire ce qu'il est supposé faire dans un environnement modifié.

Basé sur une analyse de risque fonctionnelle, ou plus simplement sur une classification de la fonction selon le risque BPx et le risque métier associé, l'**effort de test sera adapté**. On pourra ainsi associer à chaque fonction des tests de cas positif simple, ou envisager des tests plus poussés pour les fonctions les plus critiques :

N° de fonction	Classification GxP	Risque métier	Test de cas normal	Test de cas négatif	Test de reproductibilité	Test de charge
F 2.4.1	C	Elevé	Oui	Oui	Oui	Oui
F 2.4.2	M	Elevé	Oui	Oui	Oui	Non
F 2.4.3	m	Elevé	Oui	Oui	Non	Non
F 2.4.4	m	Moyen	Oui	Non	Non	Non
F 2.4.5	m	Bas	Non	Non	Non	Non

Tableau 4: exemple de choix d'une stratégie de test des fonctionnalités basée sur la classification du risque

➤ La vérification des exigences

La vérification des exigences concerne l'exécution de tests d'acceptation sur des fonctionnalités dont la criticité a été évaluée initialement. Cette étape, qui démontrera l'adéquation avec l'utilisation prévue et la conformité aux exigences utilisateur, peut être envisagée en deux parties, avant la mise en production et après un retour d'expérience des utilisateurs. Ce processus de mise en surveillance permet de détecter des problèmes de stabilité, et accélère la mise à disposition de la solution.

E. La libération et la mise en production du système

Cette étape a pour objectif de vérifier l'aptitude du système avant sa mise en production. En plus de vérifier les activités de vérification, et selon le type de projet, il pourra être nécessaire de vérifier les éléments suivants :

- Reprise éventuelle des données ;
- État de préparation des utilisateurs (documentation, formation, gestion des accès) ;
- Identification des activités de support (support applicatif, support aux utilisateurs, surveillance du système, etc.) ;
- Détermination d'un plan de continuité et des besoins de sauvegarde ;
- Identification des responsabilités liées à l'utilisation du système.

On pourra envisager la formalisation de cette étape finale par l'approbation d'une *autorisation de mise en production* par les responsables de projet. Ce document pourra être une base contractuelle à la livraison de la solution finale aux utilisateurs.

F. Le rapport de validation

En réponse au plan de validation, le rapport de validation devra résumer les activités de validation. Son niveau de détail est proportionnel au niveau de risque du système informatisé et il peut notamment énumérer :

- L'évaluation du fournisseur ;
- Les activités de vérification ;
- Les livrables, avec si nécessaire la liste des rapports intermédiaires ;
- Les écarts et des actions correctives ;
- L'adéquation du système avec l'utilisation prévue ;
- La liste des procédures et modes opératoires créés ou modifiés pour le système ;
- Formations des utilisateurs ;
- Maintien de la conformité.

Si nécessaire, le rapport de validation pourra être produit après la mise en production du système informatisé, si celui-ci est mis sous surveillance par les utilisateurs. Cette approche devrait alors être justifiée et temporaire.

G. Exemples de cycles de validation

Le dimensionnement des activités de validation aux spécificités du développement peut amener des projets de taille variable. De la simple configuration d'un logiciel commercial au développement d'un système spécifique, les étapes de vérification seront toujours en adéquation avec le niveau de spécification.

➤ Cycle de validation d'un produit non configuré :

Certaines solutions déjà commercialisées peuvent permettre une réponse satisfaisante aux besoins des utilisateurs, sans nécessité d'une configuration spécifique du produit. Dans ce cas, les activités de spécification se limiteront donc à la formalisation des URS, et il est donc envisageable de limiter la validation à une seule étape.

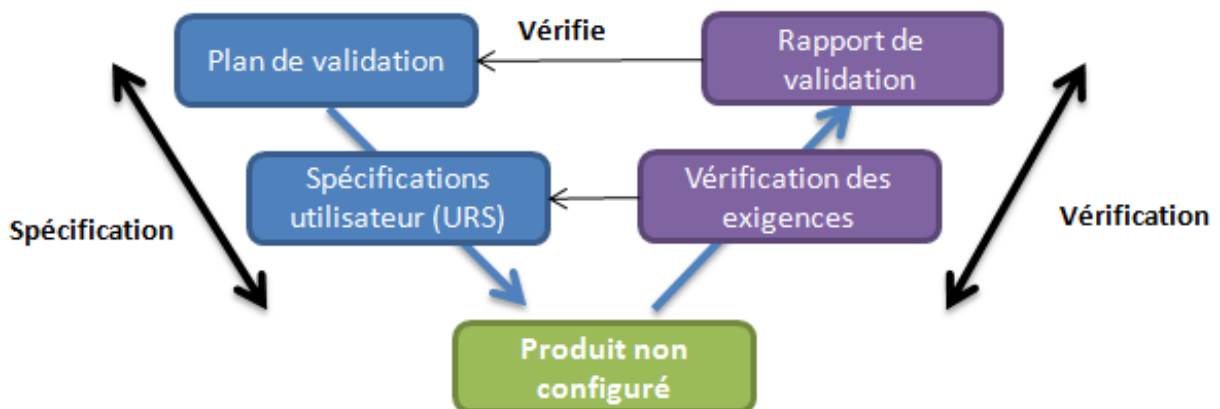


Figure 12 : cycle de validation d'un produit non configuré

➤ Cycle de validation d'un produit configuré :

Dans certains cas, les solutions commercialisées doivent être adaptées à la spécificité des exigences des utilisateurs, il conviendra donc de décrire les fonctionnalités à développer, traduites par une configuration particulière. Dans ce cas, les activités de validation seront dimensionnées à ces deux étapes supplémentaires.

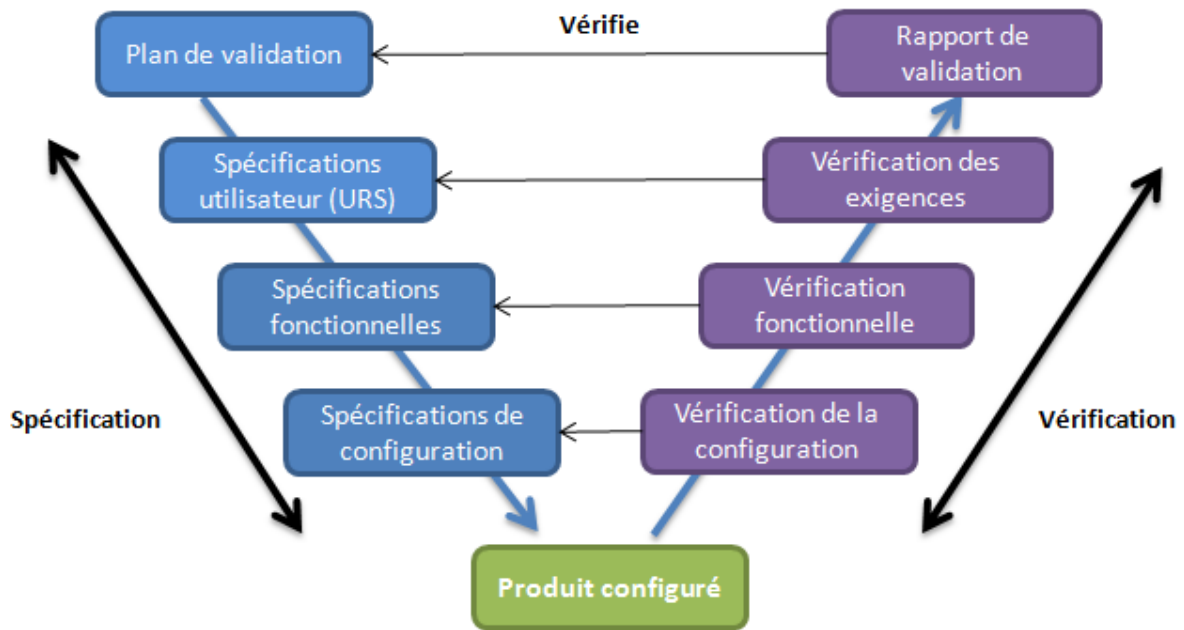


Figure 13 : cycle de validation d'un produit configuré

➤ **Cycle de validation d'un produit développé spécifiquement :**

Lorsque les solutions sont développées spécifiquement, le niveau de spécification peut aller jusqu'à la définition des modules à coder. Les activités de vérification de ce type de projet seront donc les plus fines possible, et peuvent se décomposer en plus de quatre étapes.

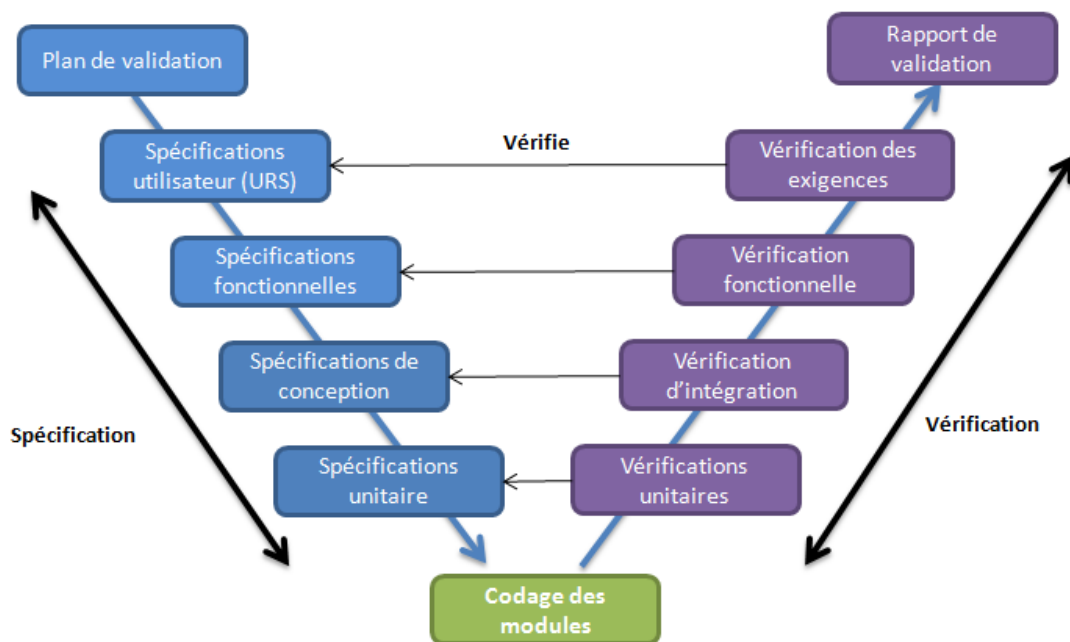


Figure 14 : cycle de validation d'un produit développé spécifiquement

IV. CONCLUSION DE LA DEUXIÈME PARTIE

En adoptant une approche basée sur une compréhension du processus métier, il est possible d'optimiser une stratégie de validation, qui peut alors être considérée comme une activité à valeur ajoutée pour l'entreprise lorsqu'elle est intégrée aux projets de développement. Au final, la validation d'un système participera à l'effort général de développement, en assurant une conformité du système aux spécifications définies. De plus, la prise en compte des principes de gestion du risque qualité définis dans l'ICH Q9 permettra de concentrer les ressources sur les fonctionnalités à risque.

