



**HAL**  
open science

# Le distanciel : moteur de la digitalisation des audits qualité

Aude Grenier

► **To cite this version:**

Aude Grenier. Le distanciel : moteur de la digitalisation des audits qualité. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03342928

**HAL Id: dumas-03342928**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03342928>**

Submitted on 13 Sep 2021

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020 - 2021

**LE DISTANCIEL : MOTEUR DE LA DIGITALISATION DES AUDITS QUALITE**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Aude GRENIER

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 08 septembre 2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Corinne RAVELET

Membres :

Mme Colette BAZARD – directrice de thèse

M. Luc CHOISNARD

Mme Violette VEYRES

M. Kevin MASSAL

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :  
**Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2020 - 2021**

**ENSEIGNANTS – CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
CDD	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS
PU Emerite	WOUESSIDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

---

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institute for Advanced Biosciences  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : Maitre de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

---

# Remerciements

---

## **Au jury,**

A Madame Colette Bazard, merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse suite à cette année d'alternance qui m'a tant apporté. Tes conseils toujours avisés m'ont permis de construire mon raisonnement dans la rédaction de cette thèse. Un grand merci pour ta disponibilité et le temps que tu m'as accordé.

A Monsieur Luc Choisnard, merci pour vos conseils et votre suivi tout au long de cette thèse.

A Madame Corinne Ravelet, je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse.

A Madame Violaine Veyres et Monsieur Kevin Massal, un grand merci pour avoir accepté de faire parti de mon jury, ainsi que pour vos conseils sur mes questions professionnelles.

## **A ma famille,**

A mes parents, merci du fond du cœur pour le soutien indéfectible que vous m'avez apporté pendant ces années d'études. Merci également pour tout ce que vous m'avez transmis autant dans votre éducation que dans vos valeurs.

A mes deux frères Théodore et Gaspard ainsi qu'à ma jumelle Henriette, merci pour tous ces moments passés ensemble et qui comptent tellement pour moi.

Merci aussi à tout le reste de la famille, grands-parents et cousin.es qui ont participé à mon bonheur tout au long de ma vie.

## **A mes amis,**

Benjamin, Chloé, Joëlle, Kevin, Marianne, Quentin, Tiphaine et Victoria, merci pour tous ces moments incroyables que nous avons vécus ensemble à la fac et (surtout) hors de la fac. J'espère qu'on continuera à se retrouver pour créer de nouveaux souvenirs.

Un spécial grand merci à mon meilleur ami Ben qui m'a soutenu et conseillé pendant ces longs mois de rédaction de thèse.

Merci à mes amis de master, Alexandre, Baptiste, Ludovic, Malo, Marine et Pauline, pour cette dernière année d'étude pendant laquelle nous aurons bien profité malgré l'arrivée du COVID.

**Enfin, je remercie toutes les personnes auxquelles je tiens et que je n'ai pas cité ici.**

---

# Table des matières

---

Remerciements .....	5
Table des matières .....	6
Liste des figures .....	8
Liste des tableaux .....	9
Liste des abréviations .....	10
Introduction .....	12
Première partie : généralités sur les audits qualités et rôle de l'audit qualité dans le SMQ ...	15
<b>1. Définition et objectifs</b> .....	16
1.1. La place de l'audit qualité dans le SMQ .....	16
1.2. Référentiels applicables .....	18
1.2.1. Référentiels réglementaires .....	19
1.2.2. Référentiels non réglementaires .....	23
1.2.3. Système qualité interne .....	25
1.3. Classification des audits qualité (6) .....	26
1.3.1. Audit de première partie .....	26
1.3.2. Audit de seconde partie .....	27
1.3.3. Audit de tierce partie .....	27
<b>2. Déroulement d'un audit sur site</b> .....	29
2.1. Avant l'audit sur site .....	29
2.2. Pendant l'audit sur site .....	30
2.2.1. Déroulement de l'audit .....	30
2.2.2. Comportement en audit sur site .....	31
2.3. Après l'audit sur site .....	35
2.3.1. Réception du rapport de l'auditeur .....	35
2.3.2. Rédaction du plan de remédiation par les audités .....	37
2.4. Avantages et inconvénients des audits sur site .....	40
Deuxième partie : alternatives aux audits qualité sur site .....	41
<b>1. Contexte réglementaire</b> .....	42



1.1.	Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) .....	43
1.2.	Conditions de faisabilité .....	44
1.3.	Guidelines relatives aux audits de certification.....	46
1.3.1.	Guidelines éditées par la FDA .....	46
1.3.2.	Guidelines éditées par le MDSAP .....	47
<b>2.</b>	<b>Conduite des entretiens</b> .....	<b>50</b>
2.1.	Défis liés à la logistique .....	50
2.2.	Défis liés à la communication.....	53
<b>3.</b>	<b>Revue de la documentation</b> .....	<b>55</b>
3.1.	Partage de documents de façon synchrone .....	55
3.2.	Partage de documents de façon asynchrone .....	56
3.2.1.	Définition du Cloud Computing .....	56
3.2.2.	Avantages et inconvénients du Cloud Computing.....	58
<b>4.</b>	<b>Enregistrement d'informations et de preuves</b> .....	<b>61</b>
4.1.	Images filmées du site .....	61
4.2.	Visite virtuelle du site .....	62
4.3.	Défis partagés par ces deux alternatives .....	65
4.3.1.	Défis liés au partage du contenu de ces preuves d'audit .....	65
4.3.2.	Défis liés au partage asynchrone de ces preuves d'audit .....	66
<b>5.</b>	<b>Accès visuel / audio</b> .....	<b>67</b>
5.1.	Système de caméras fixes .....	67
5.2.	Système de caméra mobile .....	69
5.2.1.	Présentation du système .....	69
5.2.2.	Défis et enjeux liés à cette alternative.....	73
<b>6.</b>	<b>Solution SaaS dans le cadre des audits à distance</b> .....	<b>75</b>
	Conclusion .....	78
	Bibliographie .....	84

