



HAL
open science

Projet de mise en place et optimisation d'un dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique et son lien avec l'intégrité des données

Alexandre Charrier

► **To cite this version:**

Alexandre Charrier. Projet de mise en place et optimisation d'un dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique et son lien avec l'intégrité des données. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043021

HAL Id: dumas-03043021

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043021>

Submitted on 7 Dec 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019-2020

Thèse n° 119

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/11/2020

Par CHARRIER Alexandre

Né le 13/10/1995 à Troyes

Projet de mise en place et optimisation d'un dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique et son lien avec l'intégrité des données.

Conception du dossier de lot électronique, compliance avec l'intégrité des données, mise en place d'un tel projet dans l'industrie pharmaceutique et son optimisation.

Sous la direction de : Mme. COCOLLOS Céline

Membres du jury :

Pr. Berque-Bestel Isabelle (présidente)
Mme. Cocollos Céline (directrice)
Mme. Pljevaljcic Branka (membre invité)

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2019-2020

Thèse n° 119

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 02/11/2020

Par CHARRIER Alexandre

Né le 13/10/1995 à Troyes

Projet de mise en place et optimisation d'un dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique et son lien avec l'intégrité des données.

Conception du dossier de lot électronique, compliance avec l'intégrité des données, mise en place d'un tel projet dans l'industrie pharmaceutique et son optimisation.

Sous la direction de : Mme. COCOLLOS Céline

Membres du jury :

Pr. Berque-Bestel Isabelle (présidente)
Mme. Cocollos Céline (directrice)
Mme. Pljevaljcic Branka (membre invité)

Remerciements

Aux membres du jury pour la qualité des conseils transmis, disponibilité confiée et expériences témoignées. J'adresse mes sincères remerciements pour le temps accordé, paroles, réflexions et critiques qui m'ont aidé à concrétiser cette thèse.

A Papa et Maman qui êtes les personnes les plus précieuses que j'ai et dois avant tout ma réussite à vous deux ! Je n'aurai rien pu faire sans votre ADN.

A Flamby et Gerbouze que j'aime quand même bien que vous n'ayez pas daigné lire une seule fois ce récit exaltant.

A ma Paupiette d'amour composée à 90% d'énergie positive et 90% d'inspiration, non ça ne fait pas 180% car elle est multitâche et fantastique !

A ma plante carnivore pour n'avoir jamais demandé « alors ça avance cette thèse ? ».

A toutes les personnes absolument encourageantes qui m'ont demandé ce que je faisais : « ah tu écris une thèse sur l'intégrité de quoi déjà ? Mais t'es sûr que tu es en pharmacie ? ».

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE 1 : L'ENVIRONNEMENT DE L'INTEGRITE DES DONNEES ET GENERALITES SUR LE DOSSIER DE LOT DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	10
1. GENERALITES AUTOUR DE L'INTEGRITE DES DONNEES.....	10
1.1. LES DONNEES	10
1.2. LES DIFFERENTS SYSTEMES.....	12
1.3. L'AUDIT TRAIL.....	13
1.4. LE PRINCIPE DE DATA GOVERNANCE.....	14
1.5. LA SAUVEGARDE DES DONNEES.....	14
1.6. LE CYCLE DE VIE DES DONNEES.....	14
1.7. LA DESTRUCTION DES DONNEES.....	15
1.8. LA PROTECTION DES DONNEES.....	15
1.9. L'INTEGRITE DES DONNEES	16
2. ACTEURS IMPLIQUES DANS L'INTEGRITE DES DONNEES.....	17
2.1. STRUCTURES INSTITUTIONNELLES.....	17
2.2. STRUCTURES REGLEMENTAIRES	20
3. INTEGRITE DES DONNEES ET REGLEMENTATION.....	24
3.1. CHAPITRE 4 DES BPF	24
3.2. ANNEXE 11 DES BPF	25
3.3. REGLEMENTATION 21 CFR PARTIE 11 DE LA FDA	26
4. LE PRINCIPE DE L'ALCOA	26
4.1. PRECISIONS ADDITIONNELLES AVEC ALCOA+.....	30
4.2. LIEN ENTRE LES PRINCIPES ALCOA ET LES BPF.....	31
5. LE DOSSIER DE LOT DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	31
5.1. EXEMPLE TYPE D'UN DOSSIER DE LOT.....	35
5.2. INTERVENANTS AUTOUR DU DOSSIER DE LOT	36
5.3. LE PARCOURS DU DOSSIER DE LOT	36
5.4. PROBLEMATIQUES LIEES AU FORMAT PAPIER	37
5.5. LE DOSSIER DE LOT ELECTRONIQUE	38

PARTIE 2 : GESTION D'UN PROJET DE TRANSFORMATION DANS UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	41
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA GESTION DE PROJETS PHARMACEUTIQUES	41
1. DEFINITION.....	41
2. ABORDER UN PROJET	42
3. LES MULTIPLES PHASES D'UN PROJET	43
4. L'EQUIPE PROJET	45
5. SAVOIR MAITRISER LES RISQUES	46
6. QUELQUES OUTILS UTILISES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	49
6.1. GESTION DE LA QUALITE.....	49
6.2. GESTION DOCUMENTAIRE	54
CHAPITRE 2 : CYCLE DE VIE D'UN PROJET INFORMATIQUE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET METHODES DE DEVELOPPEMENT	60
7. LE CYCLE EN V.....	60
8. DEFINITION DES ATTENTES	62
9. CHOIX ENVISAGEABLES POUR UN DEVELOPPEMENT TECHNIQUE	64
PARTIE 3 : FAIRE FACE AUX PROBLEMATIQUES LORS DE LA MISE EN PLACE ET L'OPTIMISATION DE L'EBR....	69
CHAPITRE 1 : GOUVERNANCE DES DONNEES ET VALIDATION PHARMACEUTIQUE	70
1. LA GOUVERNANCE DES DONNEES.....	70
2. LA VALIDATION PHARMACEUTIQUE	75
2.1. DIFFERENTES VALIDATIONS POUR DE MULTIPLES BESOINS	77
2.2. ÉLABORER UN PLAN DE VALIDATION	78
2.3. LE CYCLE DU PROJET DE VALIDATION.....	79
2.4. LES DIFFERENTES QUALIFICATIONS	80
2.5. DOCUMENTATION ASSOCIEE.....	82
CHAPITRE 2 : CAS PRATIQUE D'UN PROJET DE REDEVELOPPEMENT D'UN EBR.....	83
3. REAGIR FACE A UNE ANOMALIE DE L'INTEGRITE DES DONNEES.....	83
4. REDEVELOPPEMENT ET OPTIMISATION D'UN SYSTEME EN PLACE	84
4.1. ÉTAT DES LIEUX DE L'EXISTANT	86
4.2. REDACTION D'UN CAHIER DES CHARGES	90
4.3. OPTIMISATIONS.....	93
CONCLUSION.....	101
BIBLIOGRAPHIE	105

Liste des figures

Figure 1 : Les différents types de données	11
Figure 2 : Représentation visuelle entre les données et métadonnées (2)	12
Figure 3 : Représentation d'un système informatique et informatisé.....	13
Figure 4 : Logo du PIC/S	17
Figure 5 : Logo de l'OMS	18
Figure 6 : Logo de l'ISPE	18
Figure 7 : Logo de l'ICH	19
Figure 8 : Logo de la FDA.....	20
Figure 9 : Logo de l'ANSM	21
Figure 10 : Logo de la MHRA.....	22
Figure 11 : Logo de l'EMA	23
Figure 12 : Textes réglementaires autour de l'intégrité des données	24
Figure 13 : Illustration du principe ALCOA	27
Figure 14 : Diverses notions autour du dossier de lot pharmaceutique	32
Figure 15 : Quelques acteurs impliqués autour du dossier de lot	36
Figure 16 : Étapes à définir pour réaliser un projet	43
Figure 17 : Les trois phases d'un projet selon A. Bruce et K. Langdon.....	43
Figure 18 : Illustration du processus général de la démarche AMDEC	46
Figure 19 : Outils autour de la gestion de la qualité	50
Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa.....	51
Figure 21 : Exemple de SWOT applicable à l'implémentation d'un eBR	52
Figure 22 : Représentation des 5 pourquoi	53
Figure 23 : Outils autour de la gestion documentaire	54
Figure 24 : Exemple d'un diagramme de PERT	56
Figure 25 : Exemple standard d'un PDCA.....	58
Figure 26 : Exemple d'un cycle en V.....	61
Figure 27 : Principales catégories de cahier des charges.....	62
Figure 28 : Notion du comportement autour de la gouvernance des données.....	70
Figure 29 : Notion de l'organisation autour de la gouvernance des données	72

Figure 30 : Équipes intervenantes dans un processus de validation	77
Figure 31 : Phases d'un cycle de validation.....	79
Figure 32 : Les différentes qualifications	81
Figure 33 : Démarche générale autour des CAPA.....	83
Figure 34 : Évolution du temps moyen par dossier consacré à la gestion des anomalies	85
Figure 35 : Avantages et inconvénients observés d'un eBR.....	87
Figure 36 : Saisies préconfigurées pour un vide de ligne.....	88
Figure 37 : Services concernés pour l'optimisation de l'eBR partie AQ.....	92
Figure 38 : Visuel de la nouvelle page "bilan personnes"	95
Figure 39 : Tableau des contrôles spécifiques avant optimisation	96
Figure 40 : Suivi d'étape avant optimisation.....	97
Figure 41 : Check-list de contrôle en box avant optimisation.....	98

Liste des tableaux

Tableau 1 : Exemples autour de la notion "attribuable"	28
Tableau 2 : Exemples autour de la notion "lisible"	28
Tableau 3 : Exemples autour de la notion "contemporaine".....	29
Tableau 4 : Exemples autour de la notion "originale"	29
Tableau 5 : Exemples autour de la notion "exacte"	30
Tableau 6 : Allusions au principe ALCOA dans les BPF.....	31
Tableau 8 : Grille de cotation AMDEC.....	48
Tableau 9 : Exemple de questions posées lors d'un QQQCCP.....	53
Tableau 10 : Synthèse des avantages et inconvénients lors d'un développement interne	65
Tableau 11 : Synthèse des avantages et inconvénients lors d'un développement externe ...	67

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSI : American National Standards Institute

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

AQ : Assurance Qualité

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Preventive action

CdC : Cahier des Charges

eBR : electronic Batch Record

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

GAMP : Good Automated Manufacturing Process

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : Conseil International d'Harmonisation

ISPE : Société Internationale de Génie Pharmaceutique

IT : information Technology

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCA : Plan, Do, Check, Act

QOQCCP : Qui, quoi, où, quand, comment, combien et pourquoi

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

USB : Universal Serial Bus

Introduction

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, le sujet de l'intégrité des données (data integrity) prend une place majeure et grandissante au regard des autorités réglementaires internationales. Cette notion devient une exigence fondamentale du système qualité pharmaceutique et un point principal pour les inspections réalisées par les autorités de santé. Une des étapes critiques lors de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM) est centrée sur l'intégrité des données. Ces informations doivent être cohérentes, fiables et exactes pour garantir la prise de décision importante.

Cette focalisation a été initiée par l'augmentation significative du nombre et des types de problèmes liés à l'intégrité des données lors de ces dernières années. Les cas de fraudes sont de plus en plus fréquents et sophistiqués, pouvant provoquer des incidents sur la qualité des produits voire la sécurité du patient. Ces événements induisent inévitablement une perte de confiance des autorités mais aussi du grand public et ce point n'est pas à négliger pour les industries pharmaceutiques.

Nous traversons une ère où la digitalisation occupe de plus en plus d'espace et permet de créer de nouvelles opportunités. Le progrès technologique continu est devenu une priorité absolue pour ses multiples avantages comme réduire les coûts, augmenter la productivité, simplifier les processus. L'intégrité des données rentre donc au cœur des préoccupations avec une portée internationale. Le rôle actuel des industries pharmaceutiques est de rétablir cette confiance en mettant en place des stratégies efficaces pour lutter contre les risques pouvant compromettre cette intégrité. La transition des industries passe ainsi par plusieurs outils dont le dossier de lot dématérialisé sur lequel nous allons nous concentrer pour illustrer la mise en conformité avec les autorités autour de cette notion.

Dans la première partie, les principaux termes autour de l'intégrité des données seront définis ainsi que le potentiel et l'intérêt d'un dossier de lot électronique.

Une deuxième partie exposera l'approche de la gestion d'un projet de transformation dans l'industrie ainsi que le cycle de vie d'un projet informatique.

Enfin dans une dernière partie, les problématiques de mise en place d'un tel projet seront abordées avant de détailler un cas concret d'optimisation d'un eBR.

PARTIE 1 :

L'environnement de l'intégrité des données et généralités sur le dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique

1. Généralités autour de l'intégrité des données

Il est capital d'être en mesure de détecter des anomalies dans le système industriel pharmaceutique. C'est par l'identification de défaillances que l'on est capable d'entrer dans un processus d'amélioration continue. Récemment, des lignes directrices ont été publiées avec un vocabulaire nouveau pour les industries. Définir et comprendre ces nouvelles notions est indispensable afin d'éviter au mieux de multiples interprétations ou des confusions. L'intégrité des données peut être soumise à ces exigences à n'importe quelle étape du cycle de vie du médicament. Il est donc important de comprendre toutes ces étapes pour maîtriser le risque en fonction de la criticité de la donnée.

1.1. Les données

Une donnée est une description élémentaire d'une réalité. Par exemple, cela peut aussi bien être une observation constatée qu'une mesure réalisée.

Dans l'industrie du médicament, c'est avant tout le socle pour la prise de décision pharmaceutique. C'est à partir d'elle qu'il est possible de construire un historique des événements, permettant de mener des enquêtes et une traçabilité lors d'audits. Si une tendance se mesure, des extrapolations peuvent être réalisées dans un but d'amélioration ou de correction.

Une donnée à proprement parler est issue d'une donnée brute ou donnée originale. Celle-ci se présente sous le format initial dans lequel elle a été générée.

Il peut donc s'agir d'une donnée papier suite à une opération manuelle ou d'une donnée électronique via un système informatisé (1).

La Figure 1 expose un aperçu des différents types de données qui seront développés ci-après.

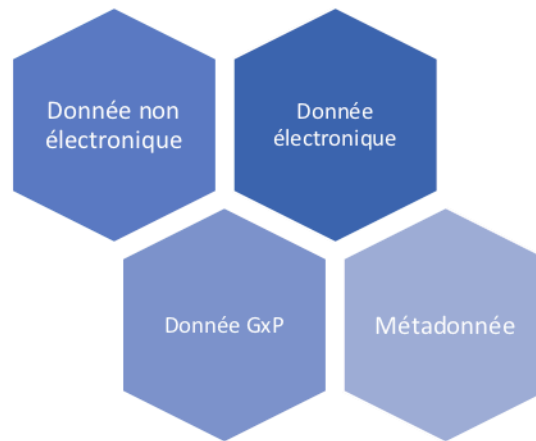


Figure 1 : Les différents types de données

Les données non électroniques

Elles correspondent aux données manuscrites, aux impressions papier ou encore au ticket d'enregistrement. Toute personne générant des données non électroniques doit être formée et habilitée à remplir les différents documents. Par exemple, ces données sont également soumises aux exigences d'intégrité de données.

Les données électroniques

Elles sont émises par des systèmes informatisés et correspondent à une combinaison d'informations digitales. De la même manière que les données non électroniques, elles sont également soumises aux exigences d'intégrité des données.

Les données GxP

Une donnée pharmaceutique peut aussi posséder le suffixe GxP. Cela peut comprendre des données analytiques, des enregistrements ou des paramètres machines.

Elle correspond à une donnée récupérée autour d'une activité pharmaceutique (2).

La décision pharmaceutique de libération d'un lot sera établie grâce aux données GxP présentes dans le dossier de celui-ci. Le responsable du processus dans lequel la donnée GxP est utilisée doit garantir son intégrité tout au long de son cycle de vie.

Les métadonnées

La métadonnée correspond aux informations contextuelles qui permettent de comprendre la donnée. Concrètement il s'agit de données sur la donnée qui fournissent le contexte tout en préservant l'exactitude, l'exhaustivité et la signification (2).

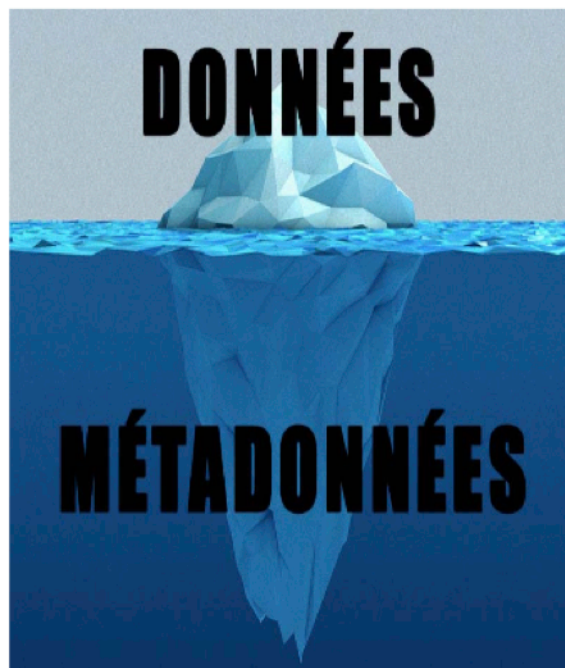


Figure 2 : Représentation visuelle entre les données et métadonnées (2)

La Figure 2 expose une représentation imagée de cette notion. La donnée représente le résultat généré à partir d'une compilation des métadonnées qui sont bien plus conséquentes. Bien évidemment, l'intégrité de ces métadonnées est toute aussi importante. Les relations données-métadonnées doivent être préservées de façon sécurisée et traçable dans le temps.

1.2. Les différents systèmes

Selon l'American National Standards Institute (ANSI), les systèmes sont similaires aux personnes, machines et méthodes afin de former un ensemble de fonctions spécifiques.

Une représentation schématique est illustrée par la Figure 3.

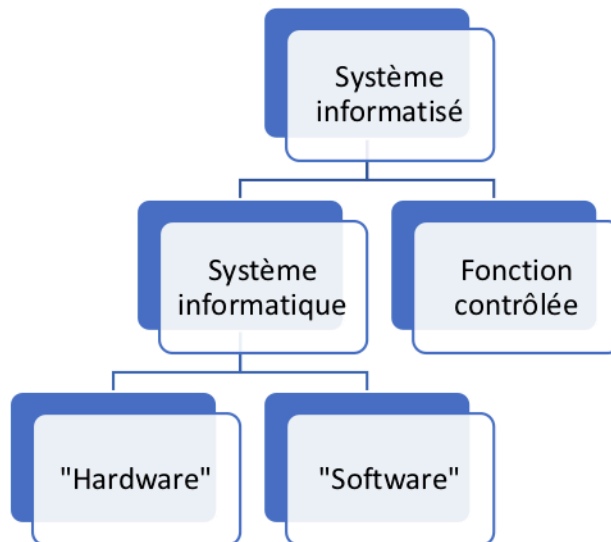


Figure 3 : Représentation d'un système informatique et informatisé

Le système informatique

Les systèmes informatiques sont un assemblage de deux entités complémentaires avec d'un côté le matériel informatique, ou « hardware », et de l'autre les logiciels, ou « software » (3). C'est l'automatisation du traitement de l'information réalisé par cette association qui va générer des données (4).

Le système informatisé

Le PIC/S propose un aperçu général de cette notion dans le guide « Good practices for computerised systems in regulated GxP environnement » (5). Un système informatisé se compose du système informatique et de la fonction contrôlée. Cette fonction est définie par des procédures opérationnelles intégrées au matériel informatique dont l'utilisateur maîtrise la pratique. Parfois, seul le matériel informatique peut être suffisant pour réaliser une opération. Le réseau, système d'exploitation, procédures ainsi que les utilisateurs sont regroupés par le système informatisé.

1.3. L'audit trail

L'audit trail est un outil qui a pour objectif d'assurer la traçabilité de tous les événements autour du cycle de vie d'une donnée. Il peut s'agir de sa création, de sa modification voire même de sa suppression. C'est en fait un journal qui retrace toute la chronologie des modifications apportées sur une donnée.

De ce fait il correspond à une métadonnée car tout le contexte d'une donnée peut être retracé. L'audit trail est particulièrement important dans l'industrie pharmaceutique car il retrace tous ces événements. Avoir cet aperçu sera nécessaire lors d'éventuels incidents pour clairement déterminer à quel instant apparaît la cause racine de l'anomalie.

Il est donc capital que cet audit trail ne soit pas modifiable et qu'il soit totalement verrouillé. Si tel n'était pas le cas, l'authenticité de cette chronologie pourrait être remise en question.

1.4. Le principe de data governance

Il s'agit d'une méthode fondée sur l'analyse de risque pour repérer les données critiques, ou « data criticality », et les risques de modification, ou « data risk », qui leur sont associés. La charge de travail à apporter pour contrôler les données est définie en fonction de cette criticité mesurée précédemment.

Ce principe sera abordé à nouveau dans la troisième partie avec le cas pratique.

1.5. La sauvegarde des données

Toute donnée peut être perdue ou dégradée, il est donc indispensable d'anticiper ce risque en mettant en place un système de sauvegarde. Il s'agit d'une copie conforme et exacte de l'enregistrement original. Celle-ci assurera une récupération en cas de perte.

Une sauvegarde doit être périodique et concerner la totalité des données, métadonnées, audits trails de manière sécurisée. Le lieu de stockage de ces données doit être à accès limité aux seules personnes autorisées, protégé des dégradations (incendies, inondations) et dans un endroit sûr. Cette sauvegarde assure un stockage sur du long terme. Une période d'archivage doit donc être définie en fonction de la durée choisie. Il faut veiller à archiver les données telles qu'elles sont, sans aucune modification volontaire ou non.

1.6. Le cycle de vie des données

Aussi appelé « data life cycle », ce cycle englobe l'intégralité de la vie des données à partir de leur conception initiale jusqu'à leur destruction définitive. Les stades de création et d'enregistrement des data doivent être maîtrisés pour éviter tout risque d'altération et ou de modification ou encore de falsification.

L'analyse approfondie du Data Lifecycle permet aussi de remonter jusqu'aux données brutes en retraçant toutes les manipulations effectuées. Cette revue fait partie du système de Data Governance. C'est à partir de toutes ces informations complètes que la décision pharmaceutique pourra être établie.

1.7. La destruction des données

C'est en fonction des exigences réglementaires et du taux de criticité des données que l'on sera amené à procéder à leur destruction définitive. Celle-ci est soumise à une procédure établie et approuvée.

De multiples guides existent afin de clarifier les différentes obligations, ceux-ci sont proposés par des instances réglementaires dont nous parlerons dans un prochain chapitre. Ces référentiels ont pour objectif de faciliter la mise en conformité.

1.8. La protection des données

La notion d'intégrité des données ne concerne pas que les étapes de fabrication ou les produits pharmaceutiques, elle s'applique à toutes les différentes données, y compris personnelles. Les chercheurs, les patients et tous les professionnels de la santé génèrent des données.

Le règlement européen publié en 2016 (6) sur la protection des données personnelles s'applique pour toute entreprise, association et organisme public en France. Ces établissements doivent répondre à un cahier des charges de conformité de protection des datas.

L'objectif de ce règlement est de sensibiliser les entreprises à cette protection et de renforcer leur contrôle. Toute information relative à une personne concernant sa santé physique et/ou mentale passée ou présente ou estimée pour l'avenir est considérée comme une donnée de santé.