Du fait de leur nécessaire corrélation avec le cycle de développement des systèmes, les projets de validation revêtent donc des proportions très variables, auxquelles l'entreprise devra être capable d'attribuer des ressources adaptées. Comment assurer alors la réussite de ces projets en conformité avec la réglementation ? Comment répondre à ces exigences tout en s'adaptant à des projets de taille variable ? Et comment mener une politique de mise en conformité des systèmes informatisés sans monopoliser des ressources considérables au sein de l'entreprise ? En optimisant au mieux toutes ces variables, l'entreprise pourra alors assurer un retour sur investissement des activités de validation.

— TROISIÈME PARTIE —

**LA GESTION DES PROJETS DE DÉVELOPPEMENT
DES SYSTÈMES INFORMATISÉS : SPÉCIFICITÉS ET
APPORT DES MÉTHODOLOGIES *AGILES***

I. QUELLES SONT LES CLÉS DE LA RÉUSSITE D'UN PROJET ?

A. Qu'est-ce qu'un projet ?

Selon la norme *AFNOR ISO 10006*, un projet est « processus unique qui consiste en un ensemble d'activités coordonnées et maîtrisées, comportant des dates de début et de fin, entrepris dans le but d'atteindre un objectif conforme à des exigences spécifiques, incluant les contraintes de délais, de coûts et de ressources » (24). À la différence d'un processus, qui est par définition répétable, un projet est donc un travail temporaire, exécuté dans le but de créer un produit ou un service unique :

- **Temporaire** : il ne se répète pas indéfiniment dans le temps. Par exemple, développer un médicament est un projet, mais fabriquer chaque unité fait partie du processus industriel.
- **Unique** : un projet consiste à réaliser quelque chose qui n'a jamais été fait. Dans le cadre des systèmes informatisés, même le déploiement d'un système unique pour différents utilisateurs est un projet, car l'environnement n'est jamais le même : besoins, réglementation, environnement de production, etc.

On estime généralement que la réussite d'un projet est basée sur la maîtrise de trois paramètres qualitatifs indissociables :

- **Qualité technique** (réponse aux spécifications fonctionnelles, performances, etc.) ;
- **Qualité temporelle** (maîtrise des délais) ;
- **Qualité financière** (maîtrise des coûts).

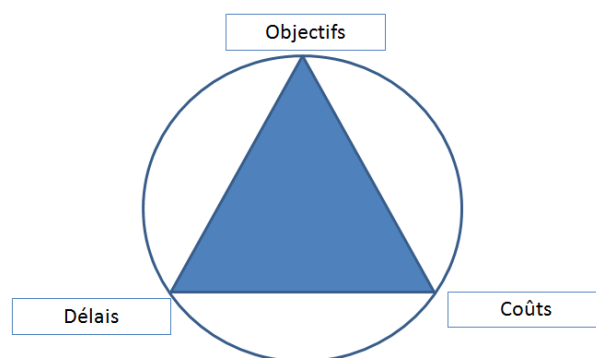


Figure 15: schématisation des trois paramètres qualitatifs d'un projet

Ces trois paramètres sont interdépendants et la modification d'un seul élément entraîne invariablement la modification des deux autres. Ainsi, la gestion d'un projet reposera sur l'équilibre de ces trois facteurs, et une mauvaise gestion des délais ou des coûts impactera par exemple directement la qualité, liée aux objectifs du projet.

B. La spécificité des projets liés aux systèmes informatisés

Dans le domaine général des systèmes d'information, les trois critères vus précédemment sont particulièrement difficiles à respecter. Cette spécificité a été observée par de nombreuses sociétés de conseil, et les résultats évoluent peu depuis de nombreuses années. *Tata Consulting Service*, filiale du groupe industriel TATA, a commandé une étude à un organisme de sondage indépendant en 2007. Menée auprès de plus de 800 responsables de services informatiques de grandes sociétés, elle rapporte les résultats suivants (25) :

- 62 % des projets n'ont pas été effectués dans les **délais** ;
- 49 % des projets ont connu des dépassements de **budgets** ;
- 41 % des projets n'ont pas répondu aux **objectifs** attendus ;
- 47 % des projets ont eu un budget de **maintenance** dépassé.

Cette étude montre également que 43 % des responsables avouent que les dirigeants de leurs entreprises acceptent cette situation comme un mal nécessaire aux projets de systèmes d'information (25). Cette situation est donc communément acceptée par tous, dans presque toutes les entreprises.

Les causes associées à ces échecs sont également récurrentes. Par exemple, le cabinet de conseil *Standish Group* fournit tous les ans un rapport sur les projets de développement de systèmes d'information auprès de grandes compagnies. Les raisons de retard invoquées par les responsables de ces projets sont les suivantes (26) :

#	Facteurs de retard d'un projet	%
1	Manque d'implication de l'utilisateur	12.8
2	Exigences et spécifications incomplètes	12.3
3	Changements aux exigences et spécifications	11.8
4	Manque de soutien de la direction	7.5
5	Incompétence technologique	7.0
6	Manque de ressources	6.4
7	Attentes irréalistes	5.9
8	Objectifs mal définis	5.3
9	Calendrier irréaliste	4.3
10	Nouvelle technologie	3.7
11	Autres	23

Tableau 5: facteurs de retard d'un projet (étude du *Standish Group*)

On remarque dans ces résultats la récurrence des facteurs liés à l'implication des utilisateurs dans les projets. En effet, les trois premières causes d'échec d'un projet sont dues au manque de communication avec l'utilisateur, au travers de l'expression de ses besoins. On remarque également l'importance du changement dans ces échecs, qu'ils soient liés aux besoins des utilisateurs ou à l'évolution technologique. Enfin, l'engagement de la direction, et les activités de planification sont les derniers facteurs critiques de la réussite d'un projet.

Même s'il faut tempérer ces résultats, notamment du fait qu'ils proviennent d'études menées par des sociétés de conseil aux entreprises, on peut tout de même retenir plusieurs facteurs clés à la réussite d'un projet :

- **L'implication des utilisateurs**, par l'interprétation et le suivi de ses besoins ;
- **L'implication de la direction**, notamment par l'attribution de ressources aux projets ;
- La **planification et le suivi** des objectifs et des délais par le chef de projet ;
- Et enfin, la **maîtrise des changements** inhérents aux projets.

C. Le projet à l'écoute de l'utilisateur

À quoi sert un projet ? Un projet sert avant tout l'utilisateur, en lui fournissant une solution adaptée à ses besoins. Pour cela, une définition rigoureuse des exigences au début du projet ne suffit pas, l'utilisateur doit trouver sa place au sein du projet, suivre son évolution et mettre à profit ses connaissances du processus métier. Sa vision globale permet d'orienter les objectifs principaux et amène une pertinence accrue de la définition du futur système.

Même lorsque le processus métier est totalement maîtrisé par l'utilisateur, la **définition des besoins** est néanmoins une entreprise difficile. L'AFNOR définit le besoin comme la « nécessité ou [le] désir éprouvé par un utilisateur, exprimé en terme de finalité, sans référence aux solutions techniques susceptibles d'y répondre. On distinguera le besoin initial du besoin à traiter » (27). Cette définition intègre la notion de *traitement* du besoin. Il revient donc au fournisseur la tâche d'analyser et de recenser ce qui est initialement exprimé par l'utilisateur, mais également de capter tout ce qui est implicite :



Figure 16: schématisation des besoins implicites de l'utilisateur

Face à ces aspects implicites, l'émergence des besoins passe nécessairement par une collaboration active avec l'utilisateur. Quelle que soit la technique utilisée pour le recueil des besoins, elle devra dans tous les cas faire intervenir des **interlocuteurs variés**, tels que les utilisateurs du processus opérationnel, les détenteurs du processus et les experts techniques, afin d'assurer différents niveaux de vision. Pour cela, on peut envisager différentes approches :

- Le **remue-méninges** (ou *brainstorming*) peut être utile pour organiser des besoins encore flous pour les utilisateurs. Cette technique permet un premier niveau de définition du besoin, afin d'en définir les orientations principales. Toutes les idées seront alors envisagées avec le même niveau de considération, puis hiérarchisées selon l'avis collectif.
- L'**analyse de la concurrence** (ou *benchmark*) est un des meilleurs moyens de découvrir ses propres besoins. Ainsi, l'analyse des solutions existantes ouvre le champ des fonctionnalités possibles et non imaginées par l'utilisateur.
- L'**entretien ou le questionnaire** comporte des questions ouvertes, avec des termes familiers pour les utilisateurs. Cette manière d'analyser le besoin implique une réelle expérience afin de ne pas trop fermer le débat et d'envisager l'exhaustivité, sans trop orienter les utilisateurs.
- L'**observation et l'analyse du processus métier** permet d'apporter un regard extérieur au processus servi par le futur système, tout en prenant en considération l'environnement futur

d'utilisation. Par une analyse de l'existant et du comportement de l'utilisateur en situation, on pourra par exemple analyser les faiblesses et ses besoins d'automatisation du système en place.

Dans tous les cas, les équipes chargées de collecter les exigences devront éviter de proposer des solutions à cette étape. En effet, la prise en considération des solutions disponibles par les utilisateurs nuit à la détermination du besoin réel.

La **formalisation des besoins** pourra ensuite se faire dans un cahier des charges ou une matrice de traçabilité, où ils seront exprimés dans un langage métier, en termes d'usage, de fonctionnalité ou de service attendu. Au terme de cette étape, les besoins seront traduits par les experts techniques en spécifications fonctionnelles, et aucune déperdition d'information ne devra être engendrée par cette opération. Pour cela, les besoins devront être tracés, hiérarchisés (priorité, risque, coût estimé, type d'exigence, etc.) et définis selon des bonnes pratiques. La **norme IEEE830-1998, Pratiques recommandées pour la spécification des exigences logicielles**, identifie les critères suivants pour la spécification des exigences de logiciel (28):

- Doit être valide (exigence réelle) ;
- Doit avoir un rapport bénéfices/coût favorable ;
- Doit être importante dans la résolution d'un problème ;
- Doit être exprimée de façon claire, concise et cohérente ;
- Doit être non ambiguë ;
- Doit être en concordance avec les standards et pratiques ;
- Doit mener à un système de qualité ;
- Doit être réaliste considérant les ressources disponibles ;
- Doit être vérifiable ;
- Doit être uniquement identifiable ;
- Doit être modifiable.

On retrouve dans cette définition la notion d'**exigence modifiable**. Il est en effet important que les exigences ne soient pas figées dans le temps après leur définition initiale, car de nombreuses modifications peuvent être nécessaires. En effet, la finalisation du cahier des charges sera nécessairement basée sur une étude de faisabilité menée par le fournisseur. Une proposition de conception préliminaire sera alors soumise aux utilisateurs, qui pourra inclure certaines modifications, afin de permettre une acceptation finale du système. Dans l'autre sens, les besoins des utilisateurs peuvent également évoluer au cours du projet.