---

# Liste des figures

---

Figure 1 : les 7 principes du système de management de la qualité .....	17
Figure 2 : évolution chronologique des BPF .....	19
Figure 3 : composition des BPF.....	20
Figure 4 : mise en application des BPF à l'aide de la méthode des 5M .....	21
Figure 5 : exemple de structure du système qualité interne.....	26
Figure 6 : résumé des différents types d'audit qualité .....	28
Figure 7 : déroulement d'un audit sur site.....	30
Figure 8 : répartition de la communication selon Albert Mehrabian.....	33
Figure 9 : développement des éléments de communication non verbale.....	34
Figure 10 : différents types d'action pouvant être mis en place.....	37
Figure 11 : illustration d'un audit à distance.....	51
Figure 12 : schéma d'organisation d'un audit à distance.....	52
Figure 13 : utilisation d'une caméra pour montrer un document papier.....	55
Figure 14 : niveau de contrôle selon IaaS, PaaS ou SaaS .....	58
Figure 15 : exemple d'images prises pour la réalisation d'une vidéo de l'usine BD-PDC .....	61
Figure 16 : exemple de scan réalisé par caméra 3D à l'usine de BD-PDC .....	62
Figure 17 : présentation des modalités disponibles sur la plateforme choisie par BD .....	63
Figure 18 : schéma du fonctionnement du système de caméras fixes .....	68
Figure 19 : schéma du fonctionnement du système de caméras mobiles .....	70
Figure 20 : illustration des flux de communications lors d'un audit à distance.....	71
Figure 21 : illustration de l'utilisation de la réalité augmentée dans du conseil à distance (34) .....	72

---

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : classification ICH (20) .....	25
Tableau 2 : exemple de classification des non-conformités .....	36
Tableau 3 : système d'inspection qualité par la FDA et l'ANSM .....	39
Tableau 4 : méthodes d'audit décrites dans l'Annexe 1 de la norme ISO 19011 (6) .....	43
Tableau 5 : faisabilité et analyse de risque pour les audits à distance - ISO 9001 (28) .....	45
Tableau 6 : indications de la FDA en fonction du type d'audit .....	46
Tableau 7 : classification décroissante du dispositif d'audit selon le niveau de fiabilité .....	48
Tableau 8 : recommandations du MDSAP (31) .....	49
Tableau 9 : missions de la Front room et de la Back room dans un audit .....	51
Tableau 10 : détails des différents flux sur un audit à distance .....	53
Tableau 11 : conseils aux audités pour un audit à distance .....	54
Tableau 12 : définition de IaaS, PaaS et SaaS par la NIST .....	57

---

# Liste des abréviations

---

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale du Médicament

BD : Becton Dickinson

BD-PDC : Becton Dickinson – Pont-de-Claix

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

CSP : Code de la Santé Publique

CSPD : Confidentialité, Sécurité et Protection des Données

DM : Dispositifs Médicaux

DMDIV : Dispositifs Médicaux de Diagnostic *in vitro*

FDA : Food and Drug Administration

GAMP : Good Automated Manufacturing Practices

GMP : Good Manufacturing Practices

IaaS : Infrastructure as a Service

IAF : International Accreditation Forum

ICH : International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

ISO : International Standard Organisation

MDSAP : Medical Device Single Audit Program

NC : Non Conformité

NIST : National Institute of Standards and Technology

OFI : Opportunities For Improvement

OMEDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaaS : Plateform as a Service

PI : Point d'intérêt

SaaS : Software as a Service

SMQ : Système de Management de la Qualité

TIC : Technologies de l'Information et de la Communication

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

---

## Introduction

---

Les produits de santé proposés aux patients se divisent en deux grandes familles : les médicaments et les dispositifs médicaux. Bien que poursuivant un même objectif de soutien du patient dans différentes pathologies, la législation qui encadre ces produits de santé n'est pas tout à fait la même.

Le médicament est défini comme suit dans l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». (1)

Les dispositifs médicaux (DM) sont également définis dans le Code de la Santé Publique par l'article L5211-1 : « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques* ». (2) Les DM sont classés en fonction du niveau de risque lié à leur utilisation (durée d'utilisation, partie du corps exposée, à l'intérieur ou à l'extérieur du corps) et des risques potentiels liés à leur utilisation pour la santé publique : classe I à faible risque < classe IIa < classe IIb < classe III à risque élevé. Cette classification traduit également, en corollaire, le bénéfice médical attendu pour le patient. (3)

Enfin, parmi les DM, il existe une autre catégorie qu'on appelle les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Ce sont des produits ou instruments, y compris les accessoires et logiciels, destinés par le fabricant à être utilisés *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain (sang, urine, tissus, etc.), dans le but de fournir une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale. (3)

Autant les médicaments que les DM sont donc des produits de santé soumis à une forte réglementation depuis les premières étapes de recherche et développement jusqu'à leur suivi sur le marché par les enjeux qu'ils portent sur la santé des patients. L'étape de production de ces produits de santé par les industries pharmaceutiques est une étape clé qui fait suite à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit de santé. L'objectif est alors de produire ce dernier selon les spécificités définies dans l'AMM en prenant en compte

les réglementations qualité ayant pour but de sécuriser les différentes étapes de production. Au sein d'une industrie pharmaceutique, les aspects en lien avec la qualité sont gérés par le système de management de la qualité ou SMQ qui assure donc la conformité du système en termes de qualité. L'un des outils du SMQ est un outil d'évaluation et se présente sous la forme d'audit qualité.