Ainsi, les informations recueillies à partir d'un test, examen, autour d'une maladie, handicap ou traitement font partie des données de santé (1). Toute information qui peut être croisée et permettre de conclure à un état de santé particulier entre dans cette catégorie également.

Toutes ces données personnelles et sensibles sont sous la responsabilité de l'entreprise en charge du dossier. De ce fait, c'est à elle d'assurer leur protection, conservation et sécurité. Dans le monde pharmaceutique, d'autres données personnelles sont aussi prises en compte. Comme les données clients, fournisseurs, les réclamations ou encore les ressources humaines. La définition de données sensibles est pleinement applicable.

1.9. L'intégrité des données

Aussi appelée « data integrity » dans le monde pharmaceutique, elle est définie comme étant la mesure dans laquelle les données critiques restent complètes, cohérentes et exactes tout au long de leur cycle de vie. Ce récent concept devient essentiel dans le système qualité pharmaceutique afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments. (7)

Concrètement, il s'agit de s'assurer que durant son traitement, conservation ou transmission, une donnée ne subit aucune altération volontaire ou accidentelle et conserve son format d'origine permettant son utilisation. Cette notion certifie que toutes les données électroniques ou papiers et les métadonnées soient complètes, cohérentes et précises durant la totalité de leur cycle de vie.

Pour la **Food and Drug Administration** (FDA), c'est « la mesure dans laquelle une collecte de données est complète, cohérente et exacte ».

Selon la **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency** (MHRA), c'est « la mesure dans laquelle toutes les données sont complètes, cohérentes et exactes tout au long du cycle de vie des données (8) »

Enfin, d'après l'**Organisation Mondiale de la Santé** (OMS), c'est « la mesure dans laquelle une collecte de données est complète, cohérente et exacte tout au long du cycle de vie des données (9) »

Autour des données du médicament, c'est un point essentiel qui inclut la création, la modification, le traitement, la maintenance, l'archivage, la récupération, la transmission et enfin l'élimination. Dès le début du cycle de vie du médicament, l'intégrité des données doit devenir une priorité par l'utilisation de règles et de procédures.

Garantir l'intégrité des données c'est donc s'assurer que ces informations soient **complètes, cohérentes et exactes** tout au long de leur cycle de vie. A partir de ces définitions générales, plusieurs acteurs vont apporter diverses exigences et attentes.

2. Acteurs impliqués dans l'intégrité des données

2.1. Structures institutionnelles

- **Le PIC/S**

Créée en 1995, la **convention sur l'inspection des produits pharmaceutiques et le programme de coopération en matière d'inspections des produits pharmaceutiques**, ou PIC/S, est une organisation intergouvernementale. L'ANSM, la MHRA ou encore la FDA font partie des autorités participantes à cette collaboration. Sa mission est de promouvoir le développement international, l'implantation, la maintenance des systèmes qualité dans le monde des médicaments (10).



Figure 4 : Logo du PIC/S

L'objectif est d'améliorer la coopération autour des bonnes pratiques de fabrication entre autorités de réglementation et industries pharmaceutiques. Cela se concrétise par une harmonisation des procédures d'inspection, une élaboration de normes communes en matière GxP, et proposer des solutions de formations aux inspecteurs. La coopération entre autorités est ainsi renforcée et permet une reconnaissance mutuelle.

En 2016, le PIC/S publie un projet "Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments (11)". Ce guide cherche à aider les inspecteurs à approcher les exigences réglementaires autour de l'intégrité des données.

- **L'OMS**

L'Organisation Mondiale de la Santé est une institution des Nations Unies créée en 1948. Sa mission principale est de diriger et coordonner la santé au niveau international. Elle assure la sécurité des médicaments et vaccins à travers le monde (12).



Figure 5 : Logo de l'OMS

C'est cette institution qui publie des recommandations, fixe des normes et suit la bonne mise en œuvre de ces dernières.

Les fabricants de médicaments et produits de santé sont invités à signaler leur intérêt pour l'évaluation de ces produits. Selon le résultat, ils peuvent être achetés par des organismes et fonds internationaux pour être distribués dans des pays à faibles ressources. Ce service de pré qualification est proposé par l'OMS depuis 2001 pour faciliter l'accès à des produits de santé de qualité aux populations les plus fragiles. La qualité, sécurité et l'efficacité des produits évalués sont garanties par l'OMS.

En septembre 2015, l'institution publie une première version intitulée « Guidance on good data and record management practices » dont un des objectifs est de détailler des lignes directrices sur la validation des systèmes informatisés.

- **L'ISPE**

La Société Internationale de Génie Pharmaceutique est une association de professionnels et d'experts. Elle permet de répondre aux exigences réglementaires et d'atteindre le niveau de qualité de fabrication requis pour les industries du médicament.



Figure 6 : Logo de l'ISPE

L'ANSM, la FDA, l'EMA utilisent les guides rédigés par l'ISPE afin d'ultérieurement définir des normes pour les installations pharmaceutiques.

- **Le forum GAMP**

Le forum des bonnes pratiques de fabrication automatisée ou **Good Automated Manufacturing Process (GAMP)** s'adresse aux entreprises pharmaceutiques et propose des

recommandations. Ce forum est un complément de l'ISPE et regroupe un ensemble de directives liées aux systèmes informatisés. L'objectif principal est donc de pouvoir répondre aux exigences réglementaires américaines et européennes sur les systèmes automatisés et informatisés.

Les guides GAMP deviennent des références internationales pour être en conformité. Ils servent de modèle, de base commune pour rédiger des procédures pour les industries pharmaceutiques.

- **L'ICH**

Le **Conseil International d'Harmonisation** des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, ou ICH, est créé en 1990 par trois pays. Les États-Unis, le Japon et L'Europe ont fondé ce conseil afin d'harmoniser les multiples exigences réglementaires entre les nations qui en font partie. Les objectifs sont ainsi d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.



Figure 7 : Logo de l'ICH

La notion de coût est prise en considération par l'ICH. En effet, un des objectifs majeurs est de réduire le coût global de la recherche pharmaceutique dans le monde et que l'enregistrement des médicaments soit simplifié par une coopération internationale.

Deux fois par an se tient la conférence ICH organisée alternativement dans l'un des trois pays fondateurs.

L'ICH a publié 2 principales normes autour de la qualité qui sont très connues dans le milieu pharmaceutique. A savoir les directives Q9 en 2005 et Q10 en 2009. Q9 traite de la gestion des risques qualité et Q10 s'articule autour du système qualité pharmaceutique.

L'ICH Q10 reprend les généralités de l'ISO 9001 en approfondissant les exigences de mise en place d'un système qualité au cours du cycle de vie du produit.

L'ICH Q9 décrit plutôt la mise en place d'un système de management gérant le risque au niveau opérationnel.

Ces deux normes constituent le cadre de l'intégrité des données.

2.2. Structures réglementaires

- **La FDA**

Créée en 1906, la **Food and Drug Administration** est une agence du ministère de la santé et des denrées alimentaires aux États Unis d'Amérique. Il s'agit de l'administration américaine qui contrôle à la fois les denrées alimentaires mais aussi les médicaments grâce à un mandat autorisant la commercialisation sur son territoire. Elle est également en charge de l'évaluation des médicaments à usage humain, des Dispositifs Médicaux, des produits biologiques, cosmétiques et vétérinaires.



Figure 8 : Logo de la FDA

C'est en avril 2016 que la FDA publie le guide « Data Integrity and Compliance With cGMP Guidance for Industry ». L'objectif est de clarifier l'intégrité des données autour du médicament. Les industries pharmaceutiques souhaitant être accréditées ou déclarées conformes par la FDA doivent donc nécessairement respecter ce guide. A l'issue d'une inspection, la FDA transmet les observations, remarques ou non-conformités observées. Selon les propositions d'actions correctives la décision finale peut encore être amenée à changer. Trois types de réponses peuvent être reçues par les entreprises :

- Une lettre de réponse quand les actions correctives sont jugées acceptables.
- Une lettre non titrée quand les non-conformités n'induisent pas d'actions urgentes mais qu'une attente de corrections est demandée.
- Une lettre d'avertissement où l'entreprise doit répondre dans un délai imparti et mettre en place toutes les mesures nécessaires pour la mise en conformité.

Si la réponse à la lettre d'avertissement est insatisfaisante ou reçue hors délais, une seconde lettre d'avertissement pourra être envoyée, des amendes ou poursuites judiciaires déposées, la mise sous tutelle temporaire demandée, la destruction de lots imposée, des produits rappelés ou saisis, la licence révoquée ou encore l'entreprise risquera d'être retirée de la liste des établissements autorisés à vendre des produits sur le marché américain.

- **L'ANSM**

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. C'est à partir du 1^{er} mai 2012 que l'ANSM s'est substituée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé (Afssaps).



Figure 9 : Logo de l'ANSM

Il s'agit d'un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Les missions centrales de cette agence sont d'offrir un accès équitable à l'innovation pour tous les patients ainsi que de garantir la sécurité des produits de santé tout le long de leur cycle de vie.

C'est pour le compte de l'État Français que l'ANSM joue un rôle de « police sanitaire ». C'est cette structure qui décerne l'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais peut aussi la retirer ou la suspendre. L'ANSM donne aussi différentes autorisations comme pour les essais cliniques, les importations mais aussi les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominative d'un médicament et ATU de cohorte. C'est elle qui rédige les bonnes pratiques, sanctionne les établissements pharmaceutiques et inspecte afin de s'assurer que les réglementations en vigueur sont bien appliquées.

Dans une démarche d'amélioration continue, les inspections visent à évaluer la conformité de ces établissements afin d'enclencher des actions administratives. Ces inspections peuvent être prévues à l'avance mais aussi inopinées. Cette dernière pratique a été mise en place pour lutter contre les médicaments falsifiés suite à la directive 2011/62/UE. A la fin d'une inspection, un rapport préliminaire avec les points observés est transmis ainsi que les écarts constatés pouvant être mineurs, majeurs ou critiques. Ce dernier est envoyé à l'établissement inspecté et une réponse est attendue dans un délai de 15 jours. Selon les réponses et mesures mises en place, l'ANSM formule un rapport final d'inspection pour conclure sur la conformité de l'établissement quant aux bonnes pratiques et réglementations en vigueur.

Concernant l'intégrité des données, le chapitre 4 des bonnes pratiques de fabrication ainsi que l'annexe 11 « systèmes informatisés » détaille quelques principes pour maîtriser les risques liés à l'utilisation des systèmes informatisés (13).

- **La MHRA**

La **Medicines and Healthcare products Regulatory Agency** est rattachée au Ministère de la Santé du Royaume-Uni, il s'agit d'un organisme gouvernemental axé autour de la réglementation des médicaments et dispositifs médicaux.



Figure 10 : Logo de la MHRA

Créée en 2003, son objectif est d'assurer la mise en conformité de ces derniers aux normes de qualité, sécurité et d'efficacité (14). Pour parvenir à cet objectif, la MHRA procède par des inspections de tout établissement impliqué dans le cycle du médicament. Les sites de fabrication, de contrôle et d'importation doivent remplir un dossier sur leur état de conformité.

La MHRA est indépendante des industries pharmaceutiques et ne peut donc pas être financée par ces établissements. Le budget de cet organisme est créé à partir de fonds publics générés par le gouvernement Britannique.

C'est en 2018 que la MHRA publie un document nommé « GxP data integrity Guidance and Definitions » sur les recommandations autour de l'intégrité des données pour les industries pharmaceutiques. Ce guide cherche à s'aligner sur les autres textes réglementaires comme ceux du PIC/S, de l'OMS et de l'EMA.

- **L'EMA**

L'agence Européenne des Médicaments basée à Londres a pour objectif de protéger et promouvoir la santé humaine et animale, par l'évaluation et le contrôle des médicaments au sein de l'UE et de l'Espace Économique Européen (15).



Figure 11 : Logo de l'EMA

En coopération avec les autorités nationales de tous les États européens cette agence supervise la sécurité des médicaments après l'autorisation de mise sur le marché. Elle délivre aussi les AMM en suivant une procédure d'autorisation centralisée pour permettre l'accès au marché européen après le dépôt d'un dossier unique. De plus, elle coordonne les inspections des sites fabricants de médicaments pour s'assurer de l'application des bonnes pratiques et de la conformité avec la réglementation en vigueur. Si un écart est relevé, ces informations sont saisies dans la base de données EudraGMP qui est accessible au public. Ce système a été créé afin d'obtenir une réponse coordonnée des différentes autorités nationales.

Une place importante est dédiée à cette agence pour la génération de nouvelles directives et révisions des GMP afin d'avoir une harmonisation pour les membres de l'UE.

L'agence est divisée en de multiples groupes de travail et comités spécialisés dans l'évaluation de produits spécifiques.

Cependant, l'EMA n'a pas de rôle autour des dispositifs médicaux, compléments alimentaires ou encore les cosmétiques.

Pour s'assurer que tous les médicaments disponibles sur le marché soient fiables, efficaces et de qualité, l'EMA a publié un guide en 2016 « Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice : Questions and answers » (16) autour de l'intégrité des données. Plusieurs questions avec les réponses associées sont présentes pour éclairer les industries pharmaceutiques et minimiser les risques tout au long du cycle de vie des données.

De nombreux acteurs sont impliqués pour définir certaines exigences autour de l'intégrité des données. On constate que le principal moyen pour s'assurer du respect de ces attentes passe par les inspections.

3. Intégrité des données et réglementation

Quelques documents seront abordés comme illustré par la Figure 12 afin de préciser quelles réglementations existent autour de l'intégrité des données.

Chapitre 4 des BPF	Annexe 11 des BPF	Réglementation 21 CFR partie 11 de la FDA
<ul style="list-style-type: none">• Pratiques documentaires• Attentes de l'ANSM• Traçabilité	<ul style="list-style-type: none">• Gestion des risques• Qualification et validation• Exigences opérationnelles	<ul style="list-style-type: none">• Règles autour du système informatique• Traçabilité

Figure 12 : Textes réglementaires autour de l'intégrité des données

3.1. Chapitre 4 des BPF

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont un texte réglementaire opposable et particulièrement utilisé lors des inspections. Il s'agit d'un référentiel avec une multitude d'exigences garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

L'application des BPF est obligatoire pour tout médicament fabriqué ou importé sur le territoire Français.

Le chapitre 4 de la partie I des BPF se concentre sur les **pratiques documentaires et attentes de l'ANSM** (17). Posséder un système documentaire robuste représente la clé de voute d'un système qualité performant. Un détail exhaustif des informations et documents autour des activités pharmaceutiques est précisé. Plusieurs exigences sur la création, le contrôle et l'archivage sont détaillées.

Une grande partie des principes **ALCOA** est reprise dans ce chapitre pour déterminer les enjeux de l'intégrité des données. Ce principe sera introduit dans le prochain chapitre.

Afin de prouver sa conformité aux BPF, un système qualité irréprochable est indéniablement essentiel. Des documents justificatifs, la maîtrise et traçabilité des activités sont des points pouvant déterminer cette conformité.

Cela peut comprendre des instructions, enregistrements, SOP, protocoles ou modes opératoires autour des opérations de fabrication.

Les dossiers de lots de développement, fabrication ou encore conditionnement sont conçus pour retracer l'historique complet des événements et décisions.

Tous ces documents doivent être clairement lisibles et compréhensibles pour éviter au maximum une interprétation altérée par le lecteur.

Ainsi, c'est tout le cycle de vie des données autour de l'activité pharmaceutique, basé sur un système documentaire organisé et efficace qui validera la conformité aux BPF.

3.2. Annexe 11 des BPF

Cette annexe des BPF se base sur la **gestion des risques** (13). Cette méthode introduite par l'ICH Q9 en 2006 est très appréciée dans le monde pharmaceutique. Elle propose une approche sur les systèmes informatisés qui sont intégrés par les GMP européennes depuis 2011.

L'objectif de cette annexe est de limiter les risques de défaillance d'un processus apparenté à un système informatisé. La **qualification et la validation** sont les notions essentielles de ce document car elles interviennent dans la qualité finale du produit.

Trois grandes parties sont identifiables sur cette annexe : la première est dédiée aux généralités concernant la gestion du risque et du personnel. La seconde expose le processus de validation ainsi que la protection de l'intégrité des données. Enfin la dernière section repose sur l'opérationnel et les exigences pendant un audit. Dans celle-ci plusieurs points sont détaillés : le double contrôle de l'exactitude des données, la question du stockage qui doit proposer une sauvegarde périodique et une protection contre toute altération et ou falsification, la traçabilité au travers d'un audit trail, l'archivage, ou encore la signature électronique qui possède une même valeur que manuscrite.

La sécurité est donc au cœur de cette partie et doit être définie par une analyse de risque.

L'annexe 11 des BPF garantit la conformité réglementaire des systèmes informatisés tout en faisant un parallèle avec les principes de l'ALCOA.

3.3. Règlementation 21 CFR partie 11 de la FDA

Il s'agit d'un texte de loi rédigé par la FDA qui vise tout site fabricant de médicament sur le sol des États-Unis. La partie 11 a été élaborée en 1997 et cherche à sécuriser les données électroniques, valoriser leur utilisation via des outils informatisés. Elle débute par une présentation des généralités, se poursuit par les contrôles et procédures et se termine par la sécurité et l'intégrité des signatures électroniques (18).

Les objectifs du 21 CFR partie 11 sont de détailler les règles à suivre pour développer des **systèmes informatiques** répondant aux enjeux de traçabilité. Cette norme cherche à montrer l'équivalence entre les enregistrements papiers et électroniques. Pour les enregistrements électroniques, le système informatisé qui les génère doit bien évidemment être validé au préalable. Le format, lisible et interprétable, reprend les principes de l'ALCOA.

Du point de vue de la FDA, toute signature électronique doit provenir d'une certification écrite sur papier avant son utilisation. De plus, elle doit passer préalablement par une authentification électronique avec mot de passe. Tout comme une signature manuscrite, son équivalence numérique est unique et applicable pour une seule personne.

Les mots de passe sont aussi abordés dans cette réglementation concernant la sécurité. En effet la composition, longueur et révision périodique sont des facteurs majeurs garantissant la sécurité. Une déconnexion automatique et message d'alerte pour toute tentative de connexion est indispensable.

De manière plus moderne, les techniques biométriques représentent une alternative permettant l'identification fiable et rapide du personnel.

Quel que soit le moyen utilisé, une sensibilisation à l'utilisation correcte des données est capitale pour limiter au maximum les anomalies ou falsifications.

4. Le principe de l'ALCOA

Ce principe est le cœur réglementaire en matière d'intégrité des données. Il a été inventé par Stan Woolen, inspecteur de la FDA, aux États Unis en 1990 et introduit dans les Good Laboratory Practice par la FDA, dans le 21 CFR 58.130, parties c & e. (19) La totalité des systèmes générant des données doit répondre à ces règles. Une analyse de risques formalisée permet l'identification et l'évaluation des données concernées.

Les autorités s'accordent à considérer que l'intégrité des données est couverte lorsque celles-ci respectent les exigences **ALCOA (Attributable, Lisible, Contemporaneous, Original et Accurate)**. L'acronyme fait une synthèse des caractéristiques qui justifient que les événements subis par les données ont été correctement suivis et que celles-ci peuvent supporter une décision pharmaceutique. La Figure 13 ci-dessous résume ce principe qui sera détaillé et expliqué avec des exemples via des mises en situation.



Figure 13 : Illustration du principe ALCOA

Dans d'autres articles, la notion « ALCOA+ » existe aussi et ajoute davantage d'exigences et de précisions grâce aux termes supplémentaires : **Complete, Enduring et Available**.

- **Attributable (attribuable)**

Ce tout premier aspect concerne la responsabilité de la personne qui génère la donnée, dans un but précis de pouvoir attribuer un nom sur celui qui collecte, modifie, supprime une donnée. Une notion de temps est également présente ainsi que l'objectif de la manipulation. L'identification de la personne ou du système qui génère la donnée est ainsi capitale. La totalité des modifications doit être tracée dans un audit trail validé.

Tableau 1 : Exemples autour de la notion "attribuable"

Exemple conformité	Exemple non-conformité
Déconnexion automatique et systématique d'un système informatique lorsqu'il n'est pas utilisé par la personne. Présence de login, identifiant, signature électronique.	Enregistrement complété manuellement par une autre personne que celle qui a réalisé l'action, en imitant sa signature ou visa.

- **Legible (lisible)**

La deuxième notion concerne la lisibilité de la donnée. Celle-ci doit être clairement compréhensible et traçable afin d'avoir un aperçu limpide des différentes étapes ou événements déroulés le long de son cycle de vie. Quel que soit la donnée manuscrite ou électronique, elle doit être lisible et maintenue dans un format permanent pour durer dans le temps.

Tableau 2 : Exemples autour de la notion "lisible"

Exemple conformité	Exemple non-conformité
Enregistrement des contrôles au stylo bleu à encre permanente. Cahier de laboratoire avec toutes les pages reliées, paginées et visées.	Effacement d'un ticket de pesée imprimé après deux ans de stockage dans le dossier de lot.

- **Contemporaneous (contemporaine)**

Ce principe s'articule autour de la notion de temps. Une donnée est enregistrée en temps réel, soit au moment-même de sa création ou de l'évènement qui l'a généré, avec date à l'appui. Si la donnée est corrigée ou collectée plus tard, alors une justification sera nécessaire.

Tableau 3 : Exemples autour de la notion "contemporaine"

Exemple conformité	Exemple non-conformité
Contrôles de production réalisés toutes les 30 minutes et reportés en temps réel.	Date et heure de pesée des matières premières complétées en avance pour gagner du temps.

- **Original (originale)**

Une donnée est authentique et sa sauvegarde (ou copie) doit être strictement conforme en tout point à l'originale. Le tout premier enregistrement de la donnée est considéré comme le plus fiable. En cas de copie, elle doit être certifiée par la personne réalisant l'opération comme copie conforme pour garantir son exactitude. Une copie doit être certifiée conforme en tout point par la personne ayant effectué la copie, ayant reçu une accréditation ou autorisation formelle.

Tableau 4 : Exemples autour de la notion "originale"

Exemple conformité	Exemple non-conformité
Ticket d'impression issu d'une erreur de pesée joint au dossier de lot et commenté.	Chromatogramme non conforme d'une matière première supprimée et remplacée par une analyse conforme après répétition des mesures.

- **Accurate (exacte)**

Pour terminer sur ce principe ALCOA, les données doivent être fiables et bien évidemment conformes à la réalité. L'objectif est de pouvoir déterminer si les données comportent des erreurs. Cette notion s'articule aussi autour de la transmission et l'échange des données. En effet, la non-altération des données doit être garantie durant ces opérations. De plus, la traçabilité est toujours présente dans l'audit trail pour suivre tout changement réalisé.

Tableau 5 : Exemples autour de la notion "exacte"

Exemple conformité	Exemple non-conformité
Ticket de pesée issu d'une balance qualifiée et validée.	Heures de début et de fin de transfert relevées à partir de deux horloges différentes ayant 5 minutes de décalage entre elles.

4.1. Précisions additionnelles avec ALCOA+

Comme évoqué précédemment, ce principe **ALCOA+ ou ALCOACCEA** ajoute quatre notions complémentaires pour parfaire l'intégrité des données. Ces ajouts sont réalisés par l'EMA dans un document projet autour des données électroniques.