Dans un projet classique, le rôle de l'utilisateur s'arrête alors ici. Il sera ensuite sollicité dans la phase finale de validation (vérification des exigences utilisateur), qui se conclura par une acceptation ou non du système livré. Malheureusement, de nombreux changements peuvent s'opérer durant la phase du projet. Nous aborderons ce point dans la suite de ce chapitre.

D. L'engagement de la direction

Comme on a pu le voir, l'engagement de la direction est également un facteur clé de la réussite d'un projet. Avant tout, la direction est responsable de la mise à disposition de ressources par l'attribution de budgets d'investissement (CAPEX²) et d'équipes dédiées aux projets. Mais elle doit également assurer la mise en place d'une politique active de gestion des projets au sein de son entreprise, qui peut se concrétiser par la mise à disposition de divers outils :

- La **formalisation de méthodologies** efficaces, et adaptables à différentes envergures de projets, qui sera le gage d'une bonne organisation ;
- La formation et la disponibilité de **coordinateurs de projets**, qui permettront une application correcte des méthodologies définies par la direction ;
- La mise en commun d'outils de communication et d'organisation, de modèles de **documentation**, ou d'autres informations pouvant être utiles aux acteurs des projets.
- Etc.

En parallèle, la direction doit être à l'écoute des équipes opérationnelles et doit être ouverte au changement. En effet, les projets d'une entreprise sont souvent la concrétisation d'une politique de développement, dont l'orientation doit être acceptée par les salariés afin d'assurer une pérennité des processus mis en place. Sa vision doit également être immédiate, sur les projets en cours, par exemple via des comités de direction projet réguliers. Ainsi, par son engagement, la direction sera capable de fournir à l'entreprise une flexibilité et une capacité d'adaptation à l'environnement, qui participera directement à son effort de développement.

E. La planification et le suivi : le rôle du chef de projet

Quelle que soit l'envergure d'un projet, les chefs de projets ont à gérer les mêmes problématiques (29) :

² Il s'agit des dépenses d'investissement du capital, en opposition aux dépenses d'exploitation.

- Mener à bien une action unique et coordonnée, avec un objectif précis, souvent fixé par d'autres ;
- Tenir compte de contraintes financières, temporelles ou sociales ;
- Communiquer et négocier tout au long du projet ;
- Diriger des équipes de femmes et d'hommes, gagner leur confiance et leur soutien ;
- Anticiper et gérer les risques liés aux projets ;
- S'adapter aux changements.

Le chef de projet est défini par l'AFNOR comme la « personne physique chargée par le maître d'œuvre, dans le cadre d'une mission définie, d'assurer la maîtrise du projet, c'est-à-dire de veiller à sa bonne réalisation dans les objectifs de technique, de coût et de délais » (30). Il est donc responsable du **pilotage des ressources** attribuées au projet, afin de répondre aux trois critères qualitatifs vus précédemment : objectifs, délais, coûts.

Avant tout, le chef de projet est responsable du groupe projet, c'est-à-dire qu'il coordonne les membres de l'équipe, grâce à une bonne **communication**. Son rôle principal n'est pas la maîtrise des aspects techniques, mais la **gestion des compétences individuelles** afin de répondre à un objectif commun. Il est également l'interlocuteur direct de la direction ou de l'initiateur du projet, et participe donc à la prise de décision, notamment dans l'acceptation des changements.

F. La maîtrise des changements inhérents aux projets

Le développement et la mise en place de systèmes informatisés complexes peut se faire selon des cycles de quelques mois à plusieurs années. En interaction avec de nombreux facteurs environnementaux, il est soumis à des changements en permanence. Qu'ils soient à l'initiative du fournisseur du système ou à celle de l'utilisateur, ces changements peuvent être le fait de plusieurs facteurs :

- Les **changements externes** sont sous l'influence de l'évolution technologique, de la réglementation, ou de la compétitivité d'une entreprise ;
- Les **changements internes** peuvent apparaître avec la croissance d'une entreprise, l'acquisition de nouveaux contrats ou de nouveaux produits, qui peuvent entraîner une réorganisation des ressources allouées aux projets ;
- Les **changements d'exigences des utilisateurs** sont un des principaux risques liés aux projets, notamment pour les systèmes avec une interface fortement orientée vers l'utilisateur. Que ce soit des demandes de modifications ou d'ajouts de nouvelles exigences, ces changements

sont généralement découverts pendant le développement, ou juste après la livraison des systèmes ;

- Les **changements de fonctionnalités du système** peuvent être initiés par l'utilisateur ou par le développeur, et doivent être pris en compte dans les projets pour assurer l'acceptation finale ;
- Les **changements liés à la validation** peuvent être nécessaires à toutes les phases et peuvent apparaître tardivement dans l'avancement du projet. Plus longue est la phase de développement avant un test, plus long sera la phase de résolution du problème ;

On considère généralement le **coût d'un changement** dans un projet comme exponentiel à son avancement. Ainsi, une nécessité de modification qui apparaîtrait à la phase de test ou à la mise en production d'un système aura un impact fort sur le coût de développement.

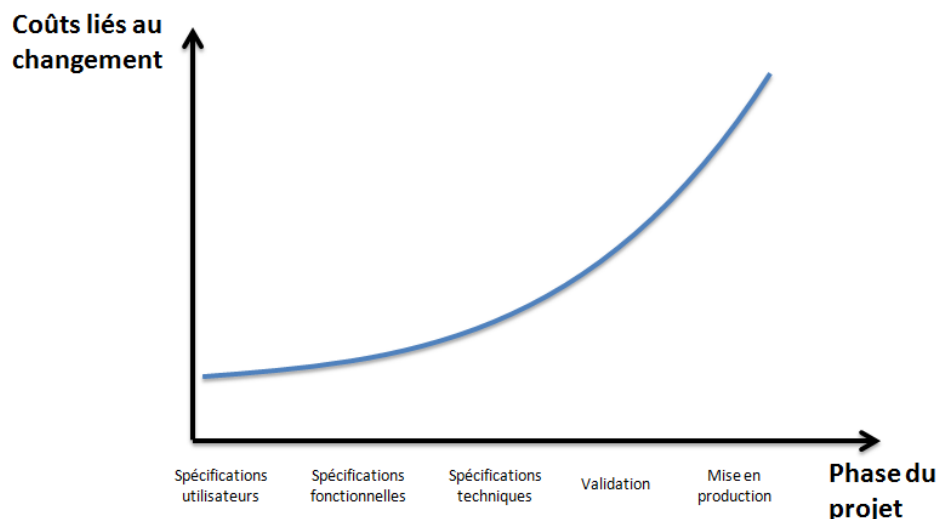


Figure 17: schématisation du rapport coût/changement dans un projet

L'approche classique, *en cascade* ou en *cycle V*, d'un projet de développement de système informatisé place le rôle de l'utilisateur aux extrémités du cycle : spécification et vérification de ses exigences. Sa vision est donc généralement limitée aux données d'entrée et de sortie du projet, et il n'a de retour sur les fonctionnalités développées qu'à la clôture du projet.

Dans un tel contexte, comment assurer une réponse satisfaisante à ces changements afin d'améliorer la qualité du système livré ? Comment assurer un respect des délais de livraison et diminuer les coûts liés à l'intégration de ces changements au cours du projet ? Dès la fin des années 1990, le génie logiciel s'est penché sur la question en proposant un ensemble de principes au travers de méthodologies dites *agiles*.

II. LA GESTION AGILE DE PROJETS

« L'agilité est une réponse à l'élargissement et au durcissement des environnements concurrentiels. Elle permet d'insuffler à l'organisation réactivité et performance » (31).

A. Les principes des méthodologies agiles

En 2001, ce mouvement a été formalisé par la signature d'un accord entre dix-sept experts du développement de logiciels sur un ensemble de valeurs consignées dans un *manifeste agile* (32) :

- **« Les individus et les interactions plutôt que les processus et les outils »** : dans la vision agile, il est préférable d'avoir une équipe qui communique, avec des niveaux de compétence variables, plutôt qu'une équipe composée d'experts dans leur domaine, travaillant de manière isolée ;
- **« L'application fonctionnelle plutôt que la documentation comprehensive »** : le but premier de ces méthodes est la conformité du produit livré. La documentation technique et les autres outils fournis avec les systèmes ne sont pas une finalité ;
- **« La collaboration avec le client plutôt que la négociation des contrats »** : l'utilisateur final doit être impliqué dans le développement du système. La négociation d'un contrat avec le fournisseur en début de projet n'est pas suffisante, le client doit collaborer avec l'équipe et fournir des retours réguliers sur l'adaptation du logiciel à ses attentes ;
- **« La réponse au changement plutôt que le suivi d'un plan »** : la planification initiale du projet doit être flexible afin d'absorber les évolutions attendues par le client.

Depuis cette définition canonique, le mouvement a été suivi par la formalisation de plusieurs méthodologies et a été adoptée par de nombreuses entreprises des nouvelles technologies. Une étude menée auprès de 113 responsables dans les technologies de l'information révèle que **60 % des entreprises ont déjà adopté** ou envisagent d'adopter dans un futur proche **les méthodologies agiles** pour la gestion de leurs projets de développement (33) .

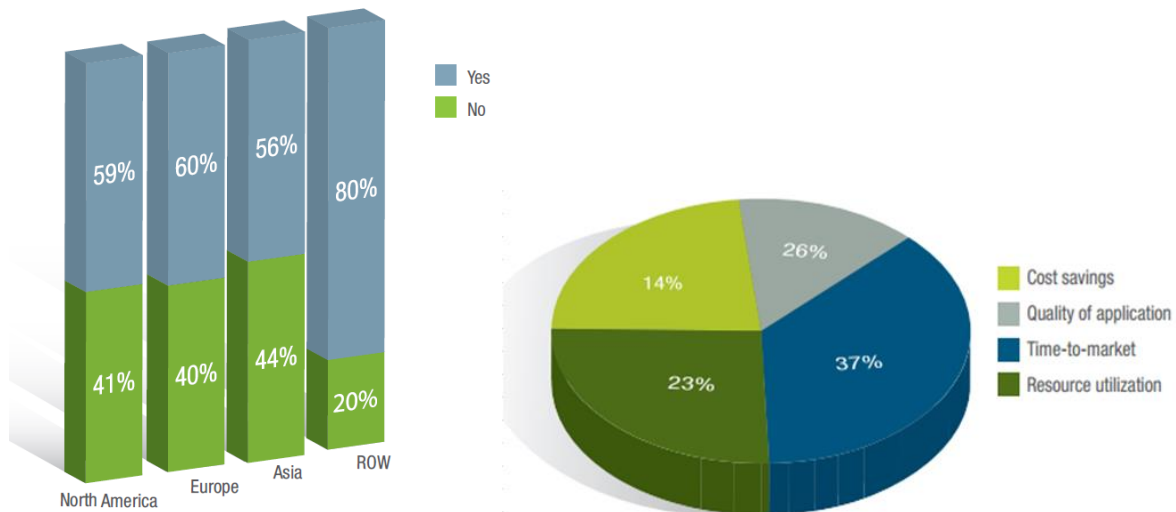


Figure 18: adoption des méthodologies agiles dans les entreprises - Répartition géographique et axes d'amélioration (33)

On remarque que ces méthodologies sont surtout appliquées pour le développement de nouvelles solutions (80 %), et que l'utilisation dans le cadre de projets de moindre envergure est plus faible (46 %). Ce type d'approche permettrait une amélioration des délais de livraison (37 %), une amélioration de la qualité des systèmes (26 %), une meilleure utilisation des ressources (23 %) et même des économies sur le budget initial (14 %) (33).