Les audits qualité interviennent dans le processus de certification d'une industrie pharmaceutique et contribuent ainsi à la sécurisation du circuit du produit de santé. Une industrie pharmaceutique a donc l'obligation de se faire auditer, c'est une exigence réglementaire sans quoi elle ne sera pas autorisée à produire. Le processus d'audit qualité est un processus précis qui se déroule selon un enchaînement d'étapes bien définies. C'est un processus couteux en temps et en énergie autant pour l'auditeur que pour les audités. Les récents progrès réalisés en technologie et en informatique offrent donc des alternatives particulièrement intéressantes pour faciliter et fluidifier le processus d'audit qualité. Les freins sont cependant encore nombreux en raison des inconnus et des nouvelles problématiques que l'utilisation de ces technologies peuvent susciter. L'arrivée du distanciel causée par la pandémie de la COVID-19 et qui s'est imposée de manière brutale dans le monde du travail en général, a fortement contribué à la prise de conscience sur les nombreux avantages de la digitalisation de certaines pratiques.

Cette thèse présente dans une première partie les audits qualité en général. La seconde partie est consacrée à l'étude des alternatives digitales actuellement disponibles pour la réalisation d'un audit qualité. Enfin, je conclurai par une discussion sur ces alternatives et sur les potentielles retombées que ces évolutions auront dans les années à venir.



---

Première partie : généralités sur les  
audits qualités et rôle de l'audit  
qualité dans le SMQ

---

# 1. Définition et objectifs

## 1.1. La place de l'audit qualité dans le SMQ

Le terme « audit » est un terme anglais que l'on pourrait traduire littéralement par vérifier, contrôler ou expertiser. Aujourd'hui complètement intégré dans la langue française, ce mot nous vient du verbe latin *audire* qui signifie écouter. C'est un terme qui a traversé l'histoire depuis l'Empire romain – où cela désignait un contrôle de la gestion des provinces – jusqu'à l'Angleterre du XIXème siècle. C'est à cette époque qu'on l'utilise de manière officielle pour la première fois pour désigner un examen de vérification et de contrôle suite à une observation exhaustive de documents de gestion. (4)

Transféré dans le langage courant, un audit est désormais défini dans le Petit Larousse comme étant une « *procédure consistant à s'assurer du caractère complet, sincère et régulier des comptes d'une entreprise, à s'en porter garant auprès des divers partenaires intéressés de la firme et, plus généralement, à porter un jugement sur la qualité et la rigueur de sa gestion* ». (5) Le terme d'audit s'applique donc à de nombreux domaines, dont notamment le secteur de la gestion des finances. Ici, nous nous concentrerons sur l'aspect qualité de l'audit.

Le processus d'audit qualité est donc défini plus spécifiquement dans la norme ISO 19011:2018 dans les termes suivants : « *Processus méthodique, indépendant et documenté, permettant d'obtenir des preuves objectives et de les évaluer de manière objective pour déterminer dans quelle mesure les critères d'audit sont satisfaits* ». (6)

Chaque partie de cette définition est importante et peut être expliquée de la manière suivante :

- Processus méthodique : tous les sujets doivent être abordés en procédant de manière organisée et rigoureuse.
- Processus indépendant : aucun conflit d'intérêt entre auditeur et audité ne doit être identifié afin de rester totalement objectif et impartial dans l'évaluation.
- Processus documenté : tous les faits énoncés doivent pouvoir être investigués.
- Preuves objectives : données démontrant l'existence ou la véracité d'un critère défini. Elles peuvent être obtenues par observation, mesure ou essai par exemple, mais peuvent également consister en des enregistrements ou énoncés de faits vérifiables. La notion « vérifiable » est ici très importante car ces preuves doivent permettre de statuer sur la conformité ou non du critère évalué.
- Critères d'audit : rassemblent un ensemble d'exigences utilisées comme référence et vis-à-vis desquels les preuves objectives sont comparées. Les référentiels ou

exigences sur lesquels s'appuyer peuvent comprendre des politiques, des procédures, des instructions de travail, des exigences légales, des obligations contractuelles, etc.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'audit qualité s'inscrit dans un processus global de mise en place d'un système qualité. Chaque entreprise contient dans son organisation un système de management de la qualité ou SMQ qui est un ensemble de services et d'acteurs travaillant à la mise en place une démarche qualité et d'amélioration continue au sein de l'entreprise. Défini dans la normes ISO 9001:2015, le management de la qualité suit les 7 principes suivants (7) :