- **Complete (complète)**

L'intégralité des données est conservée sans aucune omission ou suppression. Cela peut inclure les répétitions ou nouvelles analyses effectuées qui sont tracées pour pouvoir reconstruire la totalité des manipulations.

- **Consistent (cohérente)**

Dans le but d'éviter toute confusion, les valeurs limites, unités doivent être cohérents avec la donnée mesurée pendant toute la manipulation. Les évènements doivent ainsi se suivre dans un ordre logique.

- **Enduring (durable)**

Une attention particulière est réservée à la protection des données contre toute altération ou perte durant tout le cycle de vie. Elles doivent être enregistrées sur un support contrôlé et validé.

- **Available (disponible)**

En permanence, les données doivent être accessibles aux personnes autorisées pour consultation. Ceci est le point central lors des audits ou inspections.

4.2. Lien entre les principes ALCOA et les BPF

La notion ALCOA n'est pas inscrite dans les BPF mais on remarque qu'elle est abordée dans la partie I, chapitres 4 et 6, la partie II, chapitres 5 et 6, ainsi que dans l'annexe 11 dans les systèmes informatisés.

Tableau 6 : Allusions au principe ALCOA dans les BPF

ALCOA	BPF parties I et II	Annexe 11
Attributable	5.43, 6.14, 6.18, 6.52	2, 12.1, 12.4, 15
Legible	6.11, 6.14, 6.15, 6.5	4.8, 7.1, 7.2, 8.1, 9, 10, 17
Contemporaneous	6.14	12.4, 14
Original	6.14, 6.15, 6.16	8.2, 9
Accurate	5.40, 5.42, 5.45, 5.46, 5.47, 6.6	4.8, 5.6, 7.2, 10, 11

Après avoir détaillé plusieurs notions et introduit le concept de l'intégrité des données via notamment le principe ALCOA, il convient d'aborder le **dossier de lot**. Cet outil dispose d'un fort potentiel quant à l'implémentation et le renforcement de l'intégrité des données dans le milieu pharmaceutique.

5. Le dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique

- **Le lot pharmaceutique**

Un lot pharmaceutique représente une certaine quantité de médicaments produits à partir de matières premières, ressources techniques et humaines identiques.

Cette notion est capitale pour retracer l'intégralité des éléments qui ont été utilisés dans le processus de fabrication.

Un numéro de lot unique est généré pour chaque article intervenant dans ce cycle. Il peut s'agir d'un numéro pour les matières premières, articles de conditionnement ou encore le produit fini.

- **Le dossier de lot**

Il s'agit d'un regroupement de plusieurs documents et check-lists qui sont complétés au fur et à mesure de la production d'un lot. Cet ensemble permet par la suite de retracer tout le parcours du lot depuis sa fabrication. Il s'agit d'un **document réglementé** devant répondre aux exigences des **BPF**.

Les données d'un dossier de lot sont utilisées pour la prise de décision pharmaceutique, notamment **l'étape critique de libération de lot** d'un médicament. En conséquence l'intégrité de toute donnée présente dans ce dossier de lot doit être assurée par le responsable de libération de lot.

La Figure 14 ci-dessous expose de multiples notions autour du dossier de lot qui seront abordées ci-après.



Figure 14 : Diverses notions autour du dossier de lot pharmaceutique

Voici quelques lignes directrices concernant l'utilisation de documents pharmaceutiques obligatoires selon les BPF en vigueur, alinéa 4.2 à 4.8 (20) :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »
- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. »

- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et facilement vérifiables. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur ne se soit introduite. »
- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »
- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »
- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

L'historique d'une fabrication, des étapes de conditionnement, des contrôles réalisés ou encore du suivi de chaque lot est abordé dans ce dossier de lot. Mais, au travers des BPF, un dossier de lot doit premièrement détailler la fabrication du médicament et ensuite son conditionnement.

Ce dossier assure donc une **traçabilité** d'un lot en question. Toutes les étapes réalisées peuvent ainsi être analysées dans un ordre chronologique. C'est par sa revue méticuleuse qu'un défaut pourra être détecté.

Il s'agit d'obtenir la **preuve physique de la conformité des opérations réalisées** et par ailleurs de vérifier que les contrôles ont bien été effectués et sont conformes aux spécifications.

La réglementation des médicaments est très stricte pour des raisons de qualité, sécurité et efficacité. Dans un but de conformité vis à vis de l'ANSM, toutes ces informations sont le seul lien entre ce qui a été fait et ce qui est attendu.

- **Dossier de lot sur la fabrication**

Sur ce dossier de fabrication, voici les principales informations devant être présentes :

- Le nom et le numéro de lot du produit, les dates et heures de début de toutes les étapes intermédiaires importantes et de la fin de la production
- Les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifié ces opérations
- Le numéro de lot et/ou le numéro d'analyse, les quantités de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit qui est récupéré, retraité ou ajouté)
- Toutes les opérations de fabrication et les principaux équipements utilisés
- Un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus
- Le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clé de la fabrication
- Des notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication
- L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.

- **Dossier de lot sur le conditionnement**

Ce dossier doit suivre précisément les instructions de conditionnement validées. Le nom et numéro de lot du produit y sont inscrites tout comme les opérateurs ayant réalisé les opérations avec les dates et heures. Tous les résultats pouvant apporter des indications sur l'identité, la conformité aux instructions ou aux contrôles réalisés en cours de conditionnement sont décrits. Parfois, des échantillons tel que des articles de conditionnement, étiquettes témoins peuvent y être présents. Les quantités, commentaires sur les opérations ou encore l'accord de la personne responsable sont autant d'éléments figurant sur ce dossier de conditionnement.

5.1. Exemple type d'un dossier de lot

Le dossier de lot contient plusieurs documents permettant de visualiser toutes les opérations et contrôles effectués. C'est avec ce dossier que l'on peut prouver que ces opérations se sont bien réalisées en conformité avec les instructions associées. Les résultats de ces contrôles sont aussi présents, ils permettront par la suite de se prononcer sur une décision pharmaceutique.

Voici un aperçu de ce que peut contenir un dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique :

- **Page de garde** : il s'agit d'une page signée par des responsables (qualité, production) où le numéro du lot, date initiale de fabrication, destination du produit et date de péremption sont les principales informations inscrites.
- **Ordre de fabrication** : ici sont reportées les matières premières, articles de conditionnement et la date de libération du lot.
- **Opérations de conditionnement** : ce document explicite détaille la totalité des instructions pour la réalisation d'un seul conditionnement bien précis.
- **Vide de ligne** : une attention particulière est réservée à cette partie car la mise en évidence de contamination croisée dépend de celle-ci. Un vide de ligne consiste à vérifier, avant de débiter toute opération, que la zone de travail est nettoyée et débarrassée de tout élément pouvant provenir d'une étape antérieure.
- **Fiche de réconciliation** : cette feuille assure les quantités produites en comparant les entrées et les sorties. Si un écart est constaté, il sera figuré sur cette fiche. Ainsi, un rendement pourra être calculé à partir de ces quantités.
- **Fiche de rendement** : à l'aide de la fiche de réconciliation, de la quantité échantillonnée et réceptionnée, le rendement pourra être calculé.
- **Bulletins de contrôles** : Il existe plusieurs formulaires pour ces contrôles. Un bulletin concernant les matières premières, des articles de conditionnement mais aussi du produit fini sont un ensemble de documents nécessaires à un dossier de lot. La conformité de ces produits est détaillée sur ceux-ci.

5.2. Intervenants autour du dossier de lot

De multiples services interviennent sur le dossier de lot avec des actions bien spécifiques. Quelques-uns sont illustrés par la Figure 15 ci-dessous.

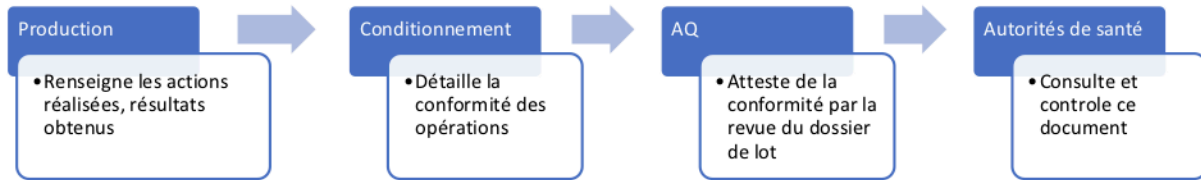


Figure 15 : Quelques acteurs impliqués autour du dossier de lot

Le service production est celui qui renseigne le plus d'informations sur la fabrication, les opérations et les contrôles réalisés.

Le service de conditionnement détaille toutes ces activités autour du produit.

Le pôle assurance qualité intervient une fois que le dossier est complété pour s'assurer que le produit fabriqué est conforme aux résultats attendus. C'est le pharmacien qui est la personne qualifiée pour auditer un dossier de lot et s'engager sur la conformité de celui-ci. Dans ce cas, le lot peut ainsi être libéré puis commercialisé.

Et enfin les autorités de santé ont l'autorisation de consulter ce dossier. D'après les BPF, un dossier de lot doit être conservé « au moins un an après la date de péremption du produit fini et au moins cinq ans après la libération du lot ». Une exception est faite pour les médicaments dérivés du sang et impose une conservation de 40 ans.

5.3. Le parcours du dossier de lot

Ce cycle du dossier de lot débute par l'émission d'un ordre de fabrication. Ensuite, le document est déplacé à l'atelier de fabrication sous la supervision du responsable de production. Le remplissage manuscrit est ainsi réalisé par les opérateurs de production tout le long du déroulement des opérations détaillées dans les instructions.

Une fois les étapes de production finalisées, le dossier est revu premièrement par le service production qui va vérifier la conformité des données par rapport aux procédures et spécifications. Les informations doivent concorder avec la demande, toutes les cases doivent être remplies (datées et visées). Si des écarts ont été constatés, un commentaire est présent permettant de le justifier ou expliquer.

Ce dossier de lot est ensuite réexaminé par le pôle assurance qualité qui va libérer le lot selon la conformité. Si des écarts sont reportés, l'assurance qualité conjointement avec le service production vont mener des enquêtes pour détecter la cause racine de l'incident et mettre en application des actions correctives.

5.4. Problématiques liées au format papier

Comme décrit précédemment, un dossier de lot représente une grande quantité d'informations. Toutes ces données sont imprimées sur papier et la quantité finale peut se révéler très importante. Au vu du nombre de dossiers édités par les industries pharmaceutiques, la quantité de papier générée occupe une part considérable.

Voici les problématiques fréquemment relevées par ce format d'après mes observations en entreprise :

- La quantité peut provoquer des incidents comme par exemple **une contamination documentaire**. Par exemple lors d'un transfert de dossier sur un bureau, un collaborateur pourrait mélanger par inadvertance une page qui était déjà présente sur le bureau avec le dossier de lot. Il est de la responsabilité de chacun de s'organiser en conséquence mais ce risque est intimement lié à la proportion de documents.
- Les dossiers peuvent être perdus.
- Perte de certains documents d'un dossier (feuilles volantes).
- L'anti-datage n'est pas détectable. Une personne peut tout à fait ajouter une information et y apposer une date antérieure sans que quiconque ne puisse vérifier.
- Ces documents doivent aussi être stockés dans un endroit sûr et protégé des éléments (humidité, chaleur, nuisibles). Prendre ces dispositions nécessite de l'espace, des aménagements et une gestion efficace.

Toutes ces problématiques ont des conséquences directes sur :

- Le temps : la recherche d'information, l'audit dossier et la libération qui en découlent sont plus chronophages.

- Le coût : intimement lié au temps, car le format papier mobilise beaucoup de ressources. Les dispositions nécessaires pour le stockage et les aménagements sont aussi à prendre en considération.
- **L'intégrité des données** : l'anti-datage non détectable, la vulnérabilité des informations face aux éléments ou encore le risque de contamination documentaire sont des aspects qui fragilisent l'intégrité des données.

Le dossier de lot en format papier dispose de ses avantages et inconvénients tout comme son homologue électronique. Le choix de l'industrie pour le format dépend des besoins et ressources mobilisables.

5.5. Le dossier de lot électronique

Dans de nombreux domaines très différents de l'industrie pharmaceutique, la digitalisation prend une part grandissante dans la gestion de la documentation notamment.

L'automatisation des systèmes informatiques réduit drastiquement la saisie de données, et libère du temps au personnel pouvant être consacré à d'autres tâches.

Par exemple, la gestion des anomalies peut prendre une proportion moins grande avec le dossier de lot électronique.

L'intégrité des données doit faire partie de cet outil qui offre un potentiel non négligeable.

Les avantages, inconvénients et le potentiel de cet outil seront abordés dans la troisième partie avant de rebondir sur la présentation d'un cas pratique.

- **eBR et réglementation**

Les premières mises en place de dossier de lots électroniques datent de plusieurs années. Les réglementations ont pu définir un environnement d'exigences autour de ces systèmes.

L'article 9 « documentation » de la directive 2003/94/CE de la commission européenne énonce :

« Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en

prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande aux autorités compétentes. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour ».

Cette directive stipule les mesures à mettre en place autour de la **sauvegarde des données**. Ainsi, les données doivent être sauvegardées à intervalles réguliers et doivent pouvoir être rapidement **accessibles** après un incident.

Les BPF apportent des précisions quant à la **formation** des collaborateurs.

« Toutes les personnes assumant des responsabilités doivent recevoir une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation de systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité ».

La formation en continue est capitale pour le bon déroulement d'un eBR et assurer le côté durabilité.

A propos des **signatures électroniques**, l'annexe 11 des BPF complète la réglementation 21 CFR partie 11 de la FDA évoquée précédemment. Cette annexe énonce que ces signatures doivent avoir :

- La même valeur qu'une signature manuscrite.
- Être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent.
- Comprendre l'heure et la date de leur application.

- **Potentiel de l'eBR**

Se démarquer de la concurrence est un axe central des industries. La principale difficulté dans le monde pharmaceutique est de trouver comment gagner du temps sur le cycle fabrication-libération.

Ce cycle peut être optimisé grâce au dossier de lot électronique par ses multiples avantages cités précédemment.

La conception de cet outil est une étape particulièrement critique car de nombreuses exigences sont à respecter et à définir avec les besoins de l'entreprise.

L'intégrité des données est implantée dans l'eBR via l'audit trail, la gestion des accès aux données ou encore l'ajout de verrous informatiques. Ces points seront abordés dans la troisième partie.

La saisie de données est limitée au maximum car le système remplit par lui-même certaines informations pouvant être récupérées. Ainsi, le nombre d'erreurs de saisie diminue sensiblement ce qui évite par la suite de nouvelles corrections et vérifications par l'AQ.

Mettre en place un eBR ouvre de nombreuses possibilités pour les industries. Cet outil va constamment évoluer pour répondre spécifiquement aux attentes formulées.

PARTIE 2 :

Gestion d'un projet de transformation dans une industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, savoir utiliser les outils appropriés concernant la gestion de projet est un atout de taille. Chaque projet est unique et spécifique à une entreprise au travers ses propres attentes et exigences.

La mise en place ou encore l'optimisation d'un eBR est un projet complexe et chronophage. Des généralités sur la gestion de projets pharmaceutiques introduira les multiples outils disponibles pour atteindre les objectifs fixés.

Un deuxième chapitre exposera les moyens utilisés par l'industrie pharmaceutique autour de la gestion de projets informatiques concernant le dossier de lot électronique.

Chapitre 1 : Généralités sur la gestion de projets pharmaceutiques

La gestion de projet est une notion qui a eu un rôle prépondérant dans le secteur des industries automobiles et aéronautiques. Apparue il y a quelques années dans le monde pharmaceutique, cette méthode occupe une place grandissante.

Cette tendance est la conséquence d'un besoin des industries de faire face à de nouveaux challenges, de mettre en place des innovations et de s'adapter au contexte.

1. Définition

- **Qu'est-ce qu'un projet ?**

L'étymologie vient du latin *projectum* qui signifie « jeter en avant » et *pro* « précède » dans le temps.

La norme ISO 9000 propose une approche de la définition d'un projet (21) :

Il s'agit d'un processus unique qui rassemble des activités coordonnées et maîtrisées. Elles comportent des dates de début et de fin et sont entreprises dans le but d'atteindre un objectif conforme à des exigences spécifiques. Celles-ci incluent des contraintes de délais, de coûts et de ressources. Contrairement à l'essence des opérations, qui sont des processus répétitifs, l'essence même d'un projet est d'être innovante et unique.

- **La gestion d'un projet**

La gestion de projet est une démarche qui regroupe l'ensemble des outils de gestion à mettre en place pour mener un programme à son terme. Cela prend en considération plusieurs notions telles que :

- Les performances techniques
- Le contrôle des coûts
- La qualité
- La maîtrise des délais

La mise en place logistique, la planification ou encore la gestion d'un tableau de bord sont des tâches réalisées fréquemment.

Définir ces objectifs est une mission effectuée par la direction de projet et permet de définir les stratégies, moyens et coordination des actions.

La gestion qui intègre la direction de projet est alors appelée « Management de projet ».

2. Aborder un projet

Quelle que soit sa nature, il est indispensable de bien définir le cadre et les raisons d'un tel lancement.

La Figure 16 ci-dessous résume les principales étapes et préparatifs pour l'aboutissement d'un projet.

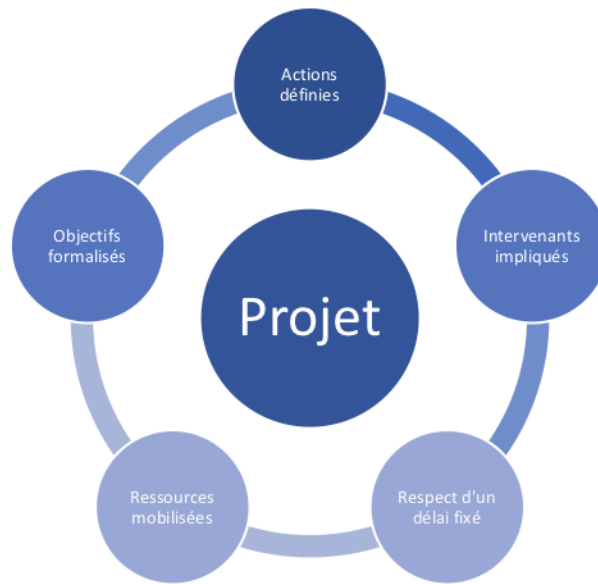


Figure 16 : Étapes à définir pour réaliser un projet

Il faut être en mesure de clairement définir certains points :

- L'objectif final
- Les actions à mener pour atteindre l'objectif fixé
- Qui va intervenir
- Comment ces personnes vont opérer
- Quand cela doit être finalisé
- Les ressources à mobiliser

Une planification exhaustive semble inévitable pour donner une réponse à chacun de ces points. L'analyse **AMDEC** (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité) sera un des outils évoqués pour donner un élément de réponse.

3. Les multiples phases d'un projet

Il existe de multiples façons d'aborder un projet, mais procéder par étapes reste la manière la plus répandue. D'après A. BRUCE et K. LANGDON (22) il existe trois phases bien identifiables pour débiter un projet illustrées par la Figure 17.



Figure 17 : Les trois phases d'un projet selon A. Bruce et K. Langdon

1^{ère} étape : Préparation

Ici, l'objectif est de clairement définir une approche globale pour délimiter la faisabilité de ce projet. Ces objectifs seront communiqués aux différentes personnes impliquées. La création d'un planning est indispensable pour visualiser les points clés et prioritaires. Ainsi, le chef de projet pourra mobiliser le budget nécessaire en fonction des éléments cités.

Préparer une analyse de risque est aussi importante dès les premières phases d'un projet. En effet cela va permettre de fournir la meilleure sélection de moyens pour contrôler voire éliminer les éventuels risques repérés.

Bien sûr, tous ces documents (planning, analyse de risque) seront validés et bien définis.

Cette étape permet donc de s'assurer qu'un projet est réalisable, viable et que l'entreprise dispose des ressources nécessaires pour le mettre en place durablement.

2^{ème} étape : Pilotage

Une fois les préparatifs terminés, les prises de décisions doivent être menées durant le développement du projet. Ceci est le rôle du chef de projet notamment mais aussi de ses collaborateurs.

Un suivi par des contrôles quotidiens est réalisé au cours de réunions. Ces discussions fréquentes permettent de rappeler les objectifs définis, suivre l'avancement et exposer les éventuelles difficultés rencontrées.

3^{ème} étape : Développement

Les réunions périodiques peuvent faire remonter des incidents repérés durant l'avancement du projet. Ces informations sont précieuses et serviront de point d'appui pour éviter qu'ils se reproduisent à nouveau.

Une analyse complète des réussites comme des échecs permet de constamment s'améliorer, encore faut-il être en mesure de les détecter. Il ne faut pas hésiter à se baser sur les expériences d'anciens projets menés.

Toutes ces étapes ne peuvent être réalisées par une seule personne. La constitution d'une **équipe projet** est nécessaire pour en assurer le bon déroulement.

4. L'équipe projet

L'intérêt de disposer d'une équipe projet est de permettre un partage et un échange d'informations tout en **divisant** le travail dans des domaines bien définis. Chaque membre doit clairement identifier l'objectif principal du projet tout en ayant des objectifs personnels.

D'après Jean-Louis G. Muller (23), des rôles bien spécifiques sont attribués à de multiples participants :

- **Tutelle du projet**

Il s'agit du comité de pilotage qui donne les moyens nécessaires au bon déroulement du projet en fonction de son avancement ou des difficultés rencontrées.

- **Directeur**

Aussi appelé maître d'ouvrage, c'est lui qui définit le cadre du projet, décrète son lancement ou son arrêt. Il suit de près l'avancement, informe le client des principaux événements et s'assure que le déroulement s'effectue comme il a été prévu.

- **Chef de projet**

Véritable bras droit du maître d'ouvrage, il pilote le projet confié tout en mettant des outils à disposition (planning GANTT, analyse de risque).

Sa mission est d'assurer le bon déroulement du projet sur le plan technique, financier et bien sûr qualité. Il coordonne ces aspects tout en respectant les délais imposés et doit être en mesure d'animer une équipe en associant les compétences des différents collaborateurs.

- **Client**

Le client est le commanditaire d'un projet. C'est lui qui formule ses attentes via un cahier des charges et attend des résultats pour le service qu'il a payé.

L'une des tâches de cette équipe projet va être d'identifier les risques associés et de les analyser.

5. Savoir maîtriser les risques

Un risque correspond à la probabilité d'occurrence d'un évènement redouté selon la gravité des conséquences.

La méthode **AMDEC** vise à identifier les modes potentiels et traiter les défaillances avant qu'elles ne surviennent, avec l'intention de les éliminer ou de minimiser les risques associés (24). Elle consiste à considérer systématiquement l'un après l'autre, chacun des composants du système étudié et analyser les causes et les effets de leurs défaillances potentielles.

La Figure 18 ci-dessous expose la démarche AMDEC.