Dans le domaine pharmaceutique, la pénétration de ces méthodes est plus limitée. En février 2012, un groupe d'experts du GAMP s'intéresse à la question, et en s'appuyant sur le taux de réussite de ces méthodes dans les projets, ils étudient leur compatibilité avec les principes du *GAMP* 5. En conclusion, ils s'accordent sur le fait que ces méthodologies doivent être adaptées et que « sous réserve d'efforts et d'activités complémentaires, notamment en terme de documentation », elles sont compatibles avec les exigences réglementaires (34). Ils identifient également les spécificités et les bénéfices suivants :

- Utilisation d'**étapes itératives** dans le développement ;
- **Test en temps réel** des fonctionnalités implantées par les utilisateurs ;
- **Implication** forte et constante **des utilisateurs** ;
- **Flexibilité au changement** des exigences et des spécifications.

B. La méthode Scrum

En 1986, un article du magazine *Harvard Business Review* s'intéresse à la façon dont les entreprises comme Honda ou Canon réussissent à produire des résultats significatifs « grâce à des équipes de géométrie variable et à un développement de produits en tâche parallèles » (35). L'étude met notamment en évidence l'importance des équipes autorégulées et le rôle du management dans le processus de développement. Les auteurs comparent ces méthodes au monde du rugby où « l'approche classique de type *course de relais* appliquée au développement de produit (...) peut entrer en conflit avec les objectifs de vitesse et de souplesse maximales » (35). Au contraire, l'approche *rugby*, dans laquelle une équipe « cherche à rester unie tout au long du processus, en faisant des passes de balle en avant et en arrière, peut mieux convenir aux attentes actuelles en terme de compétitivité » (35).

Cette méthodologie a été formalisée la première fois par Ken Schwaber et Jeff Sutherland dans *The Scrum Guide*, et elle est maintenant définie comme un « cadre de travail permettant de répondre à des problèmes complexes et changeants tout en livrant de manière productive et créative des produits de la plus grande valeur possible » (36). Elle s'appuie sur le découpage d'un projet en unités de temps, nommées *sprints*. L'adaptation et la réactivité de l'équipe de développement sont facilitées par son auto-organisation (37). Cette méthodologie peut-être modélisée de la façon suivante :

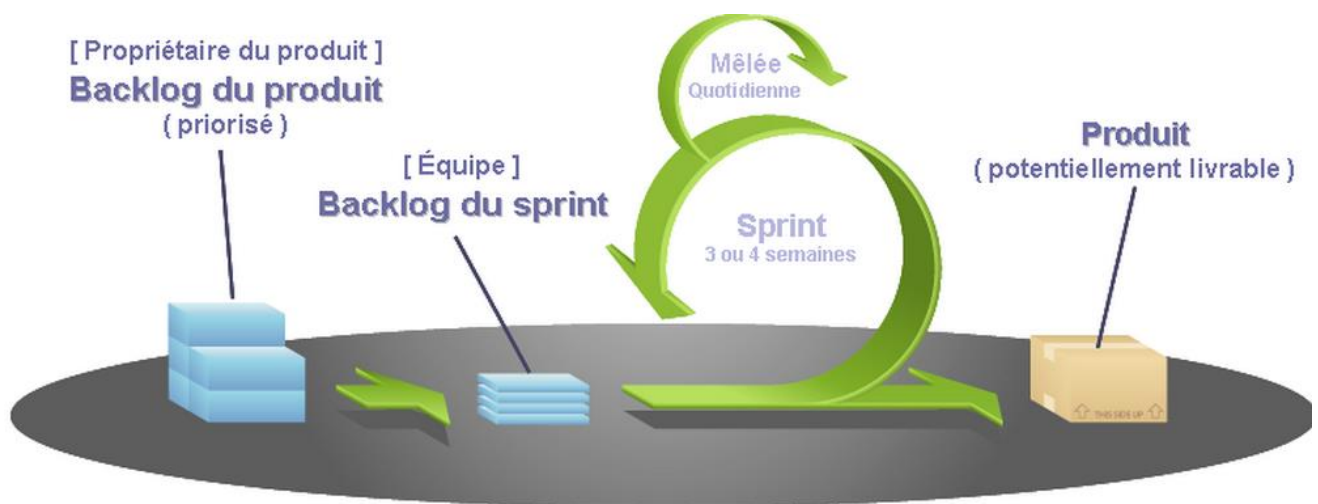


Figure 19: modélisation de la méthode Scrum (Copyright ©1998-2014 Mountain Goat Software)

Le *backlog* du produit est une hiérarchisation des fonctionnalités ou des unités du produit qui seront livrées à chaque *sprint*. La durée d'un *sprint* est variable, mais la méthodologie impose une *mêlée* quotidienne, qui consiste en un point rapide entre tous les membres du projet afin de faciliter la communication. Chaque *sprint* aboutira à la livraison d'une fonctionnalité ou d'une unité *potentiellement livrable* à l'utilisateur, qui contribuera à augmenter la valeur finale du produit. On remarque facilement les avantages de cette méthode par rapport à un cycle de développement organisé *en cascade* :

- **Flexibilité** et intégration continue des changements ;
- **Livraison rapide** de fonctionnalités potentiellement utilisables par l'utilisateur ;
- **Adéquation du produit livré** aux besoins de l'utilisateur final ;
- **Amélioration continue** de la méthodologie de développement, à chaque itération ;
- **Adaptation** des ressources à chaque nouveau cycle ;
- **Priorisation des fonctionnalités** développées.

Théoriquement, cette méthodologie répond donc aux trois principaux facteurs d'échec d'un projet, liés à l'implication des utilisateurs. En effet, il est envisageable de fournir à chaque cycle une nouvelle fonctionnalité à l'utilisateur. Le retour d'expérience est alors immédiat, et les demandes d'amélioration peuvent être prises en compte facilement, les phases de développement n'étant pas terminées. La fiabilité du système est ainsi améliorée à chaque cycle, et il est même possible d'envisager une simplification systématique du produit.

C. La méthode Extreme Programming

Contrairement à la méthode *Scrum*, qui n'est spécifique à aucun type d'ingénierie, la **méthode Extreme Programming** décrit un ensemble d'outils et de pratiques spécifique aux projets informatiques. Formalisée la première fois en 1999 dans un ouvrage intitulé *Extreme Programming Explained*, c'est également une méthode itérative. Elle renvoie à un ensemble de principes et de pratiques allant de la programmation collaborative à l'organisation des équipes.

Elle propose un modèle de développement itératif permettant une intégration continue, avec une **structure à deux niveaux** : d'abord des itérations de développement, puis des itérations de livraison. Chaque cycle de livraison est planifié avec la collaboration du client, qui détermine les scénarios à implémenter. Chaque cycle de développement est finalisé par l'exécution de tests unitaires et chaque cycle de livraison se termine par des tests fonctionnels (38).

Plus spécifique du développement logiciel, cette méthode intègre des notions poussées, et les activités de programmation sont au cœur du projet. La programmation est considérée comme une **discipline collective**, par la mise en commun des codes, leur simplification et leur intégration continue. Malgré ces spécificités complexes, le but de cette approche rejoint celui de la méthode *Scrum* : la livraison rapide de fonctionnalités avec une adaptation aux changements, l'implication de l'utilisateur et l'amélioration continue de la performance du produit développé.

D. L'implication des utilisateurs dans les méthodes agiles

Les méthodes agiles adoptent une position particulière sur la définition des **exigences de l'utilisateur**. Elles considèrent que la définition exhaustive des exigences est à la fois coûteuse et vouée à l'échec (32). Elles préconisent plutôt une participation active et soutenue des utilisateurs, qui accompagnent le travail des développeurs. Cette participation consiste à réagir rapidement à une fonctionnalité livrée et doit permettre d'orienter les activités de conception. Les exigences des utilisateurs sont donc analysées en permanence et les solutions apportées par le fournisseur correspondent au besoin présent.

E. Le test dans les méthodes agiles

Un des avantages des méthodes agiles est l'intégration en continu des activités de vérification, tout au long du développement. Chaque fonctionnalité ou unité est directement testée, à la fin de chaque cycle de livraison, ce qui permet de mener à bien des actions correctives éventuelles immédiatement, en diminuant ainsi leur impact sur la globalité du système.

Le principe va même plus loin, avec le **développement par le test**. Les méthodologies agiles intègrent souvent ce principe, qui préconise la rédaction du test avant le développement de la fonctionnalité. Grâce à cette méthode, les fonctionnalités développées sont simplifiées, car elles permettent uniquement de répondre au test initialement défini.

Les **tests automatisés** prennent également une place importante dans les projets agiles. Même si leur création demande davantage de ressources au départ, leur utilisation lors des itérations dans un développement agile est un réel avantage.

F. Le choix de l'utilisation d'une méthodologie agile

Comme vu précédemment, ce type de méthodologie n'est pas adapté à tous les projets. La décision d'utiliser une méthode agile pour le développement devra donc se faire à l'initiation du projet. Je proposerai donc des critères de décisions en rapport avec les principes fondamentaux de ces méthodologies :

- La **taille de l'équipe projet** doit être la plus faible possible. En effet, la communication étant un des principes clés, il n'est pas envisageable d'utiliser ce type de méthodologie pour un projet impliquant un trop grand nombre d'acteurs ;
- Le **nombre de sites impliqués** doit être restreint, la communication étant également facilitée par la proximité des acteurs du projet ;
- La **compréhension des besoins des utilisateurs** dans ce type de projet se rapproche plus d'une vision que d'une définition claire et définitive, sinon, l'intérêt de ce type de méthodologies est limité ;
- La capacité d'**automatisation des tests** devrait être forte, afin de faciliter les *sprints* ;
- L'**indépendance** du projet par rapport aux autres projets est nécessaire, car la réorganisation de ce type de projet est permanente ;
- La **disponibilité des utilisateurs** doit être suffisante pour faciliter le retour d'information.

G. Quelle compatibilité avec la réglementation pharmaceutique ?

Un article de 2013, publiés par l'*Institute of Electrical and Electronics Engineers*, propose une analyse exhaustive des incompatibilités liées à l'utilisation des méthodes agiles dans un environnement réglementaire fort. Il met en évidence les problèmes de gestion de la traçabilité, de maîtrise des changements et d'exhaustivité de la documentation (39). En effet, ce type de méthodologie se confronte à beaucoup d'exigences réglementaires :

- Comment adopter une méthode qui prône « l'application fonctionnelle plutôt que la documentation compréhensive » alors que la réglementation pharmaceutique exige une **maîtrise parfaite de la documentation** ?
- Comment concilier l'approche particulière de ces méthodologies avec les exigences de l'annexe 11 sur la **maîtrise des changements** ?
- Comment assurer la **traçabilité**, notamment celle des exigences utilisateurs, exigées par les BPF ?