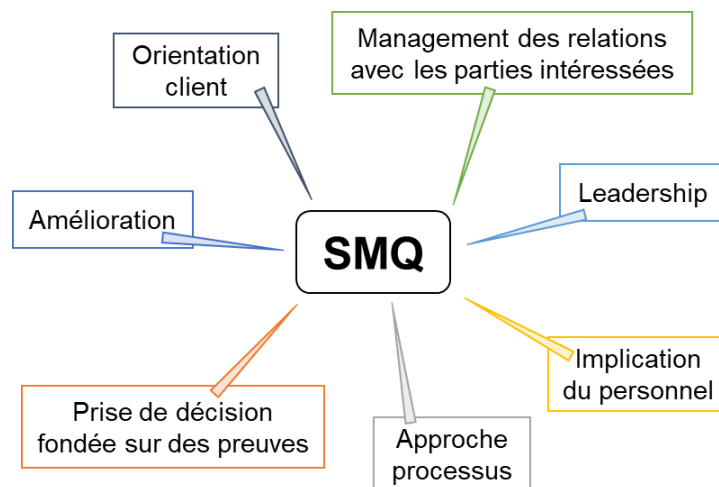


Figure 1 : les 7 principes du système de management de la qualité

Ces 7 principes permettent de définir les axes autour desquels la gestion de la qualité se construit pour répondre aux deux objectifs principaux du SMQ : garantir l'assurance de la qualité du produit ainsi que la satisfaction du client. L'organisation du SMQ est spécifique à chaque entreprise mais répond de manière générale aux attentes suivantes :

- Définition de la démarche qualité de l'entreprise
- Mise en place d'un système de documentation de la qualité (procédures, modes opératoires, manuel qualité...), de systèmes d'assurance et de contrôle de la qualité
- Mise en place d'un système de vérification notamment par les audits qualité

L'audit qualité fait ainsi partie intégrante du SMQ – avec les objectifs internes de vérification ou audits internes – mais représente également la seule façon réglementairement reconnue pour évaluer le SMQ dans le cadre d'inspections externes (Cf 2. Différents types d'audits). Les enjeux finaux de cette démarche étant la mise sur le marché des produits de santé délivrés par les industries pharmaceutiques.

L'audit qualité est donc un outil majeur du système qualité d'une entreprise et répond aux exigences citées ci-dessus de la façon suivante (8) :

- Détermine la conformité ou la non-conformité des éléments du système qualité
- Identifie les manquements et apporte des pistes d'amélioration
- Détermine l'efficacité du système qualité mis en œuvre
- Conclut sur le respect de l'organisation au regard des réglementations en vigueur
- Permet l'enregistrement du système qualité de l'organisme audité
- Maintient et renforce la réputation de l'entreprise par rapport aux clients
- Permet d'obtenir des avantages concurrentiels

## 1.2. Référentiels applicables

Identifiés comme « critères d'audit » dans la définition de l'ISO 19011:2018, la notion de référentiels est cruciale dans la réalisation d'un audit qualité. En effet, les produits de santé sont soumis à des contraintes spécifiées dans ces référentiels pour assurer leur mise sur le marché et de ce fait, leur qualité, efficacité et innocuité. Lors d'un audit qualité, l'auditeur évalue donc la conformité du SMQ en comparant la mise en application au sein de l'industrie pharmaceutique des règles énoncées dans ces référentiels. Parmi les référentiels applicables aux audits qualité, voici les différents types que l'on peut retrouver :

- Référentiels réglementaires
- Référentiels non réglementaires
- Référentiels internes à l'entreprise

L'Association Française de Normalisation (AFNOR) définit les référentiels issus d'une réglementation comme l'expression d'une loi. Ceux-ci sont donc obligatoirement appliqués. Les normes, elles, ne sont pas obligatoires mais traduisent un engagement sur le niveau de sécurité et de qualité certifié par l'entreprise. Ces textes sont donc reconnus et peuvent être cités comme document de référence. (9)

Ils sont souvent utilisés en complément les uns des autres dans le but de construire un système qualité robuste.

### 1.2.1. Référentiels réglementaires

Dans le cadre réglementaire international et national, les principaux référentiels de travail sont retrouvés dans les Bonnes Pratiques (BPx) ou GxP pour Good Practices. Les Bonnes Pratiques permettent de mettre en lumière l'avis partagé d'experts à propos de comportements pouvant relever de la qualité, de l'hygiène, de la sécurité ou du respect de règles éthiques par exemple. Elles sont écrites par les experts du secteur considéré ou par les autorités sous la forme d'une série de guidelines ou Guide de Bonnes Pratiques. Comme l'indique le « x » de BPx, il existe des Bonnes Pratiques pour un très grand nombre de secteurs (agriculture, clinique, technologie...).

Dans le secteur de l'industrie pharmaceutique, celles qui sont le plus utilisées sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ou encore les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD).

#### Bonnes Pratiques de Fabrication – application aux médicaments :

L'élaboration de ce référentiel est le fruit d'une lente évolution du monde pharmaceutique secoué pendant la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle par de nombreux scandales sanitaires. Ces scandales sanitaires ont poussé à se poser des questions sur la réglementation quant à la fabrication de produits de santé ainsi que sur la meilleure façon d'allier qualité du produit et sécurité du patient. Voici les dates clefs qui ont mené à l'élaboration du texte de loi tel que nous le connaissons actuellement (10) :