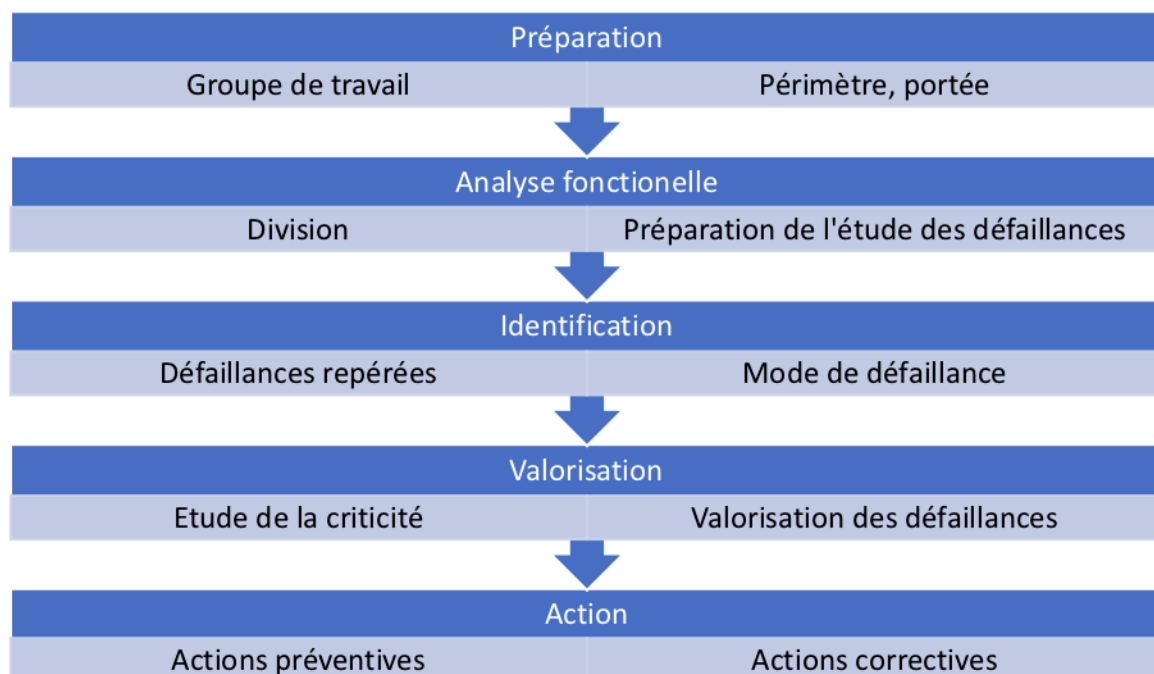


Figure 18 : Illustration du processus général de la démarche AMDEC

- **Préparation, constitution d'un groupe de travail**

Une équipe multidisciplinaire avec un animateur est la clé du succès de l'application de cette méthode tout autant que l'implication des acteurs et de l'interaction qu'il y aura entre eux.

- **L'analyse fonctionnelle**

Pour mener à bien cette analyse, il est nécessaire de déterminer avec précision les besoins et les moyens à déployer pour satisfaire son élaboration.

Ensuite il convient de définir les fonctions qui correspondent à l'assouvissement du besoin (par exemple un mélangeur rotatif pour effectuer le mélange). Ainsi on peut isoler la défaillance probable (le mélangeur ne mélange plus correctement).

- **L'étude qualitative des défaillances**

Ici sont identifiées toutes les défaillances possibles, leurs causes les plus probables et les défaillances potentielles. L'aspiration de l'AMDEC est de souligner les aspects critiques, les éliminer pour ensuite proposer des méthodes de prévention. Faire ressortir ces éléments passe par une analyse quantitative.

- **La hiérarchisation**

Des problèmes très variables peuvent être détectés, pour gagner du temps il est intéressant de prioriser la gestion de ces incidents. Effectuer une hiérarchisation permet de classer les modes de défaillance et de prioriser la résolution par degré d'importance. Généralement le classement est fait par ordre décroissant.

- **Réfléchir à des actions préventives et correctives**

Une fois le classement des modes de défaillance effectué, les actions préventives ou correctives vont pouvoir être mises en place. Il s'agit de la mission du groupe de travail : trouver des idées, réduire la probabilité d'occurrence et réduire la gravité de la défaillance détectée.

- **Le suivi des actions prises et la réévaluation de la criticité**

L'objectif est de réévaluer la criticité, de mesurer l'impact et l'efficacité des actions décidées. Il paraît donc évident que le nouveau classement de cette criticité doit être inférieur au premier. Un suivi complet est indispensable pour bien mesurer l'efficacité des actions.

- **Exposer les résultats obtenus**

Dans l'optique d'appliquer cette méthode, les industriels utilisent les tableaux conçus spécifiquement pour un système étudié et préparé selon les objectifs fixés.

Le premier objectif de cette méthode est d'être capable **d'analyser les risques**.

Plus un risque est détecté de manière précoce moins les conséquences seront graves. En effet, si une anomalie est identifiée rapidement cela libère plus de temps pour générer des contre-mesures efficaces.

La volonté dans l'industrie pharmaceutique est d'anticiper afin de réagir le plus rapidement possible. Ce processus débute par une identification des facteurs de risques et d'une classification dépendante de leur criticité. Certains peuvent induire un simple retard dans le planning de production alors que d'autres vont totalement figer le projet car estimé trop critique.

Il est nécessaire de bien savoir faire la distinction entre la gravité, la probabilité ou encore le risque (24).

La **gravité** permet d'approcher la criticité de chaque risque identifié et d'appréhender les éventuelles conséquences.

La **probabilité** permet d'évaluer la criticité de tous les risques et de quantifier l'occurrence.

Le **risque** quant à lui est une probabilité d'occurrence.

Grace à ces informations, il est désormais possible de générer un tableau d'évaluation. Il se divise en 2 parties avec une première qui expose la gravité et son l'impact sur le projet. La deuxième partie expose l'occurrence avec la probabilité d'apparition du risque.

Chacune de ces informations est quantifiée avec une valeur allant de 1 à 4. La valeur 1 étant la plus faible probabilité de réalisation du risque et sa gravité la plus faible.

Le Tableau 7 ci-dessous illustre un exemple de cotation des risques et occurrences lors d'une analyse AMDEC.

Tableau 7 : Grille de cotation AMDEC

	1. Indolore	2. Limités	3. Graves	4. Dramatiques
1. Improbable	1	2	3	4
2. Occasionnel	2	4	6	8
3. Courant	3	6	9	12
4. Très courant	4	8	12	16

Grace à ce tableau, les risques vont être classés pour être hiérarchisés. Les points critiques seront donc identifiés en fonction de gravité et/ou de la probabilité. Ainsi, les risques nécessitant le plus de vigilance seront clairement identifiés.

Des actions préventives puis correctives vont donc pouvoir être mises en place.

Pendant le déroulement du projet, une réévaluation devra être effectuée afin de vérifier l'efficacité des mesures mise en place.

L'AMDEC est ainsi une méthode préventive pouvant s'appliquer à une industrie dont l'objectif est d'éliminer le plus précocement possible les causes des défauts potentiels. Cette technique permet une hiérarchisation des défaillances selon certains critères. Les résultats de cette analyse sont ainsi l'établissement d'une liste des mesures à appliquer obligatoirement si la volonté est de diminuer au maximum le risque d'apparition des défaillances.

Cet outil est largement utilisé lorsque qu'un nouveau projet va être mis en place, par exemple un eBR.

6. Quelques outils utilisés dans l'industrie pharmaceutique

La personne en charge de la gestion d'un projet dispose de toute une palette d'outils pour mener à bien son objectif ou atteindre son but

Ici seront abordés les principaux outils les plus couramment utilisés s'inscrivant dans une démarche qualité.

6.1. Gestion de la qualité

Afin de gérer efficacement le déroulement d'un projet, le **diagramme de Pareto**, le **diagramme d'Ishikawa** ou encore un **SWOT** sont des éléments intéressants à décrire et illustrés par la Figure 19.



Figure 19 : Outils autour de la gestion de la qualité

- **Organigramme de Pareto**

Il permet d'identifier les facteurs qui représentent 80% des défaillances. Pareto a démontré que dans une large majorité de cas, un petit nombre de facteurs à une grande influence sur les résultats.

C'est la loi des 80-20 : 20% des facteurs expliquent 80% des défaillances

Les principes de Pareto sont donc d'analyser un problème en le représentant graphiquement.

Il s'agit de :

- Choisir la durée d'observation
- Recueillir les données pour établir la liste des causes
- Quantifier le nombre d'apparition des faits provoqués par chacune des causes
- Déduire le pourcentage des faits
- Classer les causes par valeur décroissante de pourcentage
- Construire le graphique de valeurs cumulées des pourcentages

- **Diagramme d'Ishikawa ou « 5M »**

Lors de la survenue d'un incident ou d'une anomalie, une enquête complémentaire peut être effectuée grâce au diagramme d'Ishikawa. Un autre nom communément utilisé est le diagramme en arrêtes de poisson en raison de son apparence illustrée par la Figure 20.

A la fin de ce diagramme, un effet correspond à la description précise du problème (par exemple : contamination d'un comprimé).

Au travers des cinq branches, on retrouve les 5M (Matière, Milieu, Main d'œuvre, Méthode, Matériel) et l'objectif est de déterminer toutes les causes qui ont pu générer l'incident au niveau de ces 5M.

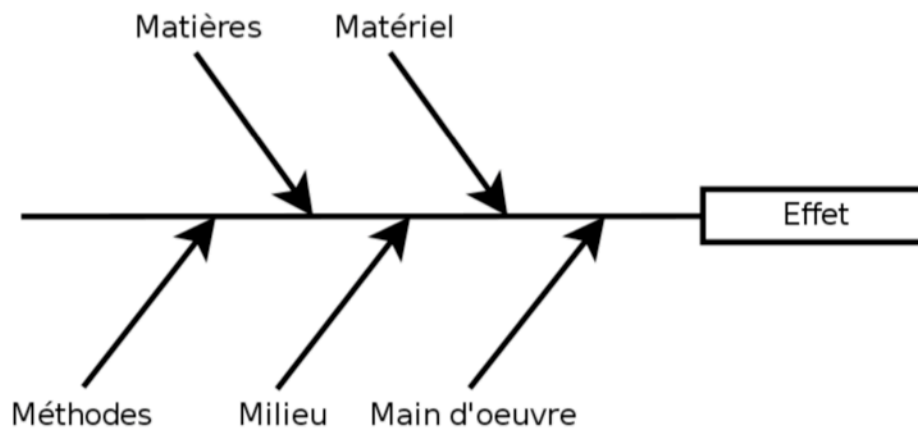


Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa

Ce diagramme permet donc d'identifier toutes les causes potentielles. Les plus probables et cohérentes seront retenues pour concentrer les actions à venir.

- **Matrice SWOT**

Une analyse SWOT est un outil de stratégie d'entreprise pouvant déterminer les points principaux d'une activité ou d'un produit.

Il s'agit d'un acronyme anglais :

S : « Strengths » ou forces

W : « Weaknesses » ou faiblesses

O : « Opportunities » ou opportunités

T : « Threats » ou menaces

La Figure 21 ci-dessous illustre une matrice SWOT dans le cadre d'un eBR.

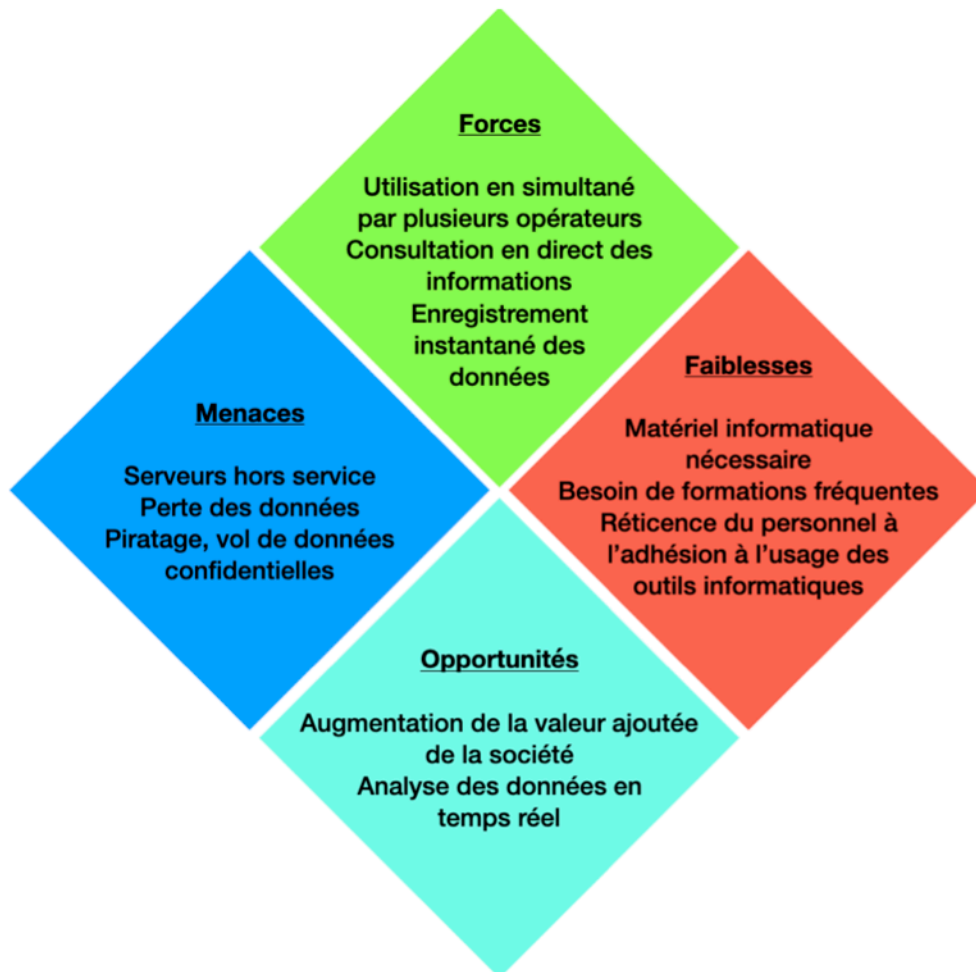


Figure 21 : Exemple de SWOT applicable à l'implémentation d'un eBR

Cet outil permet de lister les points positifs (forces et opportunités) ainsi que les négatifs (menaces et faiblesses) afin d'avoir un aperçu global du potentiel pouvant être atteint.

- **QQOQCCP**

Cette méthode consiste à un multiple questionnement pour obtenir des informations précises et exhaustives via une démarche d'analyse critique.

Le QQOQCCP est un acronyme pour Qui, quoi, où, quand, comment, combien et pourquoi.

Le Tableau 8 ci-dessous expose un exemple des questions utilisables avec cette méthode.

Tableau 8 : Exemple de questions posées lors d'un QQQQCCP

Quoi	Quel est l'incident ?
Qui	Qui en est le responsable ?
Où	Où a été détecté l'anomalie ?
Quand	Quand a eu lieu le problème relevé ?
Comment	Comment se caractérise-t-il ?
Combien	Combien de produits sont impactés ?
Pourquoi	Pourquoi cet incident est survenu ?

- **Les 5 pourquoi**

Cette méthode consiste à partir de l'effet observé pour remonter aux causes racines en répétant cinq fois « pourquoi ».

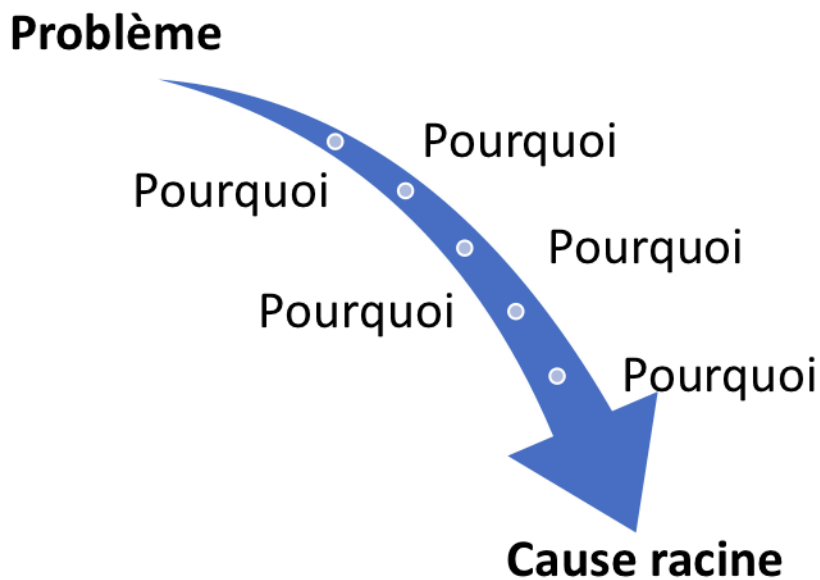


Figure 22 : Représentation des 5 pourquoi

Toutefois, une bonne connaissance de l'environnement est importante afin de ne pas se perdre dans les détails.

Voici un exemple applicable à un retard d'avancement du projet de redéveloppement de l'eBR :

1. Pourquoi le projet est-il en retard ? Le service informatique n'a pas eu le temps de respecter les délais.
2. Pourquoi les délais ne sont-ils pas respectés ? Car un autre projet prioritaire a été retardé.
3. Pourquoi cet autre projet a été retardé ? Car le cahier des charges n'a pas été clairement compris.
4. Pourquoi il n'a pas été compris ? Car il a été rédigé trop vite sans être validé.
5. Pourquoi il a été rédigé trop vite ? Car il n'y a pas assez de techniciens pour faire face à la charge de travail.

La cause racine peut donc être identifiée à l'aide de ces cinq pourquoi.

6.2. Gestion documentaire

Disposer d'une gestion documentaire efficace est tout aussi importante que la bonne utilisation des outils qualité.

Différents points habituellement utilisés seront abordés ici tels que la planification, le plan directeur d'un projet ou encore le cahier des charges et illustrés par la Figure 23.



Figure 23 : Outils autour de la gestion documentaire

Afin d'atteindre les objectifs fixés tout en réalisant les activités planifiées, il est indispensable de bâtir un planning détaillé. Il s'agit d'un outil de pilotage de projet mais aussi de communication avec les différents services.

Un jargon spécifique est employé pour construire un planning tel que les tâches, jalons ou encore livrables (25).

- **Tâches** : il s'agit d'une action à réaliser dans le but d'induire un résultat. Chaque tâche énoncée dans un planning est associée à un objectif particulier, des ressources (humaines, matérielles...), une charge de travail ainsi qu'à une date de début et de fin.
- **Jalons** : Ils correspondent aux événements majeurs du projet. Cela peut être la traduction de l'avancement de ce dernier. Il peut de plus s'agir de dates clés ou encore d'une réalisation concrète.
- **Livrables** : un résultat, fichier créé ou document émis résultant de la finalisation d'une étape du projet est considéré comme un livrable.

Ces définitions générales permettent d'affirmer qu'un réseau de tâches exhaustif, des jalons et objectifs bien identifiés afin que les livrables soient atteints sont le cœur d'un planning bien construit.

- **Diagramme de GANTT**

Fréquemment utilisé pour mener un projet, il représente de manière visuelle l'avancement et la liste des tâches d'un projet. Une représentation avec des barres horizontales permet de visualiser la date de début et de fin de chaque mission, la durée de chacune d'entre elles ou encore le chevauchement éventuel. En effet, certaines tâches peuvent être réalisées en parallèle alors que d'autres ne peuvent débuter que si la précédente est terminée. Le diagramme de GANTT permet d'avoir toutes ces informations de manière visuelle.

- **Le diagramme de PERT**

Ce diagramme fournit une méthode et les moyens nécessaires à la réalisation de tâches dans un projet. Il se concrétise par un réseau de tâches connectées et articulées autour d'un chemin critique. La Figure 24 illustre cette représentation avec le chemin critique affiché en rouge.

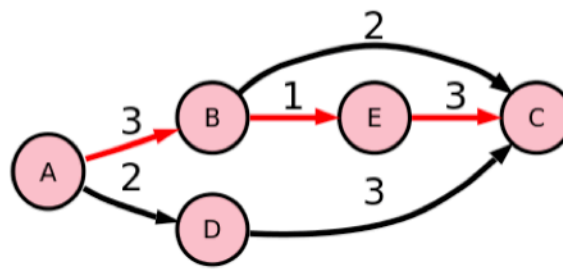


Figure 24 : Exemple d'un diagramme de PERT

A la différence du diagramme de GANTT, celui-ci est focalisé sur la suite de tâches et non des durées.

L'objectif de ce diagramme est de trouver la chronologie la plus efficace pour respecter les délais imposés tout en visualisant les tâches critiques. Une tâche est appelée critique lorsque celle-ci ne doit pas subir quelconque retard sous peine de compromettre l'entièreté du projet. Si un seul retard touche le chemin critique c'est la durée totale du projet qui s'en trouve modifiée également.

- **Plan directeur d'un projet**

Aussi appelé schéma directeur ou plan stratégique, il s'agit d'un fil conducteur pour parvenir à ses objectifs fixés. Les acteurs du projet se réunissent pour élaborer ce document qui renferme les objectifs globaux, les actions à réaliser ainsi que les moyens à mobiliser pour y parvenir. Les données techniques, économiques et organisationnelles sont ainsi détaillées dans ce document.

Ce plan va permettre au chef de projet de corriger les possibles déviations rencontrées et d'anticiper sur la finalisation du projet.

- **Le cahier des charges**

Il s'agit ici du véritable cœur d'un projet qui formalise de manière exhaustive l'ensemble des attentes et exigences pour les acteurs impliqués. Le donneur d'ordre va élaborer ce document explicite qui va déterminer et délimiter le projet avec les différentes contraintes techniques imposées. Son rôle est primordial car il assure le lien et la compréhension entre les parties concernées.

Cet outil a été la tâche la plus chronophage et complexe dans l'optimisation de l'eBR. Ce point sera abordé via le cas pratique présenté dans la partie 3.

Voici quelques éléments observables dans un cahier des charges ;

- Précisions et définitions des objectifs
- Détail du contexte du projet
- Identification des contraintes, des intervenants et des interactions nécessaires
- Répartition des charges et des missions
- Conditions de réalisation (délais...)
- Tarification
- Conditions particulières (clauses de confidentialité...)

Ce document est particulièrement chronophage à mettre en place car une importante charge de travail est nécessaire pour sa réalisation. La demande doit être bien établie avant d'être clairement formalisée par l'entreprise. Toutes les contraintes sont abordées en termes de temps, de ressources et de planning. Ce document est réalisé conjointement avec plusieurs services pour que toutes les personnes concernées formalisent leurs attentes.

De plus, il est capital que ce livrable soit relu par des personnes compétentes afin d'être validé. De cette manière, des oublis et des erreurs peuvent être évités.

Une vision d'ensemble du projet ainsi qu'une grande rigueur sont nécessaires pour l'élaboration d'un cahier des charges. C'est un fichier qui nécessite beaucoup d'investissement pour concrétiser le projet le plus fidèlement possible aux attentes du donneur d'ordre.

- **La roue de DEMING**

Véritable pilier de l'amélioration continue, le PDCA est un outil permettant d'améliorer la performance d'une entreprise. Cette roue porte le nom de son inventeur statisticien William Edwards Deming.

Mis au point dans les années 50, cette méthode reste active actuellement.

Cette méthode se divise en quatre points, illustrés par la Figure 25 :

- **Plan** : Ici le projet est analysé, préparé et planifié. La situation, déviation ou question est évaluée afin de rechercher et sélectionner des solutions.
- **Do** : La solution précédemment retenue est déployée.
- **Check** : Les résultats obtenus suite à la mise en place de la solution sont vérifiés et mesurés.
- **Act** : Ici sera réalisé un suivi de la performance tout en identifiant les améliorations.