- Quelle place **la gestion du risque** a-t-elle dans ce type de méthodologies ?

Pour répondre à ses exigences particulières, il est possible d'appliquer directement les méthodologies *agiles* « sous réserve d'efforts et d'activités complémentaires » (34), ou de les adapter sous forme de méthodologies *hybrides*, comme la méthode α (40) ou la méthode R-Scrum (41), proposées dans les rares études sur le sujet. Dans tous les cas, le principe fondamental est l'appropriation et l'adoption des principes qui pourraient avoir une valeur ajoutée pour l'entreprise.

H. L'expérience des méthodes agiles dans le domaine pharmaceutique

Les retours d'expérience sur l'utilisation de ces méthodologies dans l'industrie pharmaceutique sont encore limités, car très récents. Dans l'article *Adopting Agile in FDA Regulated Environment*, le groupe Abbott décrit comment a été appliqué la méthodologie Scrum pour le développement d'une plateforme de purification d'acide nucléique. Les équipes décrivent la mise à disposition rapide d'un système fiable et estiment un gain de temps et de budget de l'ordre de 20 à 30 % (42).

Plus récemment, l'*Association for the advancement of medical instrumentation* (AAMI) a publié un guide pour l'utilisation des méthodes agiles dans le développement des dispositifs médicaux informatisés. Il fournit une approche exhaustive de ces méthodes avec une conformité aux standards et à la réglementation de la FDA, notamment en matière de validation. Depuis, de nombreux articles démontrent la compatibilité de ces méthodes avec la réglementation. Les entreprises de conseil dans le domaine du développement informatique tentent également d'apporter des solutions adaptées à l'environnement pharmaceutique.

L'effervescence autour de cette problématique témoigne d'une réelle attente des industries de santé quant aux bénéfices de ces méthodes pour leur développement. Dans un environnement compétitif et en constante mutation, les exigences réglementaires laissent tout de même une possibilité d'adaptation du développement des systèmes informatisés à ces méthodologies, et les entreprises n'ont pas tardé à s'en emparer.

III. EXEMPLE D'UN PROJET DE DÉPLOIEMENT D'UN SYSTÈME INFORMATISÉ

Afin de fournir une illustration à cette analyse méthodologique des projets de validation, je proposerai ici un exemple de gestion d'un projet dont j'ai eu la responsabilité. Ce projet, lié à la mise en place d'un système informatisé développé spécifiquement et déployé sur un site industriel, représente en effet un premier niveau d'agilité, en particulier par l'organisation des activités de validation. Par une capitalisation des ressources, une livraison itérative des solutions sur les différents sites, et leur gestion par des équipes réduites, les projets de déploiement permettent une maîtrise des coûts, des délais et des objectifs liés au développement des systèmes informatisés.

A. Le contexte du projet

Le groupe SANOFI est le résultat de nombreuses fusions et acquisitions de groupes industriels divers. Il en résulte un tissu industriel hétérogène, tant au niveau des activités (R&D, production, distribution, etc.) qu'au niveau technologique de ses sites. Dans le cadre de sa politique de conformité des systèmes informatisés, son choix s'est donc naturellement orienté vers la centralisation des compétences et la standardisation des solutions utilisées sur les sites industriels. L'entité responsable de la conformité des systèmes informatisés a donc été séparée en deux familles :

- Le centre de solution **Design & Build** qui développe et maintient les solutions multisites. Il est également responsable de fournir les kits de déploiements utilisés par le centre de solution **Deploy & Run**.
- Le centre de solution **Deploy & Run** qui déploie les solutions multisites lorsqu'elles sont matures techniquement et d'un point de vue du kit de déploiement.

Ce type d'organisation, parfaitement en phase avec le cycle de vie des systèmes informatisés, nécessite néanmoins une organisation particulière des activités de validation.

B. Description du système et choix du niveau de validation

Le système ASUR est un système de contrôle d'environnement (température et humidité relative) développé pour un déploiement sur les sites industriels. La **partie matérielle** du système est composée des sondes (température et humidité relative) reliées à une centrale de mesure et des

serveurs d'acquisition propre aux sites industriels. La **partie logicielle** multicouche est composée d'un progiciel Aspentech® installé sur un serveur Windows serveur 2008® et dont les données sont visualisées par un client WEB.

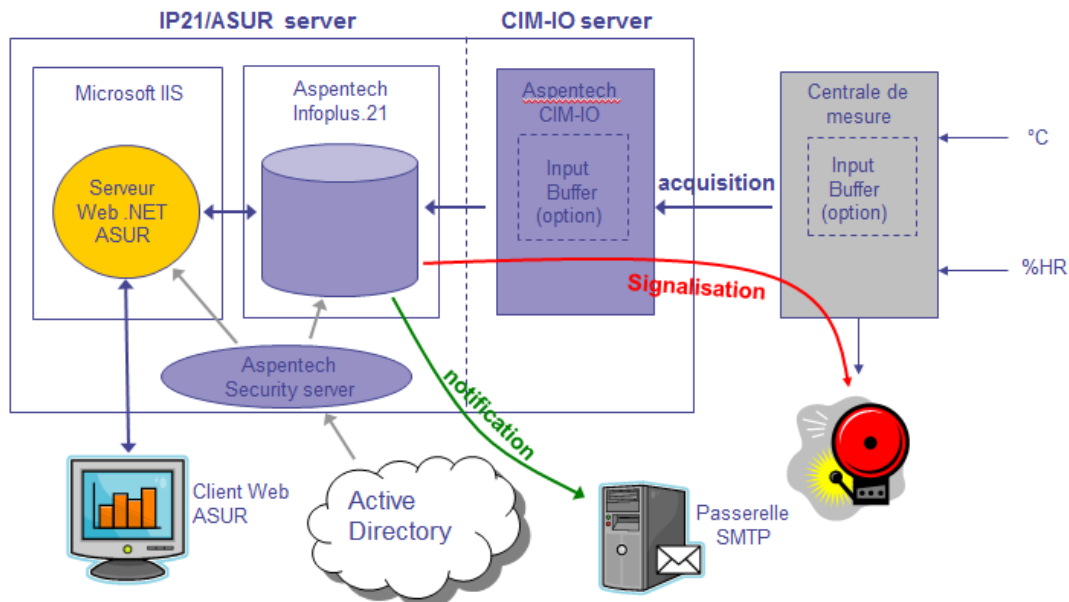


Figure 20: schématisation de la solution ASUR

Ce système est donc un système complexe, car il intègre un logiciel de catégorie 5³, et l'analyse de criticité BPx l'a défini comme critique. En combinant ces 2 attributs, on a donc pu déterminer la nécessité d'un **cycle de validation complet**.

Validation Activity Levels Based on GxP Criticality and System Complexity			
		System Complexity	
		Complex	Simple
GxP System Criticality	Critical	Full Validation (High Risk)	Reduced Validation (Medium Risk)
	Major	Full Validation (High Risk)	Reduced Validation (Medium Risk)
	minor	Reduced Validation (Low Risk)	Reduced Validation (Low Risk)

Figure 21: choix du niveau de validation

³ Classification du GAMP 5

Ce système informatisé est un système multisite, dont la solution a été développée en central et est appliquée localement sur les sites industriels. Le processus de validation, basée sur la gestion des risques, a donc été adapté à cette spécificité du cycle de vie (voir le schéma général à l'[annexe 6](#)). Ce projet a donc nécessité une **validation en deux parties**, avec deux plans de validation distincts. Une partie des activités a été menée par les équipes centrales sur un environnement de test et une autre partie a été menée par les sites sur l'environnement de production. Les livrables associés à la validation ont été les suivants :

- Les **exigences utilisateur** (*URS : User requirement System*) ;
- Un **plan de validation** unique au niveau central puis des **plans de validation** spécifiques à chaque site ;
- Les **spécifications fonctionnelles** ont été rédigées en réponse aux exigences utilisateurs ;
- L'**analyse de risque fonctionnelle** a permis de déterminer la stratégie de test (extrait en [annexe 7](#)) ;
- La **qualification de conception** a été menée par une revue de la matrice de traçabilité et de la documentation de conception ;
- La première étape de la **qualification d'installation** a été effectuée sur un environnement de test, avec la rédaction d'un plan, de cas de test et d'un rapport ;
- La **vérification des exigences utilisateurs** (*UAT : User Acceptance Testing*) a été effectuée par les utilisateurs du système en central, avec la rédaction d'un plan, de cas de test et d'un rapport ;
- L'approbation d'un **certificat de conformité**, permettant une libération pour déploiement ;
- La deuxième étape de la **qualification d'installation** a été effectuée sur l'environnement de production, avec la rédaction d'un plan, de cas de test et d'un rapport
- L'approbation d'une **autorisation de mise en production** (*AFU : Autorisation for Use*) a permis la libération du système ;
- La **vérification des performances** (*UPM : User Process Monitoring*) a finalement permis un retour d'expérience des utilisateurs sur la stabilité du système avec la rédaction d'un plan, de cas de test et d'un rapport ;
- Le **rapport de validation** final.

On peut remarquer que la terminologie utilisée par le groupe Sanofi n'est pas la terminologie classique de validation des processus industriels *QI/QO/QP*, mais la terminologie de *vérification*. La stratégie de validation est ainsi adaptée à la spécificité du cycle de vie du système, permettant notamment une décomposition de la phase de vérification des exigences utilisateur.

i. La vérification d'installation

La phase de vérification d'installation est effectuée sur les deux environnements, le but étant de minimiser au maximum les activités nécessaires sur l'environnement final de production.