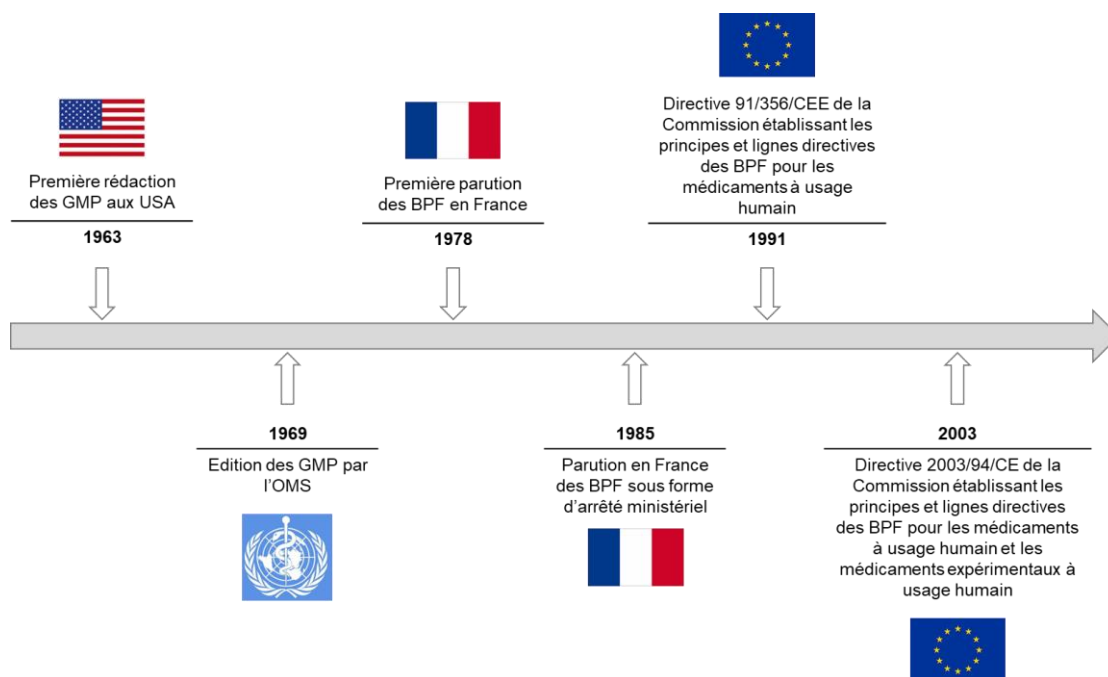


Figure 2 : évolution chronologique des BPF

Transféré au droit français en 1978 sous le contrôle de l'Agence Nationale du Médicament (ANSM), ce document est une référence réglementaire sur laquelle les auditeurs se basent pour l'inspection de la chaîne de production d'un médicament et de tous les services reliés dont le SMQ. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit ainsi les BPF comme « *un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM)* ». (11)

Selon la dernière version en date du 29 décembre 2015, et modifiée ensuite par les décisions des 30 décembre 2016 et 6 mai 2019, les BPF sont construites en quatre parties, chaque partie étant composée de plusieurs chapitres (12) :

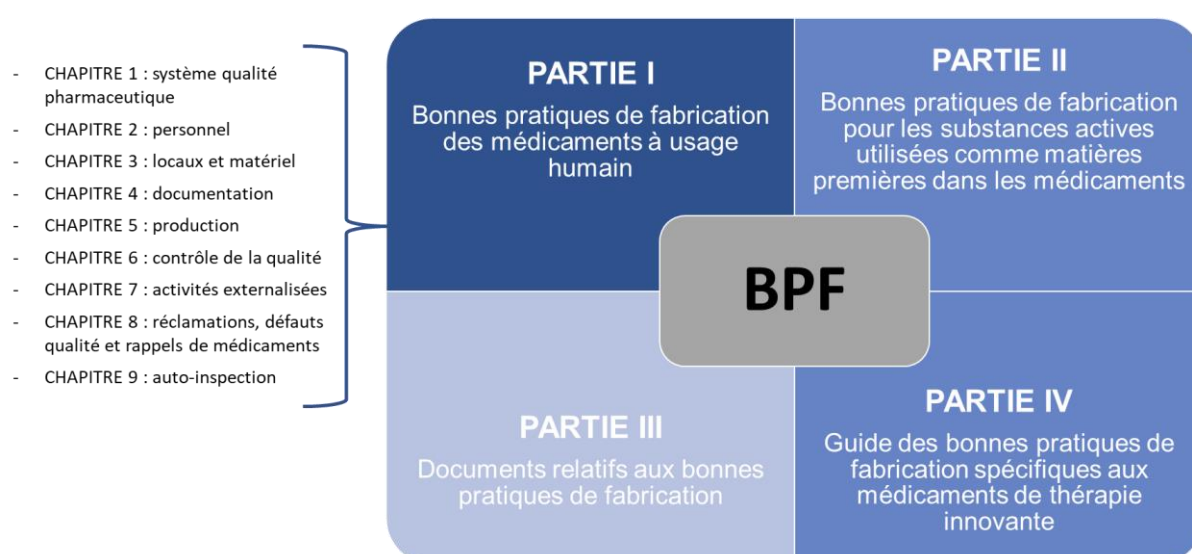


Figure 3 : composition des BPF

Comme indiqué dans la figure 03, les neuf chapitres qui composent la partie I s'appliquent ainsi aux principaux secteurs retrouvés dans une industrie pharmaceutique.