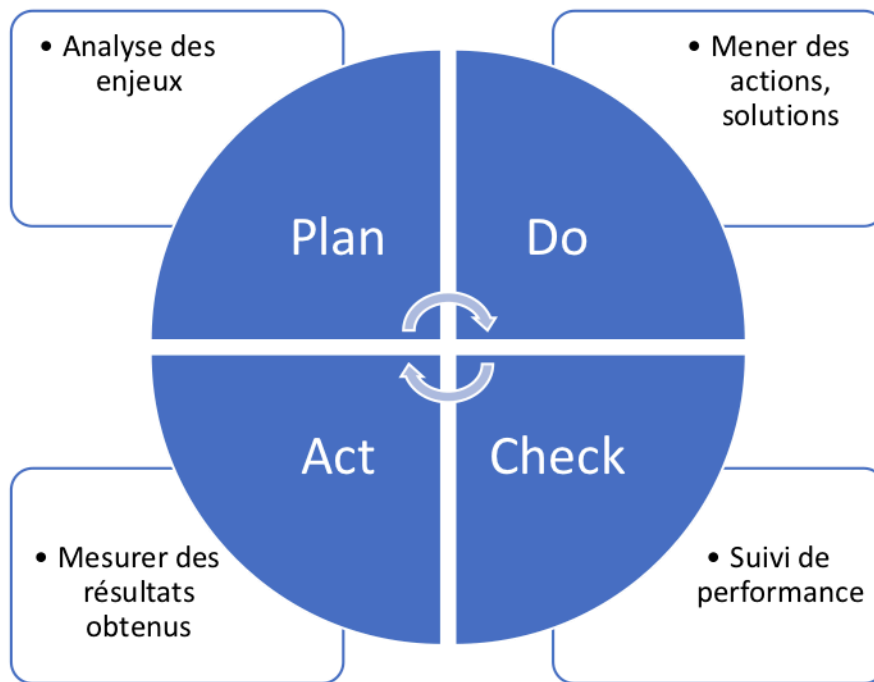


Figure 25 : Exemple standard d'un PDCA

Ce cycle génère un cadre de référence afin d'identifier des solutions, les mettre en place et évaluer leur efficacité.

Une surveillance particulière est à adopter tout le long des avancements.

Pour cela, des **indicateurs** de pilotage ou outils de navigations sont impliqués pour mesurer l'évolution de chaque étape. Si l'évolution commence à dévier de ce qui était planifié, une alerte pourra être lancée de manière précoce. Sinon, cela permet de s'assurer que les étapes se déroulent au rythme prévu.

Ces indicateurs de pilotage vont se concrétiser via un tableau de bord accessible par tous les acteurs. Cet outil va aider la prise de décision et le pilotage du projet. De multiples indicateurs vont représenter différents paramètres afin de suivre intimement les livrables générés. Les activités réalisées, la progression ou encore les objectifs atteints sont facilement visualisables. Il va permettre de faire le point sur les éventuelles actions correctives à mettre en place, souligner les résultats obtenus ou encore lister les difficultés rencontrées.

Parmi les **indicateurs**, deux catégories se distinguent (26) :

- **Indicateurs de surveillance** : pour mettre en lumière les problèmes ou réussites.
- **Indicateurs de performance** : pour valoriser le travail effectué en mettant en avant les résultats.

Voici quelques exemples d'indicateurs présents dans un tableau de bord que j'ai pu observer durant mon stage :

- Utilisation des ressources
- Nombre de tâches réalisées / nombre de tâches planifiées
- Date de fin initiale
- Date de fin réelle
- Avancement (%)

La présence d'indicateur est à la base de l'implication des collaborateurs. Ils permettent de clairement visualiser son positionnement vis-à-vis des résultats.

- **Synthèse sur la gestion de projets pharmaceutiques**

Gérer un projet passe donc par de multiples outils. Il est capital de bien comprendre l'intérêt de chacun d'entre eux afin de choisir le plus approprié pour chaque situation.

Ainsi, pour maximiser les chances de réussite d'un projet, celui-ci doit passer par :

- Un planning détaillé (GANTT, PERT)
- Diffusion de l'avancement (indicateurs)
- Identification des problèmes (5P, QQQCCP)
- Évaluation continue (PDCA)

Dans le chapitre suivant seront abordés les démarches suivies autour d'un **projet de développement informatique** comme par exemple la **mise en place ou l'optimisation d'un eBR**.

Chapitre 2 : Cycle de vie d'un projet informatique dans l'industrie pharmaceutique et méthodes de développement

On retrouve les grandes étapes de manière similaire lorsque l'on parle d'un projet produit dans une industrie cosmétique ou un projet informatique dans l'industrie pharmaceutique. La faisabilité et la pertinence du projet sont évaluées.

Tout débute par une planification détaillée des attentes et opérations à mener qui sera validée par les multiples acteurs. Un plan de validation va être créé afin de définir plusieurs aspects :

- Les objectifs et les enjeux
- Les ressources nécessaires (économiques, temporelles...)
- Les responsabilités de chaque acteur
- Les livrables

Conjointement à ce plan de validation une analyse de risque doit être élaborée afin de quantifier les éventuels impacts sur le projet. Une démarche AMDEC peut ainsi être proposée pour répondre à ces besoins. Pour rappel, cette méthode est détaillée dans la partie « savoir maîtriser les risques ».

Ensuite des actions sont réalisées pour parvenir à l'atteinte des objectifs.

Et enfin le projet peut être validé mais constamment ré évalué afin de suivre son efficacité et éventuellement ajuster certains éléments. De manière générale, le département de l'Assurance Qualité est agréé pour valider ces éléments au sein d'un change control (plan de validation, analyse de risque...).

7. Le cycle en V

Il s'agit d'une méthode fréquemment utilisée dans le milieu informatique. Toutes les étapes principales sont listées de la conception à l'implémentation. Ce cycle expose les actions de développement et de validation.

Ses points forts sont de permettre un aperçu global des phases et de leurs liens ainsi que de représenter les intervenants impliqués (27).

La Figure 26 ci-dessous expose un exemple de cycle en V lors de l'installation d'un logiciel.

8. Définition des attentes

Cette définition passe par la rédaction d'un cahier des charges, qui a déjà été abordée précédemment de manière générale. Lors de mon stage, ma principale mission a été de rédiger ce document afin de formaliser les attentes notamment.

Deux catégories de CdC se dégagent (28) et sont illustrés par la Figure 27.

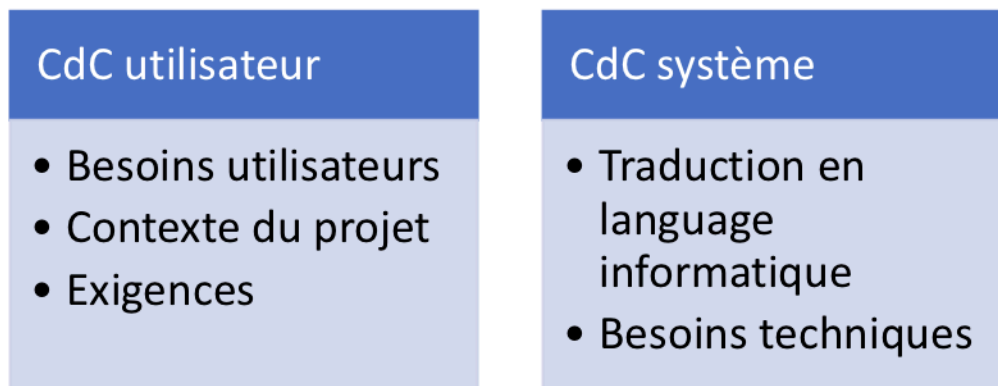


Figure 27 : Principales catégories de cahier des charges

1. Le CdC utilisateur ou fonctionnel

Dans celui-ci, les besoins de l'utilisateur quotidien sont exprimés. Il s'agit du premier document réalisé car il est le point d'appui pour le service en charge du développement afin de rédiger le CdC système. Ce livrable est dépourvu de termes techniques spécifiques car les utilisateurs quotidiens ne sont pas experts en systèmes informatisés.

Il est ainsi rédigé par les équipes qui connaissent les besoins futurs du projet et qui sont en mesure de formaliser ce qu'elles attendent afin de demander des optimisations ou des modifications.

L'assurance qualité validera ce document qui sera ensuite approuvé par le service en charge de la validation pharmaceutique.

Cet écrit exprime ainsi tous les besoins formulés par le rédacteur, le contexte et l'analyse de l'existant. Des figures sont bien sûr utilisées pour illustrer plus facilement les attentes.

Voici quelques exemples de besoins qui peuvent être exprimés autour de la mise en place d'un eBR :

- Attentes d'ordre pratique : le système impose l'identification des opérateurs avant de débiter les manipulations.
- Demandes réglementaires : le système répondra aux exigences du texte 21 CFR part 11 de la FDA.
- Condition de sécurité : seules les personnes autorisées pourront accéder aux données sensibles.
- Requête budgétaire : L'achat de matériel compatible ne doit pas excéder 10% du coût total du projet.
- Condition autour de l'assistance : les formations utilisateurs doivent être réalisables par le personnel interne.

Les exigences formulées ne contiennent aucunement des informations techniques quant à la réalisation du projet. Ici sont exprimés « simplement » les détails exhaustifs des résultats attendus. Il est important de savoir clairement expliquer les souhaits afin d'éviter au maximum d'éventuels retraitements futurs.

Une fois ce CdC fonctionnel finalisé, il pourra être traduit en langage technique.

C'est cette catégorie de CdC que **j'ai rédigé durant mon alternance** qui sera ensuite transmis au service informatique. La rédaction est passée par de multiples réunions entre plusieurs services afin de finaliser ce document.

2. CdC système

Les besoins utilisateurs sont ici translatés en besoins techniques. En effet, un développement informatique utilise un jargon bien spécifique qui n'est pas commun pour les autres services. Cependant ce langage est indispensable pour mener à bien le projet.

Si le CdC est adressé à un service interne à l'entreprise, le département informatique va donc rédiger ces besoins techniques à partir du CdC fonctionnel.

Si ce dernier est destiné à un sous-traitant en développement, les équipes informatiques de cette structure se chargeront de cette tâche pour traduire ce document avec leur langage.

L'utilisateur ainsi que l'entité en charge du développement restent en contact intime afin d'être certains que le message est clairement compris.

La compréhension d'un même texte par plusieurs personnes relève de perceptions différentes et propres à chacun. Être en contact permanent permet d'éviter d'éventuels doutes ou incompréhensions.

9. Choix envisageables pour un développement technique

Intégrer un dossier de lot électronique dans une industrie pharmaceutique nécessite sans aucun doute de nombreuses dispositions. Des besoins spécifiques sont exprimés pour des activités propres à chaque entreprise.

Comme évoqué juste avant lors de la transmission du CdC fonctionnel, l'industrie dispose de deux choix pour son eBR :

- Un développement en interne
- La prise en charge par un sous-traitant spécialisé

Ces solutions ont leurs avantages et inconvénients associés. Ainsi, le choix de l'une d'entre elles passe par une revue méticuleuse des propositions qu'elle apporte.

Voici les principaux points que j'ai pu relever durant mon alternance notamment mais aussi par différents témoignages de professionnels :

- **Le développement en interne**

Ce choix est applicable si l'entreprise estime avoir les ressources nécessaires pour y parvenir de manière autonome. Les équipes projets sont en capacité de clairement identifier et exprimer les attentes. Le service informatique est lui aussi capable de développer un eBR via ses outils et ses connaissances.

L'avantage avancé par cette méthode est bien sûr un coût compétitif pour l'industrie. Développer un tel outil avec ses moyens à disposition est avant tout un **choix économique**.

De plus cela est valorisant pour l'entreprise de pouvoir afficher son dossier de lot électronique développé par ses équipes lorsque celui-ci sera fonctionnel.

Un autre point non négligeable est remarquable quant à la **maintenance**. En effet, une fois l'eBR actif il nécessitera des interventions futures pour faire face à d'éventuels incidents.

Avec un développement interne, les équipes auront beaucoup plus de **réactivité** et de simplicité à repérer et corriger l'incident.

Cependant, des inconvénients se dégagent également. Réaliser un tel projet va nécessiter un **long développement** dans un domaine qui n'est pas sa spécialité. L'industrie pharmaceutique n'a pas pour vocation le développement d'outils informatiques bien que ceux-ci soient complémentaires. Être en mesure de cristalliser les besoins utilisateurs sera ainsi une tâche **chronophage** en raison du manque d'expertise dans ce domaine particulier.

Durant ce temps, les équipes ne seront pas disponibles pour leurs missions quotidiennes. La production, l'AQ ainsi que l'informatique vont devoir réorganiser leurs planning au détriment des tâches usuelles pour mener à bien ce projet complexe. Du personnel entièrement dédié à un tel projet peut être une solution si les ressources financières sont disponibles, ou alors le personnel présent devra montrer une certaine **flexibilité et polyvalence**.

Et enfin, l'expertise acquise durant ce développement devra être entretenue sur le long terme afin de garder un bagage de compétences autour de ce sujet. Ceci dans un but de formation continue mais aussi pour être en mesure de corriger les futures anomalies.

Le Tableau 9 ci-dessous résume les principaux avantages et inconvénients d'un développement en interne d'un eBR.

Tableau 9 : Synthèse des avantages et inconvénients lors d'un développement interne

Avantages	Inconvénients
Choix économique	Chronophage
Développement de compétences	Diminution de la disponibilité des acteurs
Réactivité en cas d'anomalies techniques	Maintenir l'expertise

Durant mon alternance, cette méthode a été appliquée pour développer le dossier de lot électronique ainsi que pour son optimisation. Un service informatique avec une équipe dédiée était présente pour mener à bien ces projets de développement et optimisation.

- **Le développement en externe**

Si l'élaboration du projet n'est pas envisageable en interne, des entreprises compétentes dans le développement informatique peuvent proposer leurs services.

Il existe une multitude de prestataires avec plusieurs activités proposées. Il convient au client de choisir précisément le sous-traitant en fonction de ses attentes.

Des solutions déjà développées peuvent être proposées, principalement dans le cadre de logiciels à implanter. Pour un eBR, des besoins bien plus spécifiques sont exprimés, dans cette situation une entreprise flexible pouvant s'adapter sera nécessaire.

De la même manière que la partie précédente, les avantages et inconvénients seront abordés pour cette méthode.

Tout d'abord le point fort principal sera un délai de développement raccourci. En effet, le sous-traitant est par définition spécialisé dans les services qu'il propose, sa grande **maîtrise** et disponibilité en font un élément de choix pour honorer un **délaï compétitif**.

Son expérience dans ce domaine particulier est un indéniable avantage. La mise en place de ce genre de projet est connue ainsi que les principales difficultés pouvant être rencontrées. Ces éléments le rendront bien plus réactif qu'un développement interne.

De plus, la disponibilité des équipes internes est conservée pour les tâches usuelles. Certes le personnel devra tout de même être impliqué dans la rédaction du CdC ou encore le suivi avec le sous-traitant mais la partie développement informatique qui est la plus chronophage ne réquisitionnera pas les équipes internes.

Une partie ou l'intégralité de la prise en charge réglementaire et de mise en conformité pourra être effectuée par le prestataire.

Après avoir détaillé les principaux avantages de cette méthode, il est important de souligner aussi les points faibles de celle-ci.

A l'opposé du développement interne, le coût ici n'est pas négligeable. Passer par une entreprise spécialisée et experte implique une **ressource économique importante**.

De plus, il ne s'agit pas uniquement de la réalisation du projet mais aussi d'autres dépenses annexes, indispensables telles que :

- L'achat des licences de logiciels
- La maintenance post-développement
- Les dépannages

A propos du traitement des anomalies futures ou des problèmes techniques, les délais seront plus importants pour la résolution. Il en est de même pour toute demande d'optimisation ou d'ajustement.

En effet, le sous-traitant n'est généralement pas l'interlocuteur exclusif du client et un certain temps sera nécessaire afin d'identifier précisément l'incident et le traiter.

Et enfin, une forte dépendance restera présente avec le prestataire. Les optimisations futures devront prendre en compte les capacités et compétences de ce dernier. Si un incident majeur intervient et bloque intégralement la poursuite du travail. Cette dépendance est d'autant plus préoccupante si une solution ne peut être proposée dans de brefs délais.

Le Tableau 10 ci-dessous détaille les principaux avantages et inconvénients de cette méthode.

Tableau 10 : Synthèse des avantages et inconvénients lors d'un développement externe

Avantages	Inconvénients
Délais compétitifs	Coût important
Maintien de la disponibilité des équipes	Délai pour les interventions
Expertise et savoir-faire	Dépendance

Passer par un sous-traitant nécessite de bien sélectionner ce dernier après une **recherche approfondie**. Cette tâche va nécessiter une **charge de travail** supplémentaire qui n'est pas retrouvée lors d'un développement en interne.

Il convient de s'assurer que le prestataire soit bien en mesure de comprendre les **enjeux** et objectifs du projet. Sa capacité à mener de telles missions doit aussi être évaluée.

La pérennité financière du prestataire entre aussi en jeu. En effet, un **suivi post développement** est nécessaire pour le traitement des anomalies comme évoqué précédemment. Si ce dernier n'est pas viable au long terme, d'importantes difficultés pourraient survenir sans l'expertise du développeur.

Chaque méthode dispose de ses atouts et inconvénients. Cependant aucune méthode n'est meilleure que l'autre car chaque projet dispose d'exigences et de besoins bien spécifiques à chaque entreprise. Les ressources sont différentes ainsi que les objectifs de chacun.

Il convient ainsi à l'industriel de clairement formuler ses besoins, d'effectuer une analyse de marché méticuleuse afin de choisir la méthode la mieux adaptée à ses activités.

- **Synthèse du cycle de vie d'un projet informatique**

Un projet informatique dans l'industrie pharmaceutique dépend en grande partie des besoins de l'entreprise ainsi que des ressources disponibles. Après avoir clairement défini les attentes via la rédaction d'un CdC, celui-ci sera traduit par un service spécialisé dans l'informatique qu'il soit interne ou non à l'industrie.

Le développement sera ensuite réalisé soit par l'entreprise elle-même soit par le biais d'un prestataire.

Ces décisions résultent d'une réflexion approfondie par tous les acteurs impliqués afin de décider quelle approche sera la plus judicieuse.

Par la suite, tout un processus de tests et validations seront proposées et abordées dans cette troisième partie.

PARTIE 3 :

Faire face aux problématiques lors de la mise en place et l'optimisation de l'eBR

Après avoir défini la notion d'intégrité des données, la manière d'aborder un projet puis l'approche nécessaire pour un projet informatique dans l'industrie pharmaceutique, il convient d'approfondir le moyen d'intégrer ces informations pour faire face aux problématiques qui pourraient survenir lors du développement et l'implantation de l'eBR.

L'industrie pharmaceutique répond à de nombreuses exigences et réalise en aval des opérations directement en lien avec la sécurité des patients.

L'utilisation d'un système informatisé où transitent de nombreuses données sensibles induit d'autres exigences plus pratiques.

Cette mise en place passe toujours par une analyse de risque bien établie.

De plus, lors de l'implémentation d'un nouveau système informatique, l'industrie pharmaceutique doit **qualifier et valider** son installation.

Un premier chapitre exposera la gouvernance des données et validation pharmaceutique que j'ai pu observer en entreprise.

Un deuxième chapitre détaillera mon projet d'optimisation d'un eBR dans une industrie pharmaceutique.

Les principales difficultés seront abordées tout au long de cette partie.

Chapitre 1 : Gouvernance des données et validation pharmaceutique

1. La gouvernance des données

Comme évoqué précédemment, la data governance s'assure que durant le cycle de vie les données soient complètes, cohérentes, durables et disponibles. Ce processus peut être intéressant à présenter lors d'un audit par exemple car il fait partie de la démarche qualité d'une industrie.

Cette gouvernance passe par une analyse de risque et s'articule sur trois points (29) :

- **Comportement** : Nécessite une démarche qualité de l'entreprise, l'implication de la direction ou encore la bonne compréhension du projet par tous les acteurs.

La ressource humaine est moteur dans la mise en place de ce type de projet. Un état d'esprit ainsi qu'un certain dévouement est capital dans ce processus. Les idées reçues, préjugés vont parfois devoir être surmontés dans l'objectif d'améliorer le système qualité de l'entreprise. Il s'agit ici bien évidemment d'une démarche inscrite sur le long terme, pilotée par la direction mais portée par l'ensemble des collaborateurs comme le montre la Figure 28.

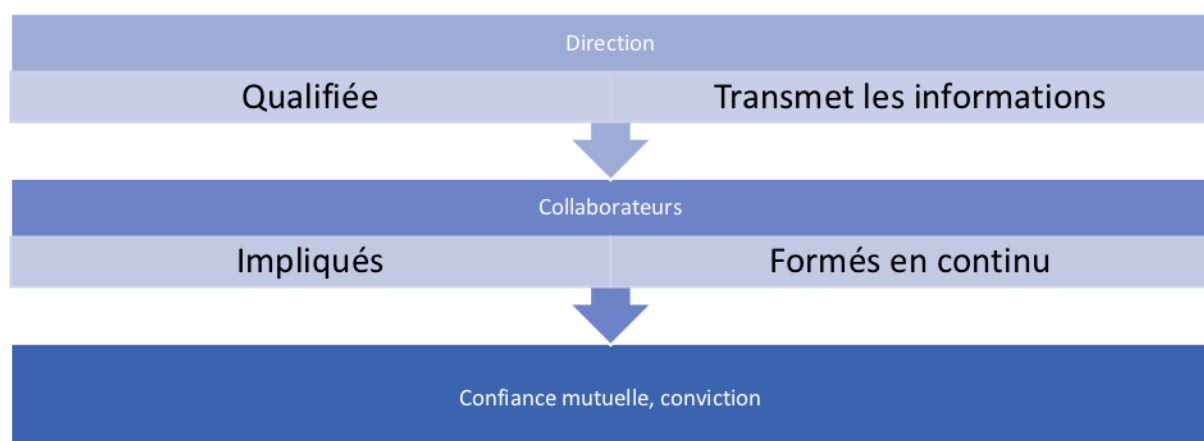


Figure 28 : Notion du comportement autour de la gouvernance des données

L'implication et la conviction de la direction est indispensable pour être l'étincelle de ce mécanisme. Un sujet aussi complexe que l'intégrité des données au travers l'eBR est nécessairement piloté par des managers compétents et convaincus par cette mission. L'alinéa 6.1 de « Guidance on good data and record management practices » de l'OMS précise que les rôles et responsabilités devront être clairement communiqués à l'ensemble des collaborateurs. Le partage de cette conviction passe par une **information** efficace des acteurs du projet via un leadership managérial compétent.

Pour cela le sujet doit bien sûr être compréhensible pour chacun, en abordant les besoins réglementaires ou simplement les enjeux du projet.

L'intégrité des données n'est certes pas un domaine maîtrisé par la majorité des professionnels, néanmoins des formations ou supports d'informations proposés régulièrement permettront de créer un climat propice à la sensibilisation de son importance. De toute évidence, la direction est impliquée à ce niveau en partageant son expertise et expérience dans ce domaine.

Un environnement de **confiance mutuelle** et de partage est ainsi transmis.

De plus si les enjeux ne sont pas clairs pour certains collaborateurs, une anomalie quelconque pourra ne pas être repérée ou remontée. La déviation ne sera donc pas identifiée immédiatement et selon sa gravité, induire une non-conformité / retrait de lot... Lors d'une inspection, ce dysfonctionnement sera étudié en profondeur pour remonter à la cause racine qui aura été une mauvaise communication de l'importance de la remontée des anomalies.

Ainsi la confiance avec les autorités peut s'en retrouver diminuée ce qui est l'un des points de départ de l'implantation de l'intégrité des données.