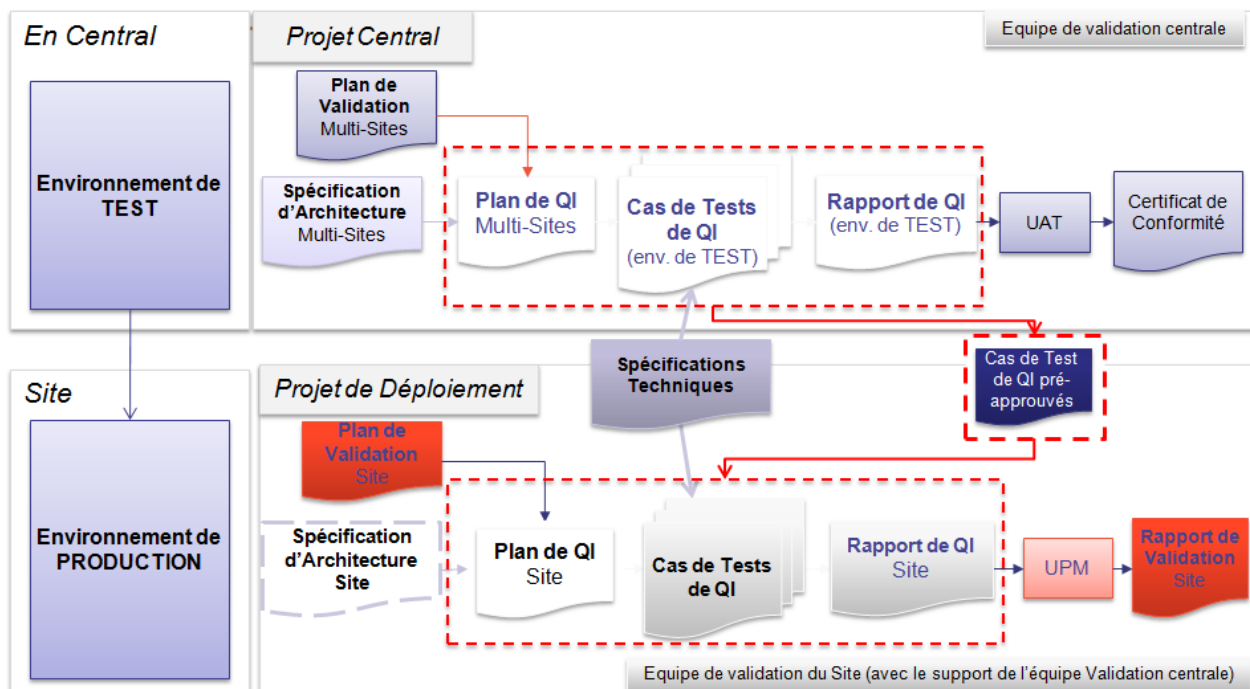


Figure 22: stratégie de test du système ASUR

Au niveau du site, cette phase s'est donc limitée à la vérification du paramétrage de l'appliquatif, par l'exécution de tests fonctionnels. Selon la **spécificité d'architecture** des sites sur lesquels le système est déployé, la stratégie de test peut être différente. Ainsi, une partie des cas de test concernant une architecture *classique* a pu être mise en commun, mais d'autres ont dû être rédigés par les équipes du site, selon sa spécificité.

ii. La vérification des exigences utilisateur (UAT et UPM)

Une autre particularité de ce projet est l'existence de deux types d'utilisateurs. En effet, les utilisateurs du système ayant participé à son développement au niveau central sont différents des utilisateurs finaux liés aux projets de déploiement sur les sites. Ainsi, la **vérification des exigences utilisateur** a également été effectuée en deux parties, avec une étape d'acceptation effectuée par les équipes centrales (UAT) et une étape de vérification des performances du système, exécutée par les utilisateurs finaux (UPM).

Après la mise en production du système, l'UPM a donc été effectuée par l'exécution de tests basés sur un fonctionnement normal du système (acquisition et visualisation des données, génération d'alarmes et de rapports, etc.) et de tests de stress (défaillance de l'acquisition d'une sonde, fonctionnement du serveur de relais, etc.). Ces tests ont permis un retour d'expérience des utilisateurs et ont permis d'adapter la stratégie de validation aux spécificités du site.

iii. La gestion de la documentation de validation

La définition d'un *format de la documentation de validation*⁴ est complètement optimisée dans le cadre des projets de déploiement, par la **mise en commun de la documentation**. En plus des modèles de documentation généraux, définis dans le cadre de la mise en place du plan directeur de validation, la documentation peut être adaptée à chaque projet par les équipes centrales, et mis à disposition des sites sous forme de **kits de livrables**. La rédaction des documents de validation finaux se limite ainsi aux spécificités de chaque site où sont déployés les systèmes. Ces *kits de livrables* peuvent également comporter des cas de tests communs aux activités de vérification des sites.

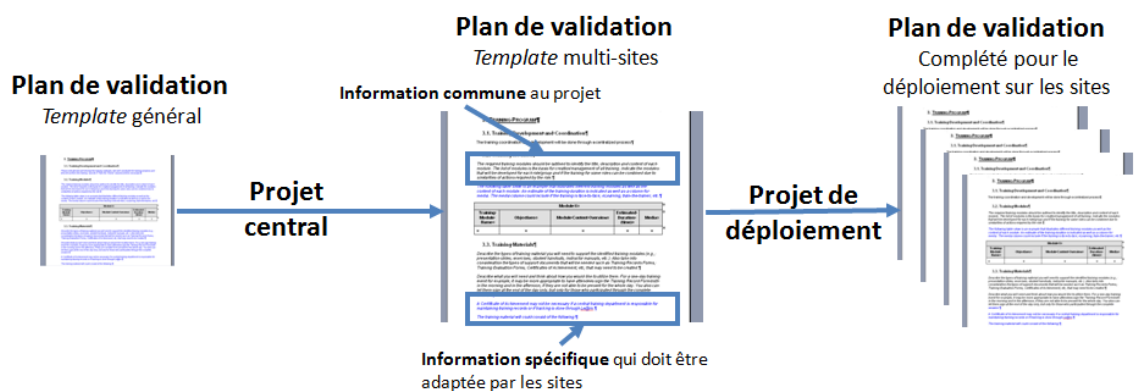


Figure 23: exemple d'optimisation de la documentation de validation pour un projet de déploiement

⁴ La définition d'un format de documentation de validation est une exigence des BPF.

C. L'agilité dans les projets de déploiement

Un projet de ce type peut être considéré comme un **premier niveau d'agilité** dans la gestion des projets. La capitalisation des ressources permet une mise à disposition rapide des solutions et l'itération des cycles de déploiement permet un retour rapide des utilisateurs et une amélioration continue des cycles de livraison. Ces projets doivent être basés sur une méthodologie efficace et formalisée, et l'implication de responsables de la méthodologie dans les activités de validation est un facteur clé de réussite.

Néanmoins, on peut remarquer que l'implication des utilisateurs finaux est restreinte, et limitée aux activités finales de vérification des exigences, même si le rôle des représentants des utilisateurs au niveau central est important. De plus, la réponse aux changements, bien que facilitée par l'adaptation des activités de validation aux spécificités des sites industriels, est également difficile dans ce type de projets.

IV. CONCLUSION DE LA TROISIÈME PARTIE

Afin de limiter les risques d'échecs liés à la conduite des projets, il est nécessaire d'en comprendre les enjeux principaux. Par la formalisation de méthodologies flexibles, la mise à disposition de facilitateurs, ou l'utilisation d'outils collaboratifs, la direction peut alors assurer un taux de réussite acceptable des projets de son entreprise.

Le développement des systèmes informatisés est caractérisé par une confrontation permanente aux changements, auxquels le génie informatique a su s'adapter par l'utilisation des méthodologies *agiles*. Dans un environnement réglementaire fort, la prise en compte de ces méthodologies est néanmoins difficile, car elle se confronte à des exigences particulières, notamment en matière de validation.

Malgré cela, l'environnement pharmaceutique n'est pas incompatible avec un certain degré d'agilité, notamment car les exigences réglementaires sont basées sur une prise en compte du cycle de vie des systèmes informatisés. Par une bonne organisation des ressources, une gestion optimale de la documentation, et une maîtrise à tous les niveaux du risque qualité, il est donc possible de mener une stratégie de validation adaptée à la spécificité de tout type de projet.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Finalement, la richesse des réflexions qui ont été menées autour des problématiques liées à l'utilisation de systèmes informatisés dans les processus pharmaceutiques permet une réelle maîtrise du risque sanitaire. En effet, la réglementation a su s'adapter aux nouveaux enjeux technologiques, et son interprétation par les nombreux groupes institutionnels amène de réelles solutions aux entreprises.

Mais la conformité des systèmes informatisés reste un sujet difficile, et les enjeux ne sont pas toujours bien maîtrisés par les industriels. Pourtant, la prise en compte du risque, et l'adéquation d'une politique de validation avec les cycles de vie des systèmes informatisés apporte une réelle flexibilité, et permet une optimisation des ressources. De plus, l'intégration des principes des méthodologies *agiles*, rapidement adoptées par le génie logiciel au cours des dix dernières années, apporte une réponse adaptée à l'intégration des changements dans développement des systèmes informatisés.

Aujourd'hui, les entreprises pharmaceutiques sont donc capables de répondre correctement aux exigences réglementaires sur la conformité de leurs systèmes informatisés, sujet qui reste critique lors des inspections. Malgré tout, ces sujets restent complexes, et les ressources liées à ces projets sont donc bien souvent externalisées. Les sociétés de conseil en ingénierie sont donc de plus en plus nombreuses à proposer leurs compétences, apportant ainsi à l'industrie pharmaceutique l'expérience d'autres secteurs technologiques réglementés.

ANNEXES

Annexe 1 : annexe 11 des BPF européennes (chapitres *Principe et Généralités*)

PRINCIPE

Cette annexe s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités.

L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée.

Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus.

GENERALITES

1. Gestion du risque

La gestion du risque doit être appliquée tout au long du cycle de vie du système informatisé, en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Ainsi, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé.

2. Personnel

Une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.

3. Fournisseurs et prestataires de services

- 3.1. Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance (e.g. via un accès à distance), la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire.
- 3.2. La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. La nécessité d'un audit doit être basée sur une évaluation du risque.
- 3.3. La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues.
- 3.4. Les informations relatives au système qualité et à l'audit des fournisseurs ou des développeurs de logiciels ainsi que les systèmes installés doivent être disponibles, à la demande des inspecteurs de l'agence chargée de l'évaluation de la conformité aux BPF.

PHASE DU PROJET

4. Validation

- 4.1. La documentation et les rapports de validation doivent couvrir les étapes pertinentes du cycle de vie. Les fabricants doivent être capables de justifier leurs standards, leurs protocoles, leurs critères d'acceptation, leurs procédures et leurs enregistrements, sur la base de leur évaluation du risque.
- 4.2. La documentation de validation doit inclure, le cas échéant, les enregistrements relatifs à la maîtrise des changements et les rapports de toutes les déviations observées durant le processus de validation.
- 4.3. Un inventaire à jour de tous les systèmes concernés et leurs fonctionnalités BPF doit être disponible.

Pour les systèmes critiques, une description à jour du système détaillant les dispositions physiques et logiques, les flux de données et les interfaces avec d'autres systèmes ou processus, les pré-requis concernant les matériels et les logiciels, ainsi que les mesures de sécurité, doit être disponible.

- 4.4. Les spécifications utilisateurs (« Users Requirements Specifications » - URS) doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.
- 4.5. L'utilisateur soumis à la réglementation pharmaceutique doit prendre toutes les mesures raisonnables permettant de s'assurer que le système informatisé a été développé conformément à un système approprié de gestion de la qualité. Le fournisseur doit être évalué de manière adéquate.
- 4.6. En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.
- 4.7. L'adéquation des méthodes et des scénarii de tests doit être démontrée. Ainsi, les limites des paramètres du système (processus) et des données ainsi que le traitement des erreurs, doivent être particulièrement pris en considération. L'adéquation des outils automatisés et des environnements de test doit faire l'objet d'une évaluation documentée.
- 4.8. Si des données sont transférées dans un autre format ou vers un autre système, la validation doit notamment garantir que la valeur et/ou la signification des données ne sont pas altérées durant le processus de migration.