L'objectif de ces BPF est de soumettre des indications claires et précises aux industriels pharmaceutiques pour les aider à mettre en place un système qualité efficace et assurer la conformité de leurs pratiques. La mise en application concrète des BPF peut être ainsi facilitée en suivant la méthode proposée par un outil qualité appelé diagramme d'Ishikawa ou méthode des 5M. Cet outil permet d'analyser le rapport existant entre un problème et toutes les causes possibles en remontant d'un effet vers ses causes potentielles. Toujours dans un esprit d'amélioration continue et de sécurisation des pratiques, cet outil permet donc de mieux appréhender les aspects des BPF sur lesquels la mise en place d'un système de qualité robuste peuvent avoir un impact (13) :

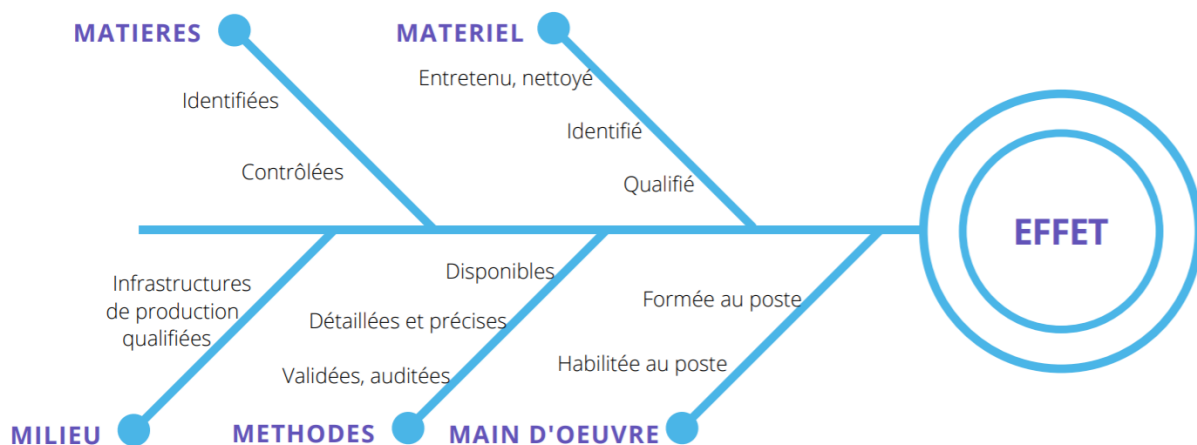


Figure 4 : mise en application des BPF à l'aide de la méthode des 5M

Les BPF sont donc une obligation de moyen et de résultats. Obligation de moyens car il s'agit de suivre les normes de fabrication et de contrôles spécifiés dans l'AMM. Et obligation de résultats puisqu'en garantissant la conformité à l'AMM des médicaments, les BPF donnent une assurance de qualité aux médicaments fabriqués. C'est le respect des BPF et donc la conformité à l'AMM des produits de santé qui seront évalués durant les audits qualité.

De plus, l'un des intérêts majeurs des Bonnes Pratiques de Fabrication est qu'elles sont communes à tous les pays. Chaque pays a cependant son propre organisme régulateur qui détient l'autorité pour délivrer le certificat de conformité aux BPF à l'issu de l'audit qualité :

- Food and Drug Administration (FDA) pour les Etats-Unis
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) pour les UK
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour la France
- ...

Règlements 2017/745 et 2017/746 – application aux dispositifs médicaux :

Ces règlements concernent respectivement les dispositifs médicaux (DM) et les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV). C'est une réglementation qui traduit les exigences de santé et de sécurité d'application obligatoire dans les pays de l'Union Européenne. Dans le droit français, cette directive a été transposée dans le Code de la Santé Publique. (14) Le respect de cette réglementation conditionne le marquage CE des DM qui assure la conformité aux textes réglementaires. En France, celui-ci est délivré par des organismes notifiés comme GMED ou BSI.

Il est important de noter que le cadre législatif du marché des dispositifs médicaux est en pleine évolution avec un impact sur tous les DM. Cela concerne donc ceux déjà sur le marché qui devront être mis en conformité et les nouveaux pour lesquels ces nouvelles réglementations s'appliqueront directement. En effet ces deux règlements publiés en 2017 rentreront en application le 21 mai 2021 pour celui sur les DM et le 21 mai 2022 pour celui sur les DMDIV (retard d'un an suite à la COVID-19). Ils remplacent donc les directives historiques 93/42/CEE (pour les DM) et 90/345/CEE (pour les DMDIV). Cette révision de la réglementation suit plusieurs objectifs identifiés ci-dessous par l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations thérapeutiques ou OMEDIT (15) :

- Renforcement de la sécurité sanitaire
- Harmonisation des règles applicables aux DM au sein de l'Union Européenne
- Amélioration de la transparence
- Facilitation de la mise en place d'une gouvernance européenne du secteur des DM
- Meilleure évaluation pré et post mise sur le marché

On retrouve ainsi des objectifs assez similaires à ceux suivis par les BPF. La mise à disposition par les autorités de santé d'une réglementation basée sur des référentiels concrets et applicables pour tous, contraint les industries pharmaceutiques à suivre ces référentiels pour être déterminés conformes. L'enjeu est décisif puisque l'évaluation de cette conformité par les audits qualité conditionne la mise sur le marché des médicaments et DM par les industries pharmaceutiques.

Parmi les autres référentiels réglementaires on peut citer par exemple :

- Le Code de la Santé Publique : code regroupant des textes législatifs qui concernent le domaine de la santé publique en France
- La Pharmacopée Européenne : concerne les matières premières et les préparations magistrales



### 1.2.2. Référentiels non réglementaires

Dans le cadre réglementaire international et national, les principaux référentiels de travail sont les normes ISO et les normes ICH.

#### Normes ISO :

Les référentiels non réglementaires sont essentiellement représentés par les normes ISO. Comme expliqué précédemment, les normes ne présentent pas un caractère obligatoire mais un gage de qualité et de sécurité. La définition officielle d'une norme selon l'ISO est la suivante : « *Document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné* ». (16) Ces normes doivent impérativement lister les méthodes pour reproduire un produit ou un service et être reconnues par les professionnels du milieu concerné.