- **Organisation** : Cet axe comprend les procédures, formations, évaluations périodiques ou encore les différents tests à réaliser, illustrés par la Figure 29.

L'industrie doit s'assurer de disposer d'instructions écrites pour décrire un processus et que celles-ci seront suivies par les services concernés. Dans le cadre d'un eBR, voici quelques exemples de **procédures** nécessaires :

- Gestion des accès
- Récupération des données
- Gestion des incidents
- Entretien du système

J'ai pu observer par moi-même la concrétisation de ces points. Tous les collaborateurs ne peuvent avoir les mêmes accès, cela dépend du niveau de responsabilité entre autres. Les incidents sont traités dans un ordre bien précis et expliqués dans des procédures spécifiques. La **formation** du personnel est capitale (29) autour des systèmes informatisés, de la détection des incidents ou encore des mesures préventives à adopter. Un accent est mis par la FDA en matière de formation à la détection des anomalies. Un programme de formation exhaustif permettra ainsi de s'y conformer.

Le processus de **double vérification** est une notion présente dans la version papier, ce procédé reste bien sûr toujours applicable autour d'un eBR. Un opérateur renseigne une information dans le système alors qu'un deuxième va vérifier et confirmer cette donnée. Ce procédé doit être daté et visé par les personnes concernées et détaillé dans une procédure écrite.

Selon les BPF, « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. » (20)



Figure 29 : Notion de l'organisation autour de la gouvernance des données

Pour un système électronique, même si une donnée est modifiée, la trace de la précédente saisie doit rester consultable. Après la modification, un commentaire rédigé par la personne à l'origine justifie cette modification.

On retrouve ici la notion **d'audit trail** qui conserve l'intégralité des informations.

Pour un système électronique, des solutions s'offrent pour assurer cette traçabilité. Dès qu'une information est modifiée, le système peut obliger l'opérateur à fournir une justification. Une fenêtre s'affiche sur l'écran et demande ainsi de détailler la raison de cette manipulation. Cela permettra lors de la revue du dossier de bien comprendre la chronologie des étapes.

Par le biais d'un dossier de lot papier, le flux d'une modification prend un certain temps et nécessite de nombreux mouvements. La correction est demandée par la production, examinée par le responsable production puis validée par l'assurance qualité. Durant ce parcours, le dossier de lot est déplacé physiquement entre chaque service.

Dans le cas d'un eBR, le flux se présente de manière différente. L'accès est simultané par plusieurs services et ne nécessite pas de déplacement physique. Le risque de perte ou de contamination documentaire est ainsi considérablement réduit.

Et enfin des surveillances régulières seront demandées selon le résultat généré par une analyse de risque préalablement réalisée. En fonction du risque, une surveillance plus ou moins prononcée sera effective. L'OMS précise que les systèmes informatisés doivent être maintenus dans un état validé, avec des contrôles basés sur une analyse de risque.

Des auto-inspections vont assurer cette mise en conformité par une surveillance active et régulière.

- **Technique** : Détaille la gestion des accès, procédures de sauvegardes et archivages, audits trails...

Le système validé sera conçu de manière à garantir l'intégrité des données renseignées et la traçabilité de celles-ci.

La mise en place d'audit trail efficace permet de garder toutes les métadonnées d'un système, d'enregistrer toutes les modifications ou suppressions réalisées à tout moment.

Un contrôle des accès à la fois physique et électronique fait partie des dispositions techniques lors de la mise en place d'un eBR. Les données papier sont stockées dans un emplacement spécifique protégé de l'environnement notamment. Cependant, elles doivent rester accessibles pour être consultées ultérieurement. Un accès à ces zones peut être accordé par l'authentification du personnel via un badge, mot de passe ou encore des moyens plus récents tels que la biométrie.

Un accès électronique quant à lui sera attribué par des identifiants et mots de passes uniques et individuels. Ces mots de passes ne seront jamais divulgués ou partagés avec quiconque et devront être modifiés de manière périodique. Et enfin, une déconnexion automatique est aussi préconisée afin d'éviter une utilisation du système par une autre personne si la déconnexion n'a pas été réalisée.

Le guide du PIC/S précise que les ports USB (Universal Serial Bus) doivent être désactivés afin de limiter l'usage de clés USB personnelles sur le système de l'industrie ceci dans un but préventif (11).

Ce même guide définit aussi l'archivage et la sauvegarde des données. Il préconise aussi une conservation au long terme et pérenne des données entières ainsi que des méta données associées afin de permettre une reconstruction dans l'éventualité d'une perte des informations originales. Une procédure détaillera ce point en précisant les conditions, la fréquence de sauvegarde ou encore les emplacements des données. En effet, même si elle est archivée, une information spécifique doit être facile à retrouver, cela passe par une bonne identification et délimitation des lieux de stockage.

- **Synthèse sur la gouvernance des données**

La **gouvernance des données** permet ainsi d'enrichir la démarche qualité d'une entreprise tout en implantant l'intégrité des données. Un comportement adapté, organisation efficace et des moyens techniques validés sont le cœur de cette démarche.

Dans un exemple de mise en place d'un eBR, un CdC sera rédigé pour formaliser les attentes. Ce document est transmis au service en charge du développement informatique. Une étape critique pour l'aboutissement d'un tel projet est sa **validation**.

2. La validation pharmaceutique

- **Définition**

La validation est l'un des outils principaux de l'assurance qualité. Dans le domaine pharmaceutique, contrôler simplement le produit fini n'est pas suffisant pour affirmer qu'il répond aux exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Selon les BPF, la validation est : « Établissement de la preuve en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ». (30)

La FDA définit également la validation comme : « Établir l'évidence documentée qui assure avec un haut degré de confiance qu'un procédé donné fournit un produit répondant à des spécifications et des critères de qualité prédéfinis ». (31)

Une validation impose ainsi une preuve documentée afin qu'un système :

- Corresponde aux spécifications déterminées
- Soit fiable et fonctionnel
- Empêche toute modification non autorisée
- Justifie d'un suivi régulier

- **Véritable outil de l'assurance qualité**

Il est difficile lors de la production d'un lot de contrôler l'intégralité des produits sortants. Ce contrôle passe généralement par un échantillonnage du lot qui dépendra des méthodes d'analyse. L'échantillon, sera considéré par la suite comme représentatif du lot en question.

La validation établit la qualité afin de justifier le contrôle du procédé.

- **Un pari financier**

Au premier abord, la validation pharmaceutique peut renvoyer une image de contrainte dans l'unique but de satisfaire des exigences réglementaires. La réalité est souvent différente car valider un système peut rapidement devenir un enjeu rentable sur le plan économique.

Avoir un système validé permet de réduire les coûts de développement grâce à une détection rapide des incidents. Le coût en maintenance est réduit par la performance et la diminution des retraitements par exemple.

- **Une implication réglementaire**

Bien sûr, la validation s'appuie sur des textes réglementaires pour garantir la qualité. Les lignes directrices des BPF, recommandations de la FDA définissent les conditions et attentes pour justifier d'un système validé.

- **S'appuyer sur des guides**

La réglementation de la validation des systèmes informatisés est générale et propre à l'interprétation de chacun. Des industries se sont rassemblées pour créer les GAMP ou Good Automated Manufacturing Practices. L'intérêt est d'accroître la compréhension de ces réglementations par la création d'un guide destiné aux utilisateurs de systèmes informatisés. A ce jour, ce guide est une référence lorsque qu'une industrie désire valider ce genre de système.

Lors d'un développement externe d'eBR, le sous-traitant doit appréhender le contexte actuel, les enjeux ainsi que les exigences imposées pour ces activités. L'intérêt est de fournir des solutions adaptées à son client pour faire face aux multiples contraintes.

Les GAMP donnent aux industriels un panel d'outils, les concepts de validation ou encore un cycle de projet adapté pour prendre une décision appropriée.

- **Division des tâches par équipes**

Tout débute par la formalisation des attentes de l'entreprise par l'élaboration d'un cahier des charges. La conception et le développement pourront ensuite débiter avant de se terminer par la vérification de la conformité du système.

Le projet de validation sera piloté par une équipe projet et une équipe de validation qui auront pour mission de maîtriser les anomalies et vérifier que tous les critères ont bien été suivis.

- L'équipe projet

Un chef de projet rattaché au service assurance qualité est désigné. Un responsable de validation assure la méthodologie et mise en œuvre des exigences.

De multiples professionnels spécialisés dans leur domaine de compétences seront impliqués dans le cycle.

- L'équipe validation

Cette équipe distincte aura pour tâche la gestion documentaire ainsi que le suivi de la chronologie des événements. Les acteurs justifient d'une certaine expérience dans ce domaine passant par la qualification, le monde pharmaceutique et les systèmes informatisés. Dans cette équipe il n'est pas à exclure l'intervention de consultants périodiques. En effet, les compétences attendues pour cette équipe sont très spécifiques aux besoins de l'entreprise qui ne possède pas forcément cette ressource.

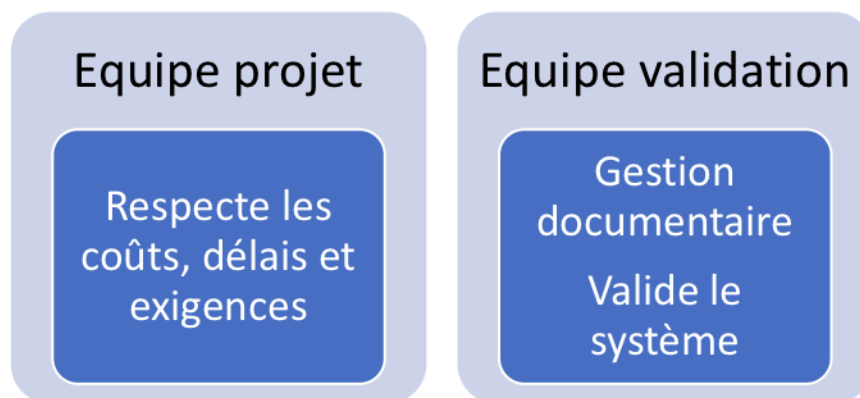


Figure 30 : Équipes intervenantes dans un processus de validation

2.1. Différentes validations pour de multiples besoins

Trois grandes catégories de validation, que j'ai pu observer durant mes expériences, se démarquent dans le monde pharmaceutique.

- **Validation prospective**

Avant même l'utilisation du système et au commencement du projet, cette validation se construit en même temps que la mise en place du processus. La démarche qualité est construite en temps réel durant le développement.

La FDA recommande ce type de validation car elle permet d'anticiper au maximum les potentielles anomalies. Ainsi des mesures correctives peuvent être mises en place de manière précoce.

- **Validation rétrospective**

A la différence de la validation prospective, celle-ci se concrétise une fois le système implanté et actif. Après son développement selon les besoins utilisateurs, il convient de le valider pour assurer sa conformité quant aux exigences réglementaires notamment.

Ce type de validation n'est pas fréquemment utilisée car la validation de certains points complexes du système en place, nécessitent des retraitements ultérieurs. Il est plus judicieux d'anticiper et prendre ses dispositions avant d'intégrer le système.

- **Validation périodique**

Incontournable dans le milieu pharmaceutique. Cette validation assure un suivi régulier à intervalles prédéfinis dans l'optique de maîtriser les risques durant l'utilisation.

Ceux-ci peuvent être liés à :

- La formation des utilisateurs
- La maintenance des équipements
- La gestion des procédures

Le processus de validation n'est pas unique et est acquis de manière indéterminée. Un système informatisé doit constamment être validé et reconstruit.

En effet ce système va subir d'éventuelles modifications et optimisations à l'avenir. Une validation sera ainsi nécessaire à l'ajout de chacune d'entre elles.

2.2. [Élaborer un plan de validation](#)

Ce document est réalisé par l'équipe de validation. Il débute par un rappel bref des objectifs, des enjeux ainsi que de la description technique et fonctionnelle. Les ressources allouées et responsabilités sont aussi rappelées.

Ce livrable expose de manière précise de nombreux points à aborder tout au long du processus de validation :

- Composition de l'équipe de validation
- Planning établi
- Livrables à générer
- Description des tests à réaliser
- Ressources impliquées
- Principaux référentiels réglementaires
- Responsabilités des acteurs
- Instructions

- **Établir une analyse de risque**

Réalisée au commencement d'un projet, l'analyse de risque permet de concentrer les tests à effectuer sur les points critiques identifiés.

Les éventuels risques sont ainsi listés de manière détaillée pour pouvoir proposer par la suite des actions à mettre en place.

Ceux-ci peuvent être liés à l'utilisation du système, au processus de développement ou encore aux données (24).

Une analyse **AMDEC** peut correspondre à l'élaboration de l'analyse de risque, cette méthode a déjà été abordée précédemment.

2.3. Le cycle du projet de validation

De manière générale, le cycle de vie d'un système suit plusieurs phases chronologiques illustrées par la Figure 31.



Figure 31 : Phases d'un cycle de validation

1. L'expression des besoins

Ce point a déjà été détaillé précédemment et correspond à l'élaboration d'un cahier des charges pour définir les besoins des utilisateurs. Toutes les exigences y sont décrites en étant le plus exhaustif et objectif possible.

2. La réalisation

Le service en charge du développement s'engage à respecter intimement les exigences formulées par le précédent CdC. Cette partie matérialise les attentes du client tout en prenant en compte les conditions imposées.

Durant cette phase, la documentation peut débuter pour permettre l'utilisation, l'installation ou encore le contrôle du système développé.

3. La réception et l'installation

Cette étape est bien sûr réalisée sur le site demandeur de la prestation. A ce niveau, des responsabilités se dégagent :

- Le client fournit un cadre technique compatible aux exigences du fournisseur.
- Le fournisseur assure l'installation adéquate du produit conformément aux attentes du client.

4. L'utilisation

Le système est désormais implanté par le fournisseur et peut ainsi être utilisé pour les activités attendues. Durant cette phase des incidents peuvent apparaître surtout au début. Une étroite connexion avec le service en charge du développement reste active pour corriger le plus rapidement possibles ces désagréments.

5. Optimisation

Après un certain temps d'utilisation, les opérateurs peuvent faire remonter quelques points qui pourraient être optimisés pour améliorer l'usage. Ces attentes seront ainsi formulées à nouveau à la direction qui décidera de l'élaboration d'un nouveau CdC pour mettre en place ces optimisations.

2.4. Les différentes qualifications

Le processus de validation passe par différentes phases de qualifications en fonction de l'avancement du projet. Ces notions sont décrites par l'annexe 15 des BPF (30). Cela peut se concrétiser par la **qualification d'installation (QI)**, **opérationnelle (QO)** ou **de performance (QP)** tel qu'illustré par la Figure 32.

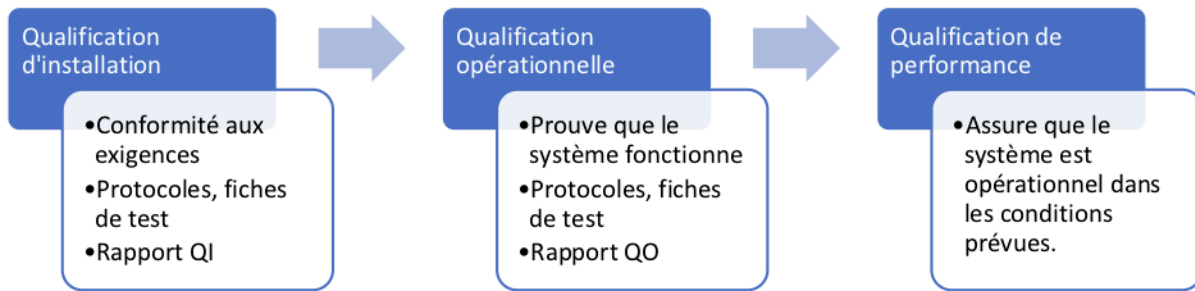


Figure 32 : Les différentes qualifications

1. Qualification d'Installation

Cette première assure que l'installation du système concorde avec les exigences et contraintes imposées. Une fois l'installation finalisée, le système est ainsi utilisable et conforme aux exigences.

Des protocoles seront rédigés pour détailler les tests à réaliser durant cette installation selon des critères d'acceptation bien définis.

Les fiches de tests expliqueront de manière objective le déroulement de ces derniers.

Et enfin, un rapport de QI fera la synthèse de l'intégralité des résultats obtenus avant d'acter quant à la conformité des tests réalisés.

2. Qualification Opérationnelle

Chronologiquement elle succède la QI et apporte la certitude documentée que le système exécute toutes les fonctions prévues en conformité avec les critères d'acceptation formulés.

Cette qualification donne l'assurance que le système est robuste via un test de toutes les fonctions de celui-ci.

Premièrement, des protocoles sont rédigés pour décrire l'organisation générale des tests avec les critères d'acceptation et les résultats attendus.

Ensuite les fiches de tests décrivent scrupuleusement tous les tests étapes par étapes.

Et enfin un rapport de QO sera produit pour résumer les résultats obtenus afin de statuer quant à la conformité de ces derniers.

3. Qualification de Performance

Celle-ci apporte la certitude que le système après la QI et QO fonctionne correctement lors d'une utilisation dans son environnement prévu. Il sera contrôlé que les spécificités du CdC

correspondent bien aux demandes formulées et que les résultats soient conformes à ce qui était attendu.

Certains tests seront donc réalisés lorsque le système est en exploitation par les utilisateurs pour évaluer les éventuelles déviations.

Le déroulement de cette QP est similaire aux autres qualifications, elle passe par la rédaction de protocoles, de fiches de tests avant de se terminer par un rapport synthétique.

Lorsqu'un incident est relevé, l'équipe de validation produit des fiches d'anomalies avec une liste associée d'actions correctives.

2.5. Documentation associée

Durant la validation, plusieurs documents seront créés tel que les procédures, « change control » ou encore les formations.

- **Procédure** : Il s'agit de la référence notamment lors de la formation des collaborateurs. L'une de mes missions suite à la finalisation du CdC autour des optimisations de l'eBR a été de rédiger une nouvelle procédure afin de définir comment auditer les nouvelles données.
- **Support de formation** : Une formation permet à l'utilisateur de se familiariser à son usage et de l'appréhender. Elle aide à maîtriser le logiciel créé, comprendre l'environnement de son utilisation et savoir comment réagir lors d'incidents. J'ai pu créer un document qui résume les optimisations avec les justifications associées. Cela permettra aux collaborateurs de comprendre l'intérêt des optimisations mises en place et comment interagir avec.
- **Change control** : Pendant le cycle de vie du système, tout le suivi et la traçabilité sont assurés par l'ouverture et la gestion d'un change control. Chaque modification est tracée et validée par le service informatique et l'assurance qualité. Un registre doit être établi pour assurer le maintien à jour des procédures, demandes de modifications...
- **Rapport de validation** : Ce document fournit une preuve que toutes les installations, formations, procédures sont adaptées aux besoins. Le système apparaît comme qualifié, maîtrisé et conformes aux attentes. Ici seront abordées également les difficultés rencontrées ainsi que des mesures résolutives nécessaires. Lorsque le système ne présente plus d'anomalie majeure, il peut être approuvé et validé.

Chapitre 2 : Cas pratique d'un projet de redéveloppement d'un eBR

Durant mon année d'alternance, j'ai ainsi eu une mission de pilotage d'un projet de redéveloppement du dossier de lot de conditionnement électronique pour le service Assurance Qualité.

L'objectif principal était de faire gagner du temps lors de l'audit du dossier en AQ tout en renforçant l'intégrité des données.

3. Réagir face à une anomalie de l'intégrité des données

Dans l'industrie pharmaceutique, lors de la survenue d'un incident, une enquête approfondie est généralement préconisée. Ce processus est recommandé par le guide du PIC/S pour rapidement trouver une solution adéquate.

Échanger directement avec les opérateurs en question donne un aperçu clair de l'incident en question. Un détail exhaustif des réponses apportées et des actions menées est retranscrit dans un rapport d'enquête.

Suite à l'évaluation de l'incident et des résultats de l'enquête, des mesures correctives devront être mises en place. Cette démarche est illustrée par la Figure 33.



Figure 33 : Démarche générale autour des CAPA

Ce processus passe par la mise en place de CAPA (Corrective Action Preventive action) qui est un acronyme. Cette démarche permet à une entreprise d'améliorer son système qualité lors de la résolution de problèmes. L'objectif est ici de trouver des mesures afin de corriger l'anomalie mais aussi d'éviter sa réapparition à l'avenir. La robustesse de la prise de décision est continuellement améliorée comme souligné par « Guidance on good data and record management ».

Des CAPA adaptées sont donc mises en place suite à l'identification d'une anomalie de l'intégrité des données. Tout d'abord, des actions provisoires sont élaborées pour immédiatement remédier au problème. En effet si l'incident bloque la production d'un lot, ces actions vont permettre d'avoir une solution pour continuer la production tout en garantissant la qualité du produit.

Ensuite, des actions préventives seront menées avec plus de réflexion par la mise à jour de procédures ou instructions afin de s'assurer que ce même type d'anomalie n'apparaisse plus. Ces mesures font suite à un long travail d'enquête par plusieurs services afin de clairement établir la cause racine. Lors d'une inspection, le processus d'enquête et de mise en place de CAPA est évalué afin de vérifier comment l'industrie fait face à des incidents inattendus.

Réaliser un eBR dans l'industrie pharmaceutique est ainsi une longue tâche complexe qui nécessite de nombreuses ressources. Un **planning** est établi notamment par la direction. Une **analyse de risque** permet de visualiser quels points vont nécessiter le plus d'actions et de contrôles. Les besoins doivent être précisés de la manière la plus exhaustive possible et seront exprimés par la rédaction d'un **cahier des charges**. Le développement informatique se concrétisera puis le système sera validé par les différents acteurs. Ce projet pourra être mené à bien avec un comportement spécifique, une organisation efficace et des moyens techniques appropriés.

Cependant, une fois le système actif et longuement exploité, les utilisateurs vont faire remonter leur retour d'expérience avec quelques éléments qui pourraient être optimisés. Le nombre d'incidents et de CAPA peut souligner ce point et montrer qu'une amélioration du système pourrait être développée. Un tel projet de redéveloppement n'est jamais à exclure dans une optique d'amélioration continue.

4. Redéveloppement et optimisation d'un système en place

Le dossier de lot électronique étant déjà en place depuis avril 2019, l'entreprise a émis le souhait de l'optimiser. Cependant, effectuer un redéveloppement technique demande beaucoup de temps, soulève de nombreuses questions et nécessite un travail collaboratif entre plusieurs services.

Trouver ce temps dans le quotidien des collaborateurs du service AQ semble difficilement réalisable, c'est ainsi qu'une offre de stage a été proposée autour de ce projet.

Le rendu visuel est grandement amélioré grâce à une homogénéisation du dossier et permet de retrouver plus facilement l'information recherchée. Par rapport au service assurance qualité, le temps consacré à l'audit des dossiers de lots est aussi raccourci grâce à l'automatisation de certains contrôles, mise en place de verrous notamment.

C'est précisément ce dernier point qui a attisé la volonté de redévelopper cet eBR pour le pôle assurance qualité. En effet, bien qu'il n'y ait aucun doute quant au gain de temps qui a été généré par ce projet, l'optimisation pourrait aller bien plus loin.

Le nombre d'anomalies a grandement diminué, les données du dossier ont été simplifiées et réorganisées dans une chronologie plus logique, la lisibilité a été améliorée mais le temps gagné n'a pas clairement été ressenti au pôle AQ.