Annexe 3 : exemple du choix du niveau de validation et des livrables associés

Validation Deliverables	Complex Critical / Major	Simple Critical / Major	Complex / Simple Minor *
GxP System Criticality Assessment (SCA)	Mandatory	Combined	Combined
User Requirement Specification (URS)	Mandatory	Combined	Combined
Validation Plan (VP)	Mandatory	Combined	Combined
Functional Requirements Specification (FRS)	Mandatory	Combined	Optional
Functional Risk Assessment (FRA)	Mandatory	Combined	Optional
Supplier Audit	Optional	Optional	Optional
Design Qualification Report (DQR)	Mandatory	Combined	Optional
Installation Qualification (IQ)	Mandatory	Mandatory	Mandatory
Operational Qualification (OQ)	Mandatory	Mandatory	Mandatory
Traceability Matrix (TM)	Mandatory	Combined	Optional
Authorization For Use (AFU, PQ1)	Mandatory	Combined	Combined
Performance Qualification (PQ2)	Combined	Optional	Optional
Validation Report (VR)	Mandatory	Combined	Optional
System Retirement Report (SRR)	Mandatory	Mandatory	Optional

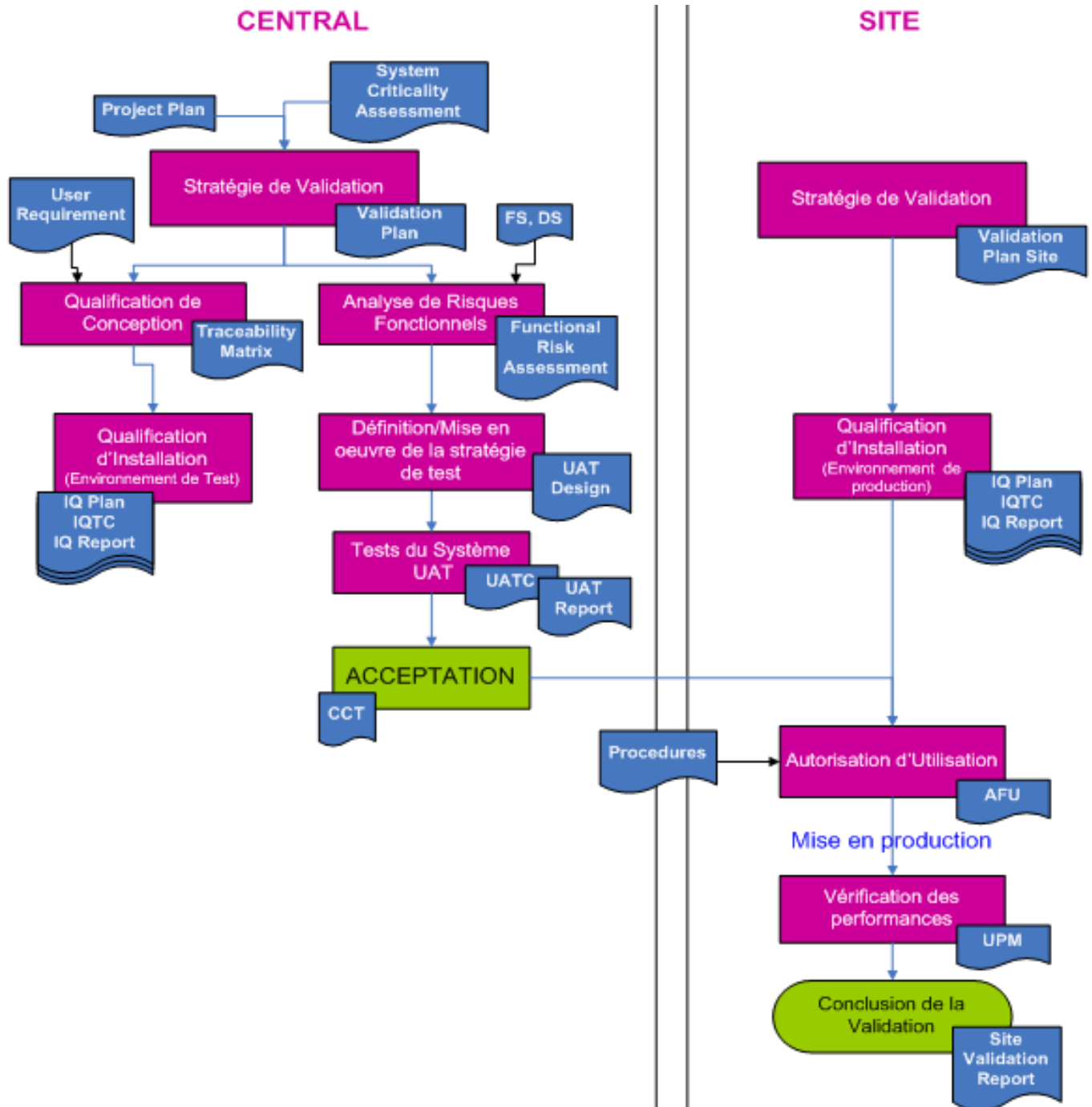
Annexe 4 : exemple de détermination du niveau de stabilité d'un système

	Level of stability determination		
Incidents	<input type="checkbox"/> No GxP major or critical incident	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP major incident	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP critical incident
Deviations	<input type="checkbox"/> No GxP major or critical deviation	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP major deviation	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP critical deviation
Changes	<input type="checkbox"/> No change	<input type="checkbox"/> <u>For local CS:</u> < 5 changes with GxP impact leading to CS validation activities <u>For multisite CS:</u> < 10 changes with GxP impact leading to CS validation activities	<input type="checkbox"/> <u>For local CS:</u> ≥ 5 changes with GxP impact leading to CS validation activities <u>For multisite CS:</u> ≥ 10 changes with GxP impact leading to CS validation activities
Observations from audits or inspections	<input type="checkbox"/> No GxP major or critical observation	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP major observation	<input type="checkbox"/> ≥ 1 GxP critical observation
	↓	↓	↓
	<input type="checkbox"/> All boxes ticked in this column. ↓ High level of stability	<input type="checkbox"/> At least 1 box ticked in this column with no box ticked in the right hand column. ↓ Moderate level of stability	<input type="checkbox"/> At least 1 box ticked in this column. ↓ Low level of stability

Annexe 5 : exemple de tableau d'inspection readiness basé sur les exigences de l'annexe 11

Paragraphe de l'annexe 11	Exigences	Conforme (C) / Non conforme (NC) / Non Applicable (NA)	
		Système A	Système B
2.	Identification des responsabilités		
3.1	Contrats formalisés avec les fournisseurs de services (installation, configuration, validation, maintenance, modification et conservation)		
3.2	Audit fournisseur basé sur une évaluation du risque		
3.4	Information liées à audit et SMQ du fournisseur disponibles		
4.1	Evaluation documentée du risque BPx		
4.1	Documentation selon le cycle de vie		
4.2	Change control et déviation de la validation		
4.3	Description du système (composants matériels et logiciels, interfaces, flux)		
4.4	URS avec évaluation BPF inclus dans la matrice de traçabilité		
4.5	Evaluation du fournisseur du système		
4.6	Evaluation des performances si système complexe		
4.7	Stratégie de test justifiée		
4.7	Environnement de test évalué		
4.8	Plan de retrait du système		
5.	Gestion de l'interface de données avec les autres systèmes		
6.	Double control de la saisie de donnée critiques		
7.1	Accès et sécurisation salles serveurs		
7.1	Sauvegardes périodiques et vérifications		
8.	Possibilité d'impression des données		
9.	Audit trail disponible		
10.	Processus de gestion des changes control en place		
11.	Evaluation périodique programmée		
12	Gestion des accès, habilitation du personnel		
13.	Traçabilité des déviations		
14.	Processus de gestion des signatures électroniques		
15.	Gestion de l'habilitation à la libération des lots		
16.	Plan de continuité défini		
17.	Processus d'archivage des données		

Annexe 6 : stratégie de validation du système ASUR



Annexe 7 : extrait de l'analyse de risque fonctionnelle du système ASUR

FS	Evaluation des risques				Stratégie de test	Stratégie de vérification	Remarques (facultatif)
	FS ID	Nom des spécifications Fonctionnelles	Pertinence GXP	Conséquence d'une défaillance GXP			
Processus de Configuration							
	Initialisation / Modification (via IP21 / generateur Z1) <i>(création des données de base)</i>	Oui	Critique	Moyenne	Test de Challenge	Vérification: Procédures, Formation avant accès, données	Approbation de la liste des points à intégrer dans ASUR dans les systèmes de gestion documentaire
	Modification des données de base (via ASUR) (+ signature électronique)	Oui	Critique	Moyenne	Test de Challenge	Vérification: Procédures, Formation avant accès, données	N/A
	Inhibition (de surveillance / remontée d'alerte) (+ signature électronique)	Oui	Critique	Moyenne	Test de Challenge	Vérification: Procédures, Formation avant accès, données	N/A
Processus d'Acquisition							
	Transfert d'info entre l'interface d'entrée et ASUR	Oui	Critique	Moyenne	Test de Challenge	Vérification: Procédures, Formation avant accès, données	N/A

GLOSSAIRE

Analyse de risque [ICH Q9]

Estimation du risque associé aux dangers identifiés.

Audit ou inspection [ISO]

Processus systématique, indépendant et documenté, mené en vue d'obtenir des preuves d'audit et de les évaluer objectivement afin de déterminer quels critères convenus sont satisfaits.

Besoin [ISO]

Nécessité ou désir éprouvé par un utilisateur, exprimé en termes de finalité, sans référence aux solutions techniques susceptibles d'y répondre.

Conception [IEEE]

Processus de définition de l'architecture, des composants, des interfaces et des autres caractéristiques d'un système ou d'un composant.

Conformité BPx

Respect des exigences réglementaires énoncées dans les textes de bonnes pratiques du domaine pharmaceutique.

Cycle de vie [BPF]

Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance

Danger [ICH Q9]

Source potentielle d'un dommage.

Détectabilité [ICH Q9]

Capacité à découvrir ou à mettre en évidence l'existence d'un danger.

Environnement opérationnel

Ensemble des éléments extérieurs au système (autres systèmes, équipements, personnel non utilisateur, etc.) et spécifiques à son environnement d'utilisation.

Environnement de test

Ensemble des éléments extérieurs au système (autres systèmes, équipements, personnel non utilisateur, etc.) spécifiquement conçu afin d'assurer une réponse aux tests proche de celle obtenue en environnement opérationnel.

Fournisseur [ISO]

Organisation ou individu, internes ou externes à l'utilisateur, fournissant ou subvenant aux besoins en produits ou en services tout au long du cycle de vie du système.

Impact BPx d'un système ou d'une fonction

D'une manière générale, c'est l'effet potentiel sur la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit. Plus précisément, l'effet potentiel de chaque système ou fonction doit être mis en parallèle avec les exigences réglementaires particulières de son domaine d'utilisation.

Logiciel ou software [Larousse]

Ensemble des programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatif au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données

Logiciel standard du commerce ou *Commercial Off-the-Shell Software (COTS)* [IEEE]

Logiciel défini d'après un besoin induit par le marché, disponible dans le commerce et dont l'adéquation à un usage a été démontrée par un vaste éventail d'utilisateurs.

Matériel ou *hardware* [Larousse]

Ensemble des éléments physiques employés pour le traitement de l'information (dispositifs d'entrée-sortie, organes de liaison, mémoires, circuits de traitement).

Méthode agile

Approche méthodologique itérative et incrémentale permettant une adaptabilité et une réactivité face aux changements (Scrum, XP, etc.).