L'ISO pour International Standard Organisation est fondée à Londres en 1947. C'est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation qu'on appelle comités membres de l'ISO, aujourd'hui au nombre de 165 à raison d'un membre par pays. L'objectif de cette organisation est l'élaboration de normes à visée internationale permettant d'obtenir des documents de référence harmonisant les pratiques et représentatifs de l'état de connaissances et de savoir-faire d'un secteur d'activité. Aujourd'hui, on dénombre 23491 normes ISO sur le sujet des technologies et de la production. (17)

Voici quelques exemples de normes ISO qui s'appliquent au domaine pharmaceutique en tant que référentiel non réglementaire :

- ISO/IEC 17025 : Laboratoires d'étalonnages et d'essais
- ISO 9001:2015 : Systèmes de management de la qualité
- ISO 13485:2016 : Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires
- ISO 11135:2014 : Stérilisation des produits de santé — Oxyde d'éthylène — Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux
- ISO/IEC 27001:2013 : Technologies de l'information — Techniques de sécurité — Systèmes de management de la sécurité de l'information — Exigences

Ainsi, une entreprise peut se revendiquer conforme à une norme ISO en particulier, à condition d'avoir été audité au préalable par un organisme certificateur, l'ISO ne délivrant pas de certification lui-même. Les organismes certificateurs sont des organismes spécialisés pouvant être accrédité (gage de compétence) ou non et qui à l'issue d'un audit qualité valideront la certification ISO pour une durée de 3 ans. (18) Il existe de nombreux organismes certificateurs dont on peut trouver la liste sur l'International Accreditation Forum (IAF) comme par exemple le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) pour la France, l'American Association for Laboratory Accreditation (A2LA) et l'International Accreditation Service (IAS) pour les Etats-Unis, l'United Kingdom Accreditation Service (UKAS) pour le Royaume-Unis...

Bien que non obligatoire, la certification ISO dans le domaine de l'industrie pharmaceutique est un critère essentiel pour rester compétitif sur le marché. En effet, très rares sont les industries qui ne revendiquent pas la conformité à l'ISO 9001. Les nombreux avantages qu'impliquent la certification ISO en font un référentiel pivot dans l'environnement normatif du monde de la santé. Parmi ces avantages, on peut citer les exemples ci-dessous :

- Travailler de façon plus efficace : alignement des processus pour une meilleure compréhension du personnel.
- Répondre aux exigences légales et réglementaires applicables.
- Identifier et gérer les risques associés aux activités de l'entreprise

#### Normes ICH (19) :

L'International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use pour ICH est à l'initiative d'une série de référentiels non obligatoires disponibles sous forme de guidelines. Créé en 1990 par les industriels et autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, l'ICH répond à un besoin d'harmonisation des normes en mettant à disposition des guidelines communes à ces trois régions. Aujourd'hui composée de 17 membres et des 32 observateurs, l'ICH couvre les domaines de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité ainsi qu'une thématique multidisciplinaire.

Tableau 1 : classification ICH (20)

Q	S	E	M
<p><u>"Quality" Topics</u>, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance (Stability Testing, Impurity Testing, etc.)</p>	<p><u>"Safety" Topics</u>, i.e., those relating to <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> pre-clinical studies (Carcinogenicity Testing, Genotoxicity Testing, etc.)</p>	<p><u>"Efficacy" Topics</u>, i.e., those relating to clinical studies in human subject (Dose Response Studies, Good Clinical Practices, etc.)</p>	<p><u>"Multidisciplinary" Topics</u>, i.e., cross-cutting Topics which do not fit uniquely into one of the above categories (MedDRA, ESTRI, M3, CTD, M5)</p>

La mission de l'ICH est donc de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés, enregistrés et maintenus de la manière la plus efficace possible en termes de ressources, tout en respectant un niveau élevé d'exigence des normes. (20) Les guidelines ICH sont donc un support non négligeable pour les industries pharmaceutiques, qui leurs permettent de s'assurer de la conformité de leur SMQ.

### 1.2.3. Système qualité interne

Le système qualité interne d'une entreprise est géré par le service de l'assurance qualité. L'assurance qualité est défini dans la norme ISO 8402-94 comme suit : « *Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité* ». (21) C'est donc le service qui assure l'application et le respect des référentiels revendiqués au sein de l'entreprise elle-même. Le système de qualité interne s'appuie sur un système de documentation pyramidale qui part du manuel qualité – description du système qualité – jusqu'aux documents de travail retrouvés en production. Tous ces documents ont donc pour objectif de retranscrire les exigences que l'on retrouve notamment dans les BPF pour définir et encadrer le système qualité :