Comme illustré par la Figure 34, la mise en place de l'eBR en avril 2019 expose une tendance à la baisse du temps passé à la gestion de ces anomalies. Cependant juste après sa mise en place un pic a été observé. Cela peut s'expliquer en grande partie par les problèmes informatiques relevés pendant le lancement.

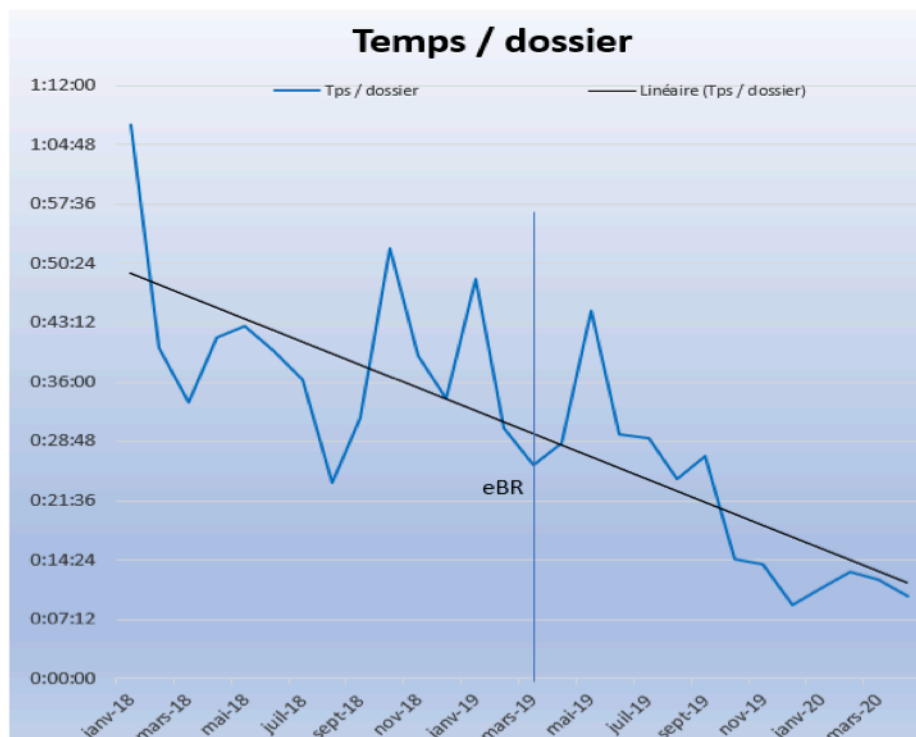


Figure 34 : Évolution du temps moyen par dossier consacré à la gestion des anomalies

C'est ainsi que ma principale mission de stage a été définie autour du redéveloppement pour optimisation de cet eBR pour le service assurance qualité.

Avant de pouvoir optimiser un système déjà en place, il convenait de faire un état des lieux des pratiques actuelles au sein de l'entreprise. En effet, je ne disposais pas de l'expérience des collaborateurs présents depuis le lancement de ce dossier de lot. Avant d'optimiser ce processus, une bonne compréhension globale a été indispensable.

4.1. État des lieux de l'existant

Pour optimiser ce dossier de lot électronique, il est tout d'abord nécessaire de bien lister toutes les données présentes dans le dossier de lot tel qu'il est. Ceci afin de bien statuer sur la pertinence, la criticité ou encore s'assurer de la présence d'informations importantes.

Pour parvenir à ce listage détaillé, j'ai tout d'abord observé et assisté à de nombreux audits de dossiers. Voir directement comment sont audités les dossiers permet d'observer dans le détail quelles informations sont contrôlées, à quoi elles sont comparées et d'où elles viennent. C'est ainsi que j'ai pu voir qu'avec une expérience grandissante, une certaine routine se met en place. Au fil du temps, les dossiers contiennent de nouvelles données, d'autres sont supprimées ou automatisées mais certaines habitudes peuvent rester.

Un fichier Excel est initié pour tracer ce travail. Le temps passé sur chacune des pages est quantifié afin de pouvoir mesurer ultérieurement le gain de temps réalisé par l'optimisation de l'eBR. Ce temps est approximatif, personne dépendant et diffère selon la complexité d'un dossier. Une moyenne est alors dégagée.

Toutes les difficultés rencontrées et les anomalies fréquentes sont détaillées pour prioriser les pages à optimiser. Cette priorisation prend aussi en compte le temps passé par feuille précédemment mesuré.

Après ce travail d'identification, l'analyse de ces données révèle les points à optimiser rapidement. En effet quelques minutes suffisent en général pour auditer une page. Mais certaines nécessitent jusqu'à 20 minutes pour être correctement contrôlées. Au vu du nombre de dossiers revus par semaine par le service AQ, ce différentiel de minutes représente un temps cumulé très important.

Les questions à se poser sont pourquoi certaines pages prennent plus de temps que d'autres ? La revue est-elle vraiment nécessaire ou encore est ce que le contrôle peut être fait informatiquement par la mise en place de verrous supplémentaires ?

Ce travail a permis l'identification de données redondantes, l'audit de ces informations n'est pas une activité à valeur ajoutée car la même donnée est vérifiée plusieurs fois. Identifier ces emplacements est donc capital. Par la suite, la localisation la plus cohérente sera gardée pour que les autres soient supprimées et ainsi alléger le dossier.

Ensuite, une partie concernant le devenir de la donnée est discutée. A raison de rapides réunions avec les techniciennes et pharmaciens, quelques idées ont émergé sur les pages à optimiser. L'intérêt de ces idées est à considérer et sera discuté en profondeur lors des réunions planifiées.

Grâce à mon observation du terrain, j'ai pu constater les multiples avantages et inconvénients qu'un eBR dispose tel qu'illustré par la Figure 35.

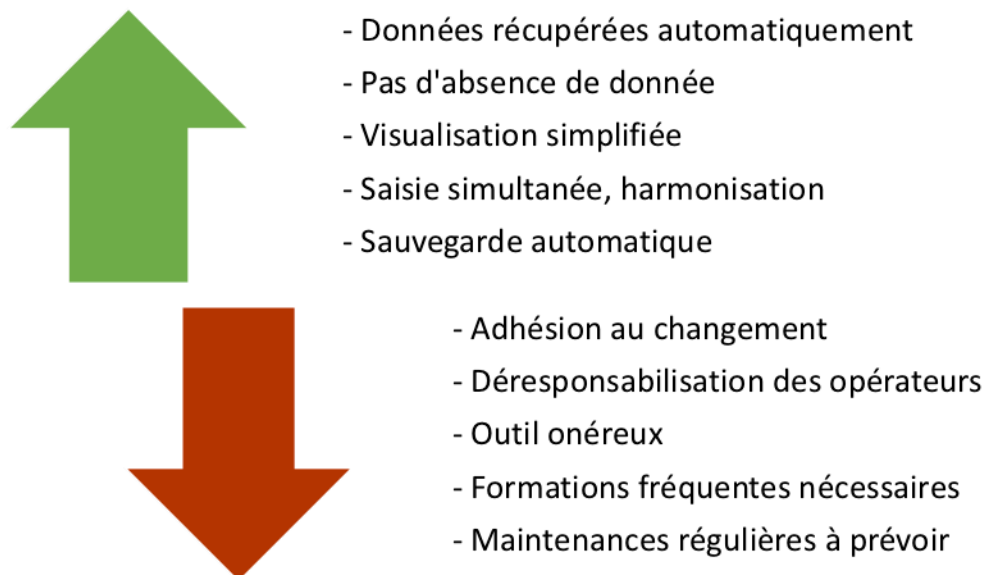


Figure 35 : Avantages et inconvénients observés d'un eBR

- **A propos des avantages**

Grace à la mise en place d'un dossier de lot dématérialisé, de nombreux intérêts se dégagent et se démarquent par rapport au papier.

Les **données techniques** de certaines machines informatisées peuvent être **récupérées automatiquement**. Cela évite une saisie opérateur et ainsi les potentiels erreurs et oublis.

Des sauvegardes automatiques augmentent la fiabilisation des données.

Cet outil permet **d'éviter l'absence de certaines informations**. Il s'agit ici d'une anomalie fréquente en production et souvent repérée en AQ.

Une simple inattention prise dans l'action des opérations est tout à fait compréhensible, mais évitable par le dossier de lot électronique. En effet, ce système oblige l'utilisateur à saisir les données selon un ordre préétabli. La mise en place de blocages empêchera l'accès à la suite des opérations s'il manque un renseignement.

L'accès aux informations est simplifié et plus rapide que le format papier. Si un utilisateur souhaite consulter un élément, il peut le faire directement sur le système sans risquer de perdre une feuille ou mélanger des documents.

La saisie en simultanée peut aussi être un avantage cité. Plusieurs opérateurs peuvent remplir des informations en même temps sur un seul dossier de lot. Cela procure un gain de temps significatif pour les collaborateurs en production. Il n'est plus nécessaire d'attendre qu'un opérateur termine sa saisie ou encore de chercher le bon formulaire physiquement.

L'écriture est harmonisée dans l'intégralité du document et facilement lisible. Nous avons tous une écriture unique qui nous correspond. De ce fait, certaines personnes peuvent avoir des difficultés à relire une autre écriture. Cela peut soulever des interrogations, un chiffre pourrait être confondu avec un autre par exemple. Des retraitements peuvent donc être possible si la compréhension n'est pas totale.

L'intégralité de ces données peut être compilée dans des bases de données. Ceci permettra par la suite de faire des analyses statistiques par exemple, ou encore de créer des indicateurs de performance. Afficher une écriture homogène permet d'éliminer la plupart de ces incidents.

La saisie reste toujours un élément important dans le dossier de lot, cependant tout ne peut pas être automatisé à l'heure actuelle. Un risque d'erreur de saisie est tout à fait envisageable mais une solution est disponible avec l'eBR. Des champs présélectionnés peuvent être proposés aux opérateurs pour laisser seulement quelques choix bien définis comme le montre la Figure 36 ci-dessous.

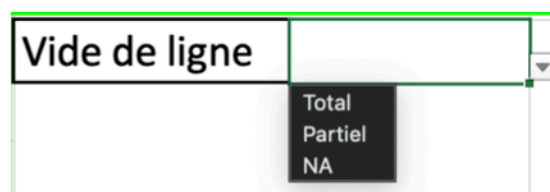
The image shows a software interface element. At the top, there is a text box containing the label "Vide de ligne". To the right of this text box is a small downward-pointing arrow icon, indicating a dropdown menu. Below the text box, a dark grey menu is displayed, listing three options: "Total", "Partiel", and "NA". The entire interface element is enclosed in a thin green border.

Figure 36 : Saisies préconfigurées pour un vide de ligne

Une saisie aberrante est détectable par ce système informatisé. En effet une certaine plage de valeurs habituelles peut être renseignée comme par exemple la dureté d'un comprimé. Si une valeur anormale est saisie, le système peut remonter l'éventuelle non-conformité par rapport à ce qui est habituellement saisi.

Et bien sûr l'espace nécessaire pour l'archivage diminue sensiblement. Le stockage physique n'est certes plus nécessaire pour une version dématérialisée mais d'autres dispositions s'imposent et seront traitées ci-après.

Tous ces avantages permettent de dégager un temps conséquent sur les opérations mais aussi sur la libération du dossier de lot. En effet, le nombre de non-conformités à traiter devient sensiblement inférieur à la version papier grâce aux différents verrous mis en place notamment. Le service qualité pendant l'audit du dossier va ainsi avoir plus de temps pour l'audit pur et se consacrer entièrement aux quelques incidents qui auront pu être relevés.

Une liste impressionnante d'avantages liés à un eBR est dressée. Nul ne devrait affirmer qu'un nouveau procédé n'a que des qualités. Des opportunités originales s'ouvrent pour le monde pharmaceutique mais de nouveaux problèmes et questions inédites se posent.

- **Les inconvénients**

- **A propos du côté humain :**

L'adhésion au changement peut être cité ici car pour implémenter et utiliser convenablement cet outil, l'adhésion du personnel est indispensable. Dans la majorité des cas, le changement est d'abord quelque chose qui inquiète.

Gagner et conserver l'adhésion des collaborateurs au projet de transformation implique de créer l'envie, susciter l'engagement et maintenir la motivation de ses équipes sur le long terme et bien au-delà de la phase de déploiement.

Le savoir-faire peut paraître amoindri et réduit à la simple saisie machinale d'informations. Les calculs deviennent automatiques, certains choix sont présélectionnés et une certaine chronologie est imposée par le système.

Ces obstacles risquent de provoquer une déresponsabilisation des opérateurs ce qui est préoccupant. En assistant de la sorte les collaborateurs, un état passif et une confiance aveugle au système risque de s'installer au détriment d'un comportement proactif.

- **A propos des ressources :**

Le coût devient rapidement très important lors de la mise en place d'un tel outil. Les logiciels, licences et le parc informatique à intégrer sont à concevoir depuis le début.

Ces systèmes nécessitent d'être entretenus par une maintenance régulière qui exige du personnel qualifié aux compétences peu communes.

Des formations fréquentes doivent être dispensées au personnel pour la bonne utilisation de ces nouveaux systèmes. En effet, le système est parfois bloquant mais un opérateur doit comprendre pourquoi et comment corriger l'évènement. Cette notion de blocage fait partie des avantages de l'eBR comme expliqué ci-dessous. Mais différencier simplement les avantages et inconvénients sur cet outil est bien plus subtil que des pratiques conventionnelles.

Mettre en place un eBR n'est donc visiblement pas une tâche aisément réalisable et ni facile à intégrer durablement. Une analyse de risque approfondie doit être discutée entre les services ainsi qu'une évaluation des moyens financiers à mobiliser.

4.2. Rédaction d'un cahier des charges

Une fois le listage des données présentes dans l'eBR établi, l'évaluation de la criticité et du temps passé quantifiée, la redondance de certaines pratiques mise à jour, la rédaction du cahier des charges peut enfin débiter.

Il s'agit ici de la partie la plus chronophage de mon alternance en raison notamment de la complexité du projet. Le pilotage de cette mission m'a été confié, cependant, pour optimiser un outil déjà en place, de solides connaissances ainsi qu'une certaine expérience de terrain se sont avérées nécessaires. Pour mener à bien ce projet, il m'a fallu avancer avec les personnes compétentes dans leur domaine afin de proposer des pistes d'optimisations, de vérifier la faisabilité des propositions et d'acter une décision finale.

- **Méthodologie suivie**

La méthodologie de travail pour mener à bien cette mission est discutée avec mon maître de stage. L'idée est de planifier des réunions fréquentes avec au moins un technicien AQ, un pharmacien et un collaborateur IT.

L'idéal est d'avoir plusieurs pharmaciens à ces réunions pour confronter les pratiques d'audits entre techniciens et pharmaciens. L'œil d'un technicien de niveau 1 est indispensable car il est quotidiennement confronté aux dossiers de lots et identifie chaque détail. La présence de pharmaciens est intéressante pour donner des idées d'optimisations mais aussi acter sur les décisions prises. Et enfin, un membre du service IT est capital pour se prononcer sur la faisabilité du redéveloppement informatique. L'organisation générale est illustrée par la Figure 37.

Il est à noter que l'audit de l'eBR en AQ se divise en deux niveaux :

- **Niveau 1** : Tout d'abord le dossier est monté pour contenir tous les éléments nécessaires (devis signé, étapes de conditionnement, bulletins d'analyses...). Il s'agit d'une revue documentaire approfondie qui consiste à contrôler tous les en-têtes de pages, la présence des visas/dates/heures par les différents intervenants. L'existence de fiches incidents est aussi vérifiée ainsi que leur niveau d'avancement.
- **Niveau 2** : il n'est réalisé par les pharmaciens que lorsque l'audit de niveau 1 est achevé et que les corrections des anomalies relevées ont été faites. Cet audit consiste à évaluer les points critiques des dossiers et de s'assurer que le lot a été conditionné et contrôlé dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des spécifications des cahiers des charges clients et devis et des procédures internes.

Mon rôle est d'être l'animateur de ces réunions. A chaque créneau, une ou plusieurs pages bien définies du dossier de lot sont exposées pour débattre sur les éventuelles optimisations. J'ai ainsi confronté les différents services pour parvenir finalement à une décision commune. Chaque avis compte, il doit être argumenté, approuvé et validé avant de figurer dans le cahier des charges final.

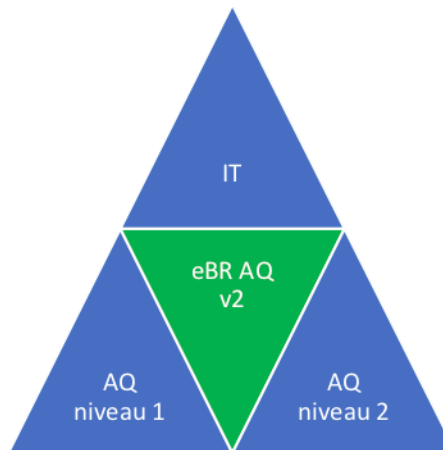


Figure 37 : Services concernés pour l'optimisation de l'eBR partie AQ

L'optimisation de cet eBR partie AQ consiste à changer de manière significative le rendu visuel du dossier de lot. Pour simplifier la compréhension du cahier des charges final lors du redéveloppement, plusieurs dispositions sont requises :

- Premièrement, le CdC devra exposer clairement le visuel actuel des pages du dossier de lot. Toutes les difficultés rencontrées sur ces pages lors de l'audit seront exposées pour justifier l'intérêt de l'optimisation. Ce travail a déjà été fait en amont mais continue au fur et à mesure des réunions.
- Deuxièmement, après avoir détaillé comment les pages étaient présentées avant l'optimisation, une ébauche du rendu après optimisation sera affichée dans ce CdC. Ceci afin de clairement exposer le rendu attendu pour le redéveloppement. Une comparaison avant/après permet de bien appréhender les modifications apportées par ce projet.
- Ensuite, une première annexe à ce CdC sera composée avec toutes les pages d'un dossier de lot de conditionnement secondaire dans l'ordre avant optimisation. Cette décision est faite dans la continuité de la volonté de tracer toutes les modifications.
- Et enfin une deuxième annexe similaire à la première mais qui intègre toutes les optimisations attendues. Dans celle-ci, les pages non modifiées seront tout de même présentes car le rendu final du dossier de lot de conditionnement est attendu.

Il paraît donc évident que mener à bien ce projet nécessite une organisation efficace du travail et une excellente coordination entre les différents acteurs.

4.3. Optimisations

Parmi les points discutés, la page intitulée « dossier de synthèse » comporte plusieurs modifications. Comme l'expose l'annexe 1 voici comment le cahier des charges présente les optimisations.

Comme énoncé ci-dessus, une présentation du visuel actuel est tout d'abord affichée. Ensuite sur une autre page est expliqué le visuel attendu après amélioration.

A propos de ce dossier de synthèse, il s'agit d'une page du dossier de lot qui contient une description de l'étude. Cependant, un cadre vide est généré par le système lors de l'impression s'il contient des informations sur l'historique des modifications. Dans la quasi-totalité des cas ce cadre reste vide et nécessite d'être barré, daté et visé dans le respect des BPF.

Il est ainsi décidé de ne plus afficher ce cadre dans le dossier de lot ce qui allégera le visuel et supprimera la pratique à non-valeur ajoutée. L'historique des modifications n'est pas pour autant supprimé car il reste présent dans l'audit trail.

Toujours sur cette même page, la date de début et de fin est remplie manuellement. L'information est recueillie à partir de la première et dernière opération de conditionnement présente dans le dossier de lot. Cette manipulation peut être automatisée en prenant en compte la première prise de connaissance des instructions et la date de clôture de la dernière étape.

Enfin, un cadre de validation par l'AQ est présent en bas de page. Lors du listage des données et pratiques d'audit, il est remarqué qu'un cadre similaire est présent sur la « feuille d'audit du dossier ». Pour simplifier le dossier et éviter un doublon, le cadre du dossier de synthèse est supprimé.

Cette feuille du dossier de lot a subi de nombreuses modifications afin d'améliorer le visuel notamment. De l'espace est désormais disponible, pour continuer l'optimisation il est décidé d'y ajouter la liste des étapes normalement présente dans le sommaire.

Cette optimisation montre un exemple de suppressions de certains éléments redondants, d'une réorganisation du visuel et d'une automatisation de remplissage par le système.

Un autre axe développé dans ce cahier des charges présente l'ajout d'une nouvelle page dans le dossier de lot. En effet, une donnée intéressante concernant le suivi des opérations passe par le suivi des différents opérateurs intervenus dans une étape. Cette information n'est pas clairement détaillée dans l'eBR et il est particulièrement difficile de tracer cette chronologie.

Il est ainsi décidé de créer une nouvelle page intitulée « bilan personnes ». Sur cette feuille sera précisée la liste de tous les opérateurs présents dans l'étape, l'approbation de la bonne prise de connaissances des instructions, leur rôle ainsi que leurs journées de présence.

La prise de connaissance des instructions était initialement présente à la fin des instructions de conditionnement. Les opérateurs en box prennent un instant pour lire ce document avant de démarrer les opérations de conditionnement. Une fois la lecture terminée, ils attestent de cette prise de connaissance en scannant leur badge, ainsi l'information est enregistrée dans le système.

Si un des opérateurs enregistrés dans l'étape n'a pas scanné son badge, la suite des menus de la tablette est bloquée.

Pour une meilleure compréhension des événements, ce tableau est ainsi déplacé sur le nouveau formulaire avec de nouvelles données renseignées par le système (rôle, journées de présence). De plus, seront ajoutées de manière automatique les dates de début et de fin de l'étape pour vérifier la cohérence avec ce suivi des opérateurs. Et enfin, la lecture des observations particulières du responsable d'étape figurera à la fin de cette page au lieu d'être sur la page de la « liste des contrôles de début d'étape ». Ainsi, une vision plus cohérente du personnel intervenu est présentée par ce bilan des personnes, le rendu est illustré par la Figure 38.

Cette optimisation permet de rassembler toutes les informations nécessaires au suivi opérateur au même endroit. Voici les 3 emplacements de ces informations avant l'optimisation :

- L'attestation de la prise de connaissance des instructions est présente à la fin des instructions de conditionnement.
- L'attestation de lecture des observations particulières par le responsable d'étape sur la feuille « liste des contrôles de début d'étape »
- Les mouvements opérateurs pour déterminer les journées de présence sur la page « suivi d'étape ».

Cette vérification nécessite de chercher les informations à trois emplacements différents dans le dossier de lot. Rassembler ces données améliore non seulement le visuel mais aussi le côté pratique pour l'audit.

PRISE DE CONNAISSANCE DES INSTRUCTIONS DE CONDITIONNEMENT /
Packaging instructions – reading

Prénom / Name	Nom / Last name	Date, heure prise de connaissance / Date, hour of acquaintance	Visa	Rôle opérateur (de 1 à 6) / Operator's role	Journée(s) de présence / Attendance days

OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT /
Packaging operations

Date de début de l'étape / Step beginning's date	Date de fin de l'étape / Step end's date

RESPONSABLE D'ETAPE – LECTURE DES OBSERVATIONS PARTICULIERES /
Step manager – particular observations reading

Visa	Date/heure / Date/time
	19/11/2019 08:55:29

Figure 38 : Visuel de la nouvelle page "bilan personnes"

Une dernière optimisation peut être citée qui améliore à la fois le suivi de la chronologie des contrôles mais aussi l'audit de ces éléments.