Plan de validation

Document décrivant la stratégie globale ainsi que les responsabilités des parties prenantes de la validation d'un système ou d'un processus.

Projet [ISO]

Processus unique qui consiste en un ensemble d'activités coordonnées et maîtrisées comportant des dates de début et de fin, entreprises dans le but d'atteindre un objectif conforme à des exigences spécifiques, incluant les contraintes de délais, de coûts et de ressources.

Produit [ISO]

Résultat d'activités ou de processus, à savoir toutes marchandises, processus, service, système, stratégie ou organisation.

Qualification d'installation (QI) [BPF]

C'est la preuve de l'« installation des équipements (...) contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ».

Qualification opérationnelle (QO) [BPF]

Cette étape doit succéder à la première et contient des « essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements » qui doivent permettre une « libération officielle des installations, systèmes et équipements ».

Qualification de performance (QP) [BPF]

Cette étape doit succéder aux deux premières qualifications et permet de « définir les limites d'exploitation supérieures et inférieures » des systèmes. Cette étape peut-être assimilée à la QO si cela s'avère justifié.

Revue périodique [GAMP]

Évaluation documentée des procédures, des enregistrements, des performances et de la documentation, d'un système informatisé pour déterminer s'il se trouve toujours dans un état validé et quelles actions sont éventuellement nécessaires pour le remettre dans un état validé.

Système informatique [IEEE]

Système comportant un ou plusieurs ordinateurs et les logiciels associés.

Système informatisé [FDA]

Inclus le matériel, les logiciels, les équipements périphériques, le personnel et la documentation.

Spécifications [IEEE]

Document qui spécifie, de manière complète, précise et vérifiable, les exigences, la conception, le comportement et les autres caractéristiques d'un système ou d'un composant, et souvent les procédures permettant de déterminer si ces dispositions ont été satisfaites.

Système informatisé sur mesure ou personnalisé [BPF]

Système informatisé conçu de manière unique afin de convenir à un processus spécifique.

Système qualité [ICH Q9]

Ensemble des aspects d'un système mettant en œuvre la politique de qualité et garantissant que les objectifs de qualité sont atteints.

Tests d'acceptation (FAT et SAT) [IEEE]

Tests effectués pour déterminer si un système satisfait ou non à ses critères d'acceptation afin de permettre au client de déterminer s'il doit accepter ou non le système.

Tests fonctionnels [IEEE]

Tests ignorant le mécanisme interne ou la structure d'un système ou d'un composant, et se concentrant sur les sorties générées en réponse aux entrées choisies et aux conditions d'exécution.

Tests structurels [IEEE]

Tests prenant en compte le mécanisme interne d'un système ou d'un composant.

Utilisateur [ISO]

Personne ou organisme pour lesquels le produit est conçu et qui exploitent au moins l'une de ses fonctions à un moment quelconque de son cycle de vie.

Validation [BPF]

Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

Vérification [ISO]

Confirmation, grâce à la fourniture d'une preuve objective que les exigences spécifiées sont satisfaites.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Larousse.** *Dictionnaire de français Larousse.* 2013.
2. **ANSM.** *Bonnes pratiques de fabrication - Bulletin officiel No 2014/1 bis Fascicule spécial.* 2014.
3. **FDA.** Glossary of Computer System Software Development Terminology. [En ligne] [Citation : 9 décembre 2014.] <http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm>.
4. **PIC/S.** *Good Practices For Computerised Systems In Regulated "GXP" Environments.* s.l. : PIC/S Secretariat, 2007.
5. **ANSM.** *Bonnes pratique de distribution des médicaments à usage humain - Bulletin officiel n°No 2014/9 bis facicule spécial.* 2014.
6. **FDA.** <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/>. [En ligne] [Citation : 6 Octobre 2014.]
7. **FDA.** *Code of Federal Regulation - Title 21, Volume 4, Part 211 - Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.* 2009.
8. **FDA.** *Computerized Systems in Drug Establishments.* Février 1983.
9. **FDA.** *Code of Federal Regulation - Title 21, Volume 1, Part 11 - Electronic records; Electronic Signatures.* 2008.
10. **Montgomery, Chris.** Experiences in Regulatory Inspection involving CSV. [En ligne] 2007. [Citation : 5 décembre 2014.] http://www.ssfa.it/allegati/GDL_GIQAR_Experiences-Inspections-cmontgomery.pdf.
11. **FDA.** *Guidance for industry Part 11, electronic records; Electronic signature - Scope and application.* 2003.
12. **FDA.** *Quality System Regulation.* Avril 2014.
13. **FDA.** *General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff.* 2002.
14. **Sheme, PIC/S.** [En ligne] [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.picscheme.org/members.php>.
15. **ISPE.** *GAMP 5 : Une approche de la conformité des systèmes informatisés BPx basée sur les risques.* 2010.
16. **American society for testing and material .** *ASTM E2500 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.* Juin 2007.
17. **Agalloco, J.** *Validation: an unconventional review and reinvention.* s.l. : PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 1995. pp. 175–179.
18. **Leveson, Nancy.** *Medical device: The Therac-25.* [En ligne] 1995. [Citation : 5 décembre 2014.] <http://sunnyday.mit.edu/papers/therac.pdf>.

19. **FDA.** About Warning and Close-Out Letters. [En ligne] [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm278624.htm>.
20. **AFNOR.** *NF EN ISO 73:2009 - Management du risque - Vocabulaire.* 2009.
21. **AFNOR.** *PR EN 9134: Systèmes qualité - Ligne conductrices pour le management du risque concernant la chaîne des fournisseurs.* 2005.
22. **PIC/S.** *Recommendations on "Validation master plan, installation and operational qualification, non-stérile process validation, cleaning validation".* 2007.
23. **Bogue, Robert.** Use S.M.A.R.T. goals to launch management by objectives plan. [En ligne] [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.techrepublic.com/article/use-smart-goals-to-launch-management-by-objectives-plan/>.
24. **AFNOR.** *ISO 10006: "Lignes directrices pour le management de la qualité dans les projets".* 2003.
25. **Dynamic Markets Limited.** IT Projects: Experience Certainty. Independent Market Research Report. [En ligne] Août 2007. [Citation : 3 décembre 2014.] http://www.tcs.com/Insights/Documents/independant_markets_research_report.pdf.
26. **The Standish Group International.** Chaos Report 2013. [En ligne] 2013. [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.versionone.com/assets/img/files/CHAOSManifesto2013.pdf>.
27. **AFNOR.** *Norme NF X50-151 Analyse de la valeur, analyse fonctionnelle - Expression fonctionnelle du besoin et cahier des charges fonctionnel.* 1991.
28. **Institute of Electrical and Electronics Engineers.** Pratique recommandée par IEEE pour la préparation de spécifications d'exigences de logiciel. [En ligne] 1998. [Citation : 5 décembre 2014.] http://www.ptidej.net/course/log3410/fall11/Lectures/Pratique_Recommandee_Par_IEEE_pour_la%20_Specification.pdf.
29. **Schmitt, Geoffroy.** *Le management de projet appliqué aux SI.* s.l. : Lavoisier, 2010.
30. **Morley, Chantal.** *Management d'un projet Système d'Information.* s.l. : Dunod, 2012.
31. **Vickoff, Jean Pierre.** *Systèmes d'Information et Processus Agiles.* s.l. : Lavoisier, 2003.
32. **Khalil, Carine.** Les méthodes « agiles » de management de projets informatiques : une analyse « par la pratique ». [En ligne] 2011. [Citation : 5 décembre 2014.] <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00683828/document>.
33. **Capgemini Group.** 2010-11 World Quality Report. [En ligne] novembre 2010. [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.capgemini.com/resources/2010-11-world-quality-report>.
34. **ISPE.** Alternative software development models in GxP environments. [En ligne] Février 2012. [Citation : 5 décembre 2014.] http://www.ispe.org/pharmaceutical_engineering/jan2012.
35. **Hakeuchi, Hirotaka et Nonaka, Ikujiro.** The New New Product Development Game. [En ligne] Janvier 1986. [Citation : 5 décembre 2014.] <https://hbr.org/1986/01/the-new-new-product-development-game>.

36. **Sutherland, Jeff et Schwaber, Ken.** The Scrum Guide. [En ligne] Juillet 2013. [Citation : 5 décembre 2014.] <http://www.scrumguides.org/docs/scrumguide/v1/Scrum-Guide-US.pdf>.
37. **S.Rubin, Kenneth.** *SCRUM, Management de projet agile*. s.l. : Pearson, 2013.
38. **Beck, Kent.** *Extreme Programming Explained*. s.l. : Addison-Wesley, 1999.
39. **Fitzgerald, Brian.** Scaling Agile Methods to Regulated Environments: An Industry Case Study. [En ligne] 2013. [Citation : 5 décembre 2014.] http://staff.lero.ie/stol/files/2013/04/ICSE2013_Fitzgerald_etal.pdf.
40. **Hajou, A., Batenburg, R. S. et Jansen, S.** Method æ; the agile software development method tailored for the pharmaceutical industry. [En ligne] 2013. [Citation : 5 décembre 2014.] <https://slingerjansen.files.wordpress.com/2009/04/e36-method-c3a6-the-agile-software-development-method-tailored-for-the-pharmaceutical-industry.pdf>.
41. **O'Sullivan, Ryan et O'Brien, Donal.** Agile Software Development in QUMAS - ISPE. [En ligne] Octobre 2013. [Citation : 5 décembre 2014.] www.ispe.org/agilesoftwarequmas.pdf.
42. **Rasmussen, Rod.** *Adopting Agile in FDA Regulated Environnement*. Chicago : Agile Conference, Août 2009.

Nom – Prénoms : POUVREAU Thomas, Benoît

Titre de la thèse : Les systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique : approche de la conformité basée sur les risques et gestion agile des projets de validation.

Résumé de la thèse :

L'avènement de l'ère numérique a bouleversé les enjeux de l'industrie, et les systèmes informatisés sont aujourd'hui au centre de nombreux processus opérationnels. Par leur impact direct sur la santé des patients, l'utilisation de ces systèmes dans l'industrie pharmaceutique implique le respect de critères qualitatifs rigoureux et fait de ce secteur l'un des plus réglementés en matière de validation.

Partie intégrante du système qualité d'une entreprise, la gestion de la conformité des systèmes informatisés est un processus lourd et souvent consommateur de ressources. Comment alors faire preuve de flexibilité dans la mise en place de nouveaux projets, afin de tirer profit des évolutions technologiques ? Une politique de gestion de projets efficace, inspirée des principes des méthodologies agiles, apporte un premier niveau de réactivité à l'entreprise. Associées à une maîtrise des risques pertinente, ces principes permettent alors une intégration rapide des évolutions technologiques, en conformité avec les exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique.

Mots clés :

VALIDATION	GESTION DU RISQUE
SYSTÈME INFORMATISÉ	GESTION DE PROJET
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	METHODOLOGIES AGILES
ASSURANCE QUALITE	SCRUM

Jury :

PRÉSIDENT : Pierre TCHORELOFF - *Professeur des universités*
JURY: Bruno CHAUMET – *Responsable AQ Sanofi*
Jean-Paul BICHET - *Pharmacien*