Trois formulaires de ce dossier de lot de conditionnement vont être fusionnés :

- 1) Le tableau des contrôles spécifiques** : cette page expose tous les contrôles qui doivent être réalisés à une fréquence donnée. Il peut s'agir d'un contrôle visuel, de la vérification du port de gants ou encore du contrôle de la position des étiquettes. A la fréquence définie, la demande du contrôle apparaît sur la tablette et doit être attestée « conforme » par un opérateur. Un exemple du rendu est exposé par la Figure 39.

NOM DU CONTRÔLE / Control Name	DATE/HEURE / Date/time	VISA(S) CONTRÔLEUR(S) / Controllers' visas	CONFORMITÉ / Conformity
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:14:38		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:14:38		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:14:38		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:14:49		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:14:49		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:14:49		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:14:57		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:14:57		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:14:57		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:15:04		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:15:04		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:15:04		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:15:10		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:15:10		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:15:10		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:15:16		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:15:16		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:15:16		CF
Contrôle à 100% wallet inner	25/11/2019 12:15:23		CF
Contrôle blister (visuel à 100%)	25/11/2019 12:15:23		CF
Contrôle child resist	25/11/2019 12:15:23		CF
Commentaire avec réglages de l'encartaise	25/11/2019 12:15:29		CF

Figure 39 : Tableau des contrôles spécifiques avant optimisation

Il est facile de comprendre la complexité d'auditer cette page du dossier de lot. Parfois plusieurs pages comme par exemple celle-ci sont à vérifier et à comparer avec le suivi d'étape. La traçabilité et la chronologie des différents contrôles est difficilement représentable.

De plus, un problème informatique continue de générer des contrôles alors que les opérations de conditionnement sont terminées. Les opérateurs de production n'ont pas le choix que de continuer à cocher « conforme » malgré le travail fini. Cette demande intempestive ne s'arrête que lorsque la clôture du dossier est enregistrée par le responsable de l'étape. Cependant, cette attestation doit être corrigée en AQ car le contrôle en question n'est pas réalisé.

Afin de pallier ce problème majeur, l'ajout d'un bouton « fin de conditionnement » sera intégré sur la tablette. Quand les opérations de conditionnement sont terminées, les opérateurs attestent cette fin en appuyant sur ce bouton. Cette action indiquera au système qu'il n'est plus nécessaire de demander d'autres contrôles et corrigera durablement l'anomalie relevée.

Cette première feuille est systématiquement comparée en AQ avec le suivi d'étape, ainsi ces deux formulaires seront fusionnés.

2) Le suivi d'étape : cette page détaille tous les mouvements opérateurs (ajouts, suppressions), les changements de rôle opérateur ainsi que les débuts et fins de journées.

Cependant, comme le montre la Figure 40, la chronologie des évènements pourrait être plus claire et optimisée. On constate que la partie « commentaire » est systématiquement vide. Cela s'explique car tous les commentaires rédigés par les opérateurs sont visibles sur un formulaire spécifique. L'espace dédié aux commentaires sur le suivi d'étape prend donc une place non négligeable dans le dossier de lot qui pourrait être optimisée.

DEBUT D'ETAPE (DATE / HEURE) / Step beginning (Date / Time) : 19/11/2019 08:54:06 DEBUT DU CONDITIONNEMENT (DATE / HEURE) / Packaging beginning (Date / Time) : 19/11/2019 08:55:04

DATE / HEURE / Date/Time	EVENEMENT / Event	INITIALES / Initials	COMMENTAIRE / Comments
20/11/2019 12:56:01	Fin de journée		
20/11/2019 13:31:44	Suppression d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/>		
20/11/2019 13:31:45	Suppression d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/>		
20/11/2019 13:31:49	Ajout d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/> Rôle : Opérateur 1. Resp. etape : oui		
20/11/2019 13:31:57	Ajout d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/> Rôle : Opérateur 2. Resp. etape : non		
20/11/2019 13:32:26	Début de journée		
20/11/2019 19:45:59	Fin de journée		
21/11/2019 06:14:05	Suppression d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/>		
21/11/2019 06:14:06	Suppression d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/>		
21/11/2019 06:14:10	Ajout d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/> Rôle : Opérateur 1. Resp. etape : oui		
21/11/2019 06:14:17	Ajout d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/> Rôle : Opérateur 2. Resp. etape : non		
21/11/2019 06:14:47	Début de journée		
21/11/2019 12:52:15	Fin de journée		
21/11/2019 13:25:47	Suppression d'un opérateur dans l'étape <input type="checkbox"/>		

Figure 40 : Suivi d'étape avant optimisation

Ce suivi d'étape avec le tableau des contrôles spécifiques est extrêmement chronophage durant l'audit. Ces deux formulaires peuvent représenter jusqu'à 20 pages dans le dossier de lot et deviennent compliqués à analyser. Des améliorations visuelles et suppressions de certaines données seront effectuées pour simplifier cette page.

Et enfin, une troisième feuille sera fusionnée pour finaliser l'optimisation.

3) La check-list de contrôle en box : ici sont présents 4 contrôles illustrés par la Figure 41.

- Le contrôle de l'unité réalisée
- La vraisemblance intra-étape

- Le respect des instructions
- Le positionnement des étiquettes

	RESPECTS DES INSTRUCTIONS / Instructions respected	POSITIONNEMENT DES ETIQUETTES / Labels position	CONTRÔLE DE L'UT REALISEE / Control of the treatment unit made	VRAISEMBLANCE INTRA-ETAPE / Similarity intra step	DATE / HEURE / VISA Date / Time / Visa	
Contrôle lors du premier traitement	Conforme	Conforme	Conforme	N.A.	07/01/2020 19:16:00	<input type="checkbox"/>
Commentaire	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		
Contrôle quotidien	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	08/01/2020 08:34:32	<input type="checkbox"/>
Commentaire	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.		

Figure 41 : Check-list de contrôle en box avant optimisation

Enfin, une dernière colonne atteste de la validation par le cadre production. Sur ce point, une anomalie est détectée: le cadre production doit être différent des opérateurs. Actuellement il n'y a pas de blocage et un opérateur peut se retrouver en tant que cadre production qui va auto attester ses contrôles. Il faut ainsi mettre en place un blocage si le responsable prod tente de valider un contrôle et fait partie des opérateurs qui ont attesté des contrôles.

Durant l'audit, cette feuille est comparée avec le suivi d'étape principalement (date/heure). Or, l'optimisation qui va être proposée va fusionner ce suivi d'étape avec le tableau des contrôles spécifiques et cette check list de contrôle en box.

L'optimisation finale retenue est ainsi la fusion de ces trois formulaires en un seul intitulé « Suivi des contrôles de l'étape ».

L'idée est donc d'éviter de multiples allers-retours entre ces feuilles durant les audits pour gagner du temps face à la complexité actuelle.

Les contrôles spécifiques sont représentés par des colonnes successives. Une ligne expose les opérateurs présents au moment du contrôle en question. Le format paysage permet d'avoir plus de place pour afficher les contrôles divisés par colonnes (jusqu'à 6 contrôles pouvant être présents).

Sur une feuille sera présente la plage de contrôle effectuée entre un début et une fin de journée. Ainsi, la visualisation des opérateurs présents à ce moment ou encore les changements d'équipes seront plus facilement visualisables.

L'attestation des contrôles successifs sera effectuée par le visa de l'opérateur et sera affichée avec l'heure.

Après la ligne « fin de journée » et, sur la même feuille, on retrouve les tableaux représentés actuellement sur la page « check-list de contrôle en box ». Le contrôle lors du premier traitement et les contrôles quotidiens (si présents) seront donc affichés ici. L'idée est de ne représenter que les contrôles de la plage horaire précédemment exposée, c'est-à-dire entre le début et la fin de journée.

Puis, si un nouveau début de journée est présent, une nouvelle feuille sera générée et ainsi de suite avant de terminer avec la « fin de conditionnement ».

Le visuel attendu entre un début et une fin de journée sur ce nouveau formulaire est détaillé dans l'annexe 2.

Cette fusion de plusieurs formulaires améliorera grandement le visuel des différents contrôles et simplifiera le dossier de lot de manière conséquente.

De multiples optimisations additionnelles sont décidées dans ce cahier des charges mais seulement les plus conséquentes ont été exposées dans cette thèse.

- **Synthèse du cas pratique**

La mise en place d'une optimisation d'un dossier de lot électronique est une **tâche complexe** qui demande de nombreux préparatifs. Cela passe par **l'identification** approfondie des données présentes dans cet eBR, des pratiques d'audits entre niveau 1 et 2 et la **planification** de réunions débat autour de ce sujet. Le challenge a été à la fois de dégager des idées d'optimisation dans une routine bien ancrée mais aussi de confronter de multiples opinions lors de ces réunions. L'élaboration de ce cahier des charges a donc été faisable après de nombreux échanges entre plusieurs services avant d'acter chaque décision sur l'intérêt, la faisabilité et l'adhésion des collaborateurs à ces changements.

La difficulté principale a été de pouvoir réunir toutes les personnes adéquates en même temps pour avancer sur ce projet. Le projet a donc été adapté majoritairement sur des réunions brèves avec un nombre réduit de personnes. Cette manière a toutefois été très formatrice pour moi car j'ai eu des réponses sur un grand nombre de mes interrogations concernant, entre autres, les process.

Une fois validé, ce CdC sera un point d'appui pour le redéveloppement informatique. Des tests seront réalisés pour valider les optimisations avant de l'intégrer au quotidien au sein de l'entreprise. Malheureusement, je ne pourrais assister à ces évènements qui complètent et finalisent la réalisation de ce projet. La mission de mettre en place des indicateurs post-

optimisation pour mesurer le gain de temps ne sera donc pas effectuée par moi-même mais prochainement une fois les optimisations bien en place.

Bien que l'objectif principal de mon alternance fût axé sur l'optimisation pratique de l'eBR, **l'intégrité des données** s'en retrouve renforcée. En effet, c'est par l'ajout de verrous informatique, limitations de saisies opérateurs et l'implantation de contrôles automatiques que les données deviennent plus fiables.

C'est par ce processus d'amélioration continue via des optimisations fréquentes que l'intégrité des données devient de plus en plus robuste, sécurise la traçabilité des opérations et consolide la gouvernance des données.

Si de nouvelles anomalies apparaissent, des CAPA seront mises en place et pourront servir de base pour les prochaines optimisations à développer.

Le dossier de lot électronique va devenir un outil incontournable pour son potentiel inégalé quant aux performances et au renforcement de l'intégrité des données.

Cette pratique pourrait aller encore plus loin dans un futur proche. Par exemple, toutes les informations concernant le lot produit seront intégrées automatiquement par le système qui générera lui-même le dossier de lot. Les opérateurs seront donc entièrement disponibles et concentrés sur la réalisation des opérations ou d'autres tâches à valeur ajoutée.

Conclusion

L'intégrité des données est une notion complexe qui occupe une place grandissante aux yeux des autorités de santé. Cette focalisation a été initiée par la recrudescence de non-conformités et de cas de fraudes par les industriels.

Différents acteurs apportent des précisions autour de ces exigences afin de garantir que les données soient complètes, cohérentes et exactes tout au long de leur cycle de vie.

Le dossier de lot, document réglementé, permet de retracer l'intégralité des événements autour d'un lot. Les données présentes encadrent l'étape critique de libération de lot. Garantir l'intégrité des données d'un dossier de lot est ainsi capital pour assurer la prise de décision pharmaceutique.

La digitalisation accompagne les industries pharmaceutiques en améliorant la performance tout en mettant en place des stratégies efficaces pour lutter contre les risques pouvant compromettre l'intégrité des données.

Établir un dossier de lot électronique représente un saut technologique non négligeable pour les industries. Sa conception est une étape critique pour assurer la fiabilité de la donnée et sécuriser la traçabilité.

Son projet de mise en place est complexe, mobilise de nombreuses ressources et représente un certain coût. Il découle d'une longue concertation entre les acteurs de l'entreprise pour clairement définir les attentes, besoins et exigences.

Bien après que sa mise en place soit achevée, l'eBR sera constamment optimisé pour renforcer l'intégrité des données, prévenir les déviations et anomalies dans une démarche d'amélioration continue.

L'intégrité des données nécessite une profonde reconfiguration du système qualité des industries pharmaceutiques. Le dossier de lot électronique représente un outil aux enjeux critiques pour la prise de décision pharmaceutique.

Il s'agit aussi d'un effort de la part des collaborateurs, de changements des habitudes et d'une prise de conscience des enjeux autour de cette notion.

C'est l'utilisation efficace des outils et la formation active des utilisateurs qui permet de garantir l'intégrité des informations au travers une démarche qualité robuste.

Annexe 1 : Optimisation du dossier de synthèse

		REF :
Cristal V4 : Redéveloppement du dossier de lot dématérialisé en assurance qualité		PAGE : 4/37

Dossier de synthèse

Actuellement

Cette page du dossier contient en en-tête les informations relatives au dossier. Ensuite une description de l'étude est insérée dans un cadre. Cependant, un des deux cadres n'est jamais rempli et va nécessiter une action inutile en audit de niveau 2 (barrer le cadre, viser et dater).

De plus, la date de début et la date de fin sont reportée manuellement par les techniciennes en niveau 1. La date de début correspond à la date de début des opérations et la date de fin affiche la date de clôture de la dernière étape.

Ci-dessous, un exemple actuel de la feuille « dossier de synthèse ».

DOSSIER DE SYNTHESE / Synthesis file

NOM LABORATOIRE / Laboratory name :	
ETUDE / Study :	
NOM DU DOSSIER / File name :	
N° DE DOSSIER / File n° :	N° CONDITIONNEMENT / Packaging n° :
DEVIS / Quotation :	

DESCRIPTION DE L'ETUDE / Study description :

DATE DE DEBUT / Beginning's date : 07/03/2020	DATE DE FIN / End's date : 20/01/2020
-----------------------------------------------	---------------------------------------

CADRE ASSURANCE QUALITE / QA Executive :

NOM / Name :
DATE / Date : 21 JAN 2020
VISA / Visa :

NOMBRE DE PAGES / Qty of pages : 207
N° DE PAGE / Page n° : 1

Optimisation

Une amélioration peut être proposée pour premièrement, fusionner les 2 cadres et ne plus avoir celui qui est vide. On change aussi l'intitulé pour devenir « description de la prestation ».

Deuxièmement, une automatisation de la rédaction de la date de début (première prise de connaissance des instructions) et de fin (date de clôture de la dernière étape) dans les emplacements dédiés.

Ensuite, la suppression du cadre avec la date/visa/nom du QP.

Annexe 1 : Optimisation du dossier de synthèse

	<input style="width: 80%;" type="text"/>	REF :
Cristal V4 : Redéveloppement du dossier de lot dématérialisé en assurance qualité		PAGE : 5/37

Dossier de synthèse

Optimisation

Toujours sur ce dossier de synthèse, on souhaite déplacer la liste des étapes du sommaire à ce niveau tout en réduisant la police pour harmoniser avec le reste de cette page.

Les coordonnées de sont déplacées sur la page de garde du dossier de lot.

Voir ci-dessous le visuel attendu pour ce dossier de synthèse (sans l'en-tête) :

DESCRIPTION DE LA PRESTATION /
Study description

DATE DE DEBUT / Beginning's date		DATE DE FIN / End's date
--------------------------------------------	--	------------------------------------

LISTE DES ETAPES / Steps list		
CODE ETAPE / Step code	NOM DE L'ETAPE / Step name	PAGE N° / Page n°
A1I		96
B1I		138
X2Z		144

Le sommaire sera ainsi allégé de cette liste des étapes.

Annexe 2 : Suivi des contrôles de l'étape



SUIVI DES CONTROLES DE L'ETAPE / Follow-up of the step's controls



ETUDE / Study	NOM LABO / Laboratory name
N° DE DOSSIER / File n°	
LIBELLE DE L'ETAPE / Step working	

	Conformité contrôle 1 (contrôle port de gant)	Conformité contrôle 2 (contrôle visuel) Opérateur 1	Conformité contrôle 3	Conformité contrôle 4	Conformité contrôle 5	Conformité contrôle 6
Fréquence du contrôle / Control frequency	Début	2h	2h	2h	2h	2h
Début de journée / Start of the day	03/03/2020 14h00					
Début de conditionnement / Packaging start	03/03/2020 14h01					
Attestation n°1 / Statement n°1	AB 14h01	CD 14h02	EF 14h03	GH 14h04	IJ 14h05	KL 14h06
Attestation n°2 / Statement n°2	NA	CD 16h03	EF 16h04	GH 16h05	IJ 16h06	KL 16h06
Attestation n°3 / Statement n°3		CD 18h04	EF 18h05	GH 18h06	IJ 18h07	KL 18h07
Attestation n°4 / Statement n°4		CD 20h05	EF 20h06	GH 20h07	IJ 20h08	KL 20h08
Attestation n°4 / Statement n°4		CD 22h06	EF 22h07	GH 22h08	IJ 22h09	KL 22h10
Fin de journée / End of the day	03/03/2020 22h10					
Opérateurs intervenus / Intervened operators	AB, CD, EF, GH, IJ, KL					

	Respect des instructions / Follow instructions	Positionnement des étiquettes / Label positioning	Contrôle de l'UT réalisée / UT check performed	Vraisemblance intra-étape / Intra step likelihood	Date/heure/vis a cadre production
Contrôle lors du premier traitement / First treatment control	CF	CF	CF	NA	03/03/2020 14h02 ADR
Commentaire / Comment	NA	NA	NA	NA	

Contrôle quotidien / Daily check	CF	CF	CF	NA	03/03/2020 16h02 ADR
Commentaire / Comment	NA	NA	NA	NA	

Control 1 : Gloves control

Control 2 : Visual control

Control 3 : ...

Bibliographie

1. CNIL. Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? [En ligne] [Consulté le : 20 06 2020.] <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-quune-donnee-de-sante>.
2. BEZZENINE, NABIL. Focus sur l'intégrité des données. [En ligne] [Consulté le: 07 06 2020.] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8651cfff7685e4f659d1aca5d7ec593.pdf.
3. FDA. GLOSSARY OF COMPUTERIZED SYSTEM AND SOFTWARE DEVELOPMENT TERMINOLOGY. [En ligne] [Consulté le: 16 06 2020.] <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/1-2-6.PDF>.
4. Y, Grandmontagne. Média des Enjeux IT & Business, Innovation et Leadership. [En ligne] [Consulté le: 10 06 2020.] <https://itsocial.fr/experiences/systeme-informatique-ou-systeme-dinformation/>.
5. PIC/S Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GXP" Environments. [En ligne] 09 2007. [Consulté le: 16 06 2020.] <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-good-practices-for-computerised-systems-in-regulated-gxp-environments-pi-011-3-sept-2007>.
6. REGULATION (EU) 2016/679 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. *EUR-Lex*. [En ligne] [Consulté le: 16 06 2020.] <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>.
7. Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Data-Integrity-and-Compliance-With-Current-Good-Manufacturing-Practice-Guidance-for-Industry.pdf>.
8. MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015. [En ligne] [Consulté le : 12 06 2020.] http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf.
9. Guidance on good data and record management practices. [En ligne] [Consulté le: 18 06 2020.] https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf?ua=1.
10. About. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.picscheme.org/en/about>.
11. PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-good-practices-for-data-management-and-integrity-in-regulated-gmp-gdp-environments-pi-041-1-draft3>.
12. A propos de l'OMS. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.who.int/about/fr/>.
13. Annexe 11: Systèmes informatisés. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/269d808dbe0e27b9c9896e9a5848d92a.pdf.
14. About us. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency/about>.

15. About us. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>.
16. Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>.
17. CHAPITRE 4 : DOCUMENTATION. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d0fed980459062bddfb76cf0555cc764.pdf.
18. Norme 21 CFR Part 11. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://www.qubes.com/fr/norme-21-cfr-part-11-guide-industriels/>.
19. Conduct of a nonclinical laboratory study. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] <https://law.justia.com/cfr/title21/21-1.0.1.1.22.7.31.2.html>.
20. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. [En ligne] [Consulté le: 20 06 2020.] https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f5d7714d779943b37df5e810691f8977.pdf.
21. Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire. [En ligne] [Consulté le: 15 07 2020.] <https://groupe.afnor.org/produits-editions/bivi/FDIS%20ISO%209000%20F.pdf>.
22. Andy Bruce, Ken Langdon. *Gérez vos projets*. 2007.
23. Muller, Jean-Louis G. *Les fondamentaux du management de projet - 100 Questions pour comprendre et agir*. 2016.
24. Mortureux, Y. Amde. *Techniques de l'ingénieur Méthodes d'analyses des risques*. 2015.
25. La gestion de projet. [En ligne] [Consulté le: 21 08 2020.] <http://www.gestiondeprojet.net/>.
26. Seratec. Indicateurs de performance. [En ligne] [Consulté le: 23 08 2020.] <http://www.serateclab.com/indicateurs-performance>.
27. Le cycle en V et application dans le monde pharmaceutique. [En ligne] [Consulté le: 03 09 2020.] <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>.
28. Duhoux, Xavier. *Pharmacien et acheteur dans l'industrie pharmaceutique*. 2001. dumas-01236510f.
29. Industrie pharmaceutique : pourquoi doit-elle mettre en place une gestion des données produits. [En ligne] [Consulté le: 05 10 2020.] <https://www.aroundata.com/fr/industrie-pharmaceutique-pourquoi-doit-elle-mettre-en-place-une-gestion-des-donnees-produits/>.
30. Annexe 15 BPF. [En ligne] [Consulté le: 11 09 2020.] https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf.
31. Guidance for industry. Process Validation : general principles and practices. [En ligne] [Consulté le: 11 09 2020.] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>.

Titre : Projet de mise en place d'un dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique et son lien avec l'intégrité des données.

Résumé :

La notion de l'intégrité des données prend une place de plus en plus importante dans les industries pharmaceutiques. Des incidents relevés durant les inspections augmentent de manière significative et perturbent la confiance avec les autorités de santé et le grand public. Des publications, guides sont diffusés par des structures pour éclaircir ce domaine émergent, souligner son importance et préciser les exigences réglementaires. La digitalisation et le progrès technologique font partie de cette industrie et doivent se conformer à ces nouveaux besoins. Les récents outils modernes tels que le dossier de lot électronique doivent se conformer à l'intégrité des données dès les phases de conception pour rétablir un système qualité performant. Gérer un tel projet est une tâche complexe faisant intervenir de nombreux acteurs. Une certaine flexibilité est nécessaire dans la gestion de systèmes informatisés pour faire face à ces évolutions constantes.

Des ajustements seront demandés même une fois le système actif et validé par le biais d'optimisations pour parfaire son usage dans un processus d'amélioration continue.

Mots clés : Intégrité des données, dossier de lot électronique, gestion de projets informatiques

Title : Proposed implementation of an electronic batch record in the pharmaceutical industry and its relation to data integrity.

Abstract :

The notion of data integrity is becoming increasingly important in the pharmaceutical industries. Incidents identified during inspections significantly increase and disrupt trust of health authorities and the general public. Publications, guides are disseminated through structures to clarify this emerging subject, to highlight its importance and to clarify regulatory requirements. Digitalization and technological progress are part of this industry and must be adapted to these new requirements. Recent modern tools such as the electronic batch file must comply with data integrity from the design phases to restore a high-performance quality system. Managing such a project is a complex task involving many stakeholders. Flexibility is required in the management of computerized systems to cope with these constant developments.

Adjustments will be requested even once the system is active and validated through optimizations to perfect its use in a continuous improvement process.

Keywords : Data integrity, electronic batch record, IT project management