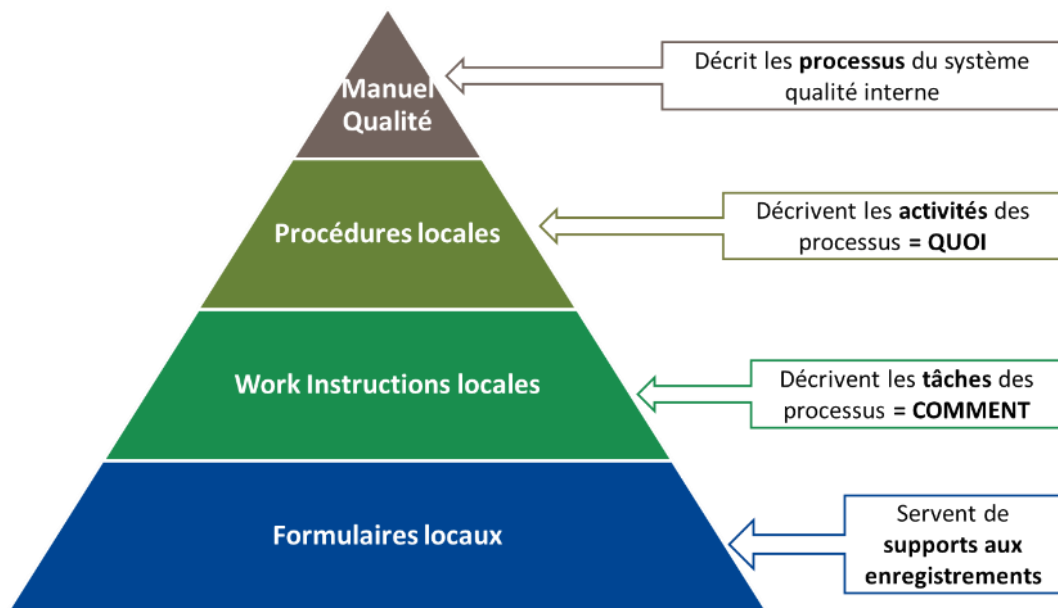


Figure 5 : exemple de structure du système qualité interne

Cette pyramide documentaire décrit tous les processus de fabrication / vérification / etc. mais également comment les faire. De plus, cela assure la traçabilité du système puisque tout ce qui est produit et fait est enregistré par écrit. Au cours d'un audit qualité, ce sont ces documents qui seront demandés par l'auditeur pour vérification de la conformité aux référentiels du SMQ.

A noter que dans la dernière version de la norme ISO 9001 datant de 2015, des changements assez conséquents ont été réalisés et notamment sur les exigences documentaires. Ainsi, la norme ne parle plus de manuel qualité, de procédures ou d'enregistrements mais d'informations documentées. Le manuel qualité, les procédures et autres documents ne sont plus des pré requis de conformité. (22) Néanmoins, la pertinence de ces documents ne doit pas forcément être remise en cause s'ils permettent de maîtriser et sécuriser le système qualité interne de l'entreprise.

### 1.3. Classification des audits qualité (6)

#### 1.3.1. Audit de première partie

Les audits de première partie sont des audits internes. Ce sont donc des audits réalisés par des personnes compétentes de l'entreprise et désignées à cet effet pour évaluer le niveau de conformité et d'efficacité du SMQ aux exigences d'une norme déterminée. Ces audits font parties intégrantes de la démarche d'amélioration continue. Ils participent à l'identification de manquements ou corrections à effectuer pour être conformes à la réglementation ainsi qu'à des potentiels axes de progrès. L'audit interne consiste donc à une évaluation formelle et

indépendante portant sur une procédure, un processus, un service, une ou plusieurs activité(s), ou sur l'ensemble d'un système de management.

Les audits de première partie sont des exigences réglementaires et font l'objet du chapitre 9 – Auto-inspection de la partie I des BPF. Ils doivent être conduits à intervalles réguliers suivant un programme préétabli, et doivent être documentés. (11)

### 1.3.2. Audit de seconde partie

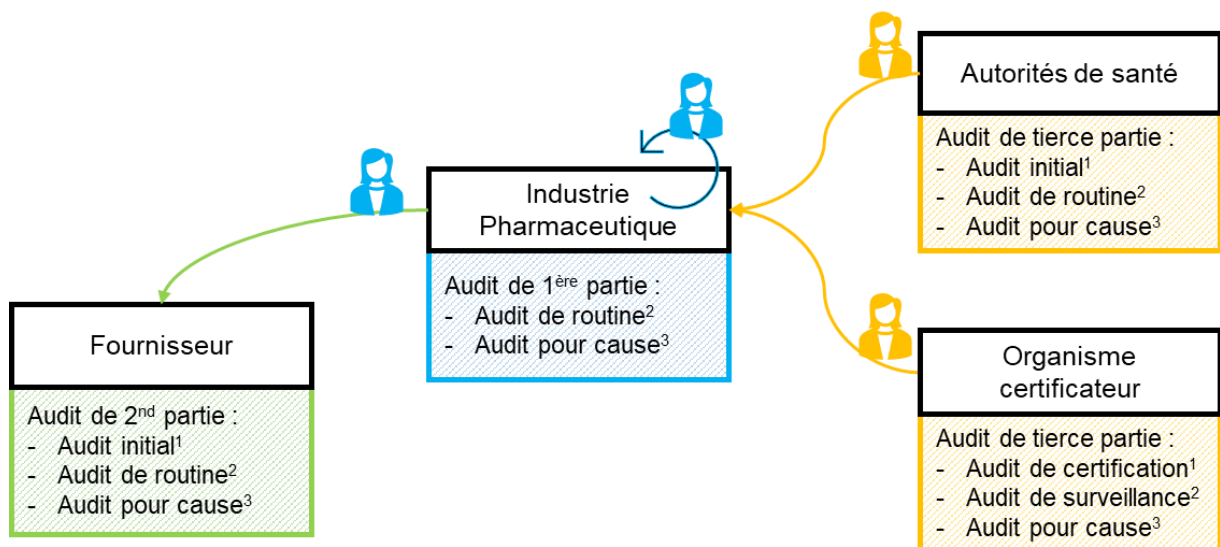
Les audits de seconde partie sont des audits externes réalisés par des parties ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, tel que les clients ou les personnes agissant en leur nom. C'est donc l'audit d'une organisation par son client qui par ses propres moyens vient s'assurer de la conformité du système de management mis en place par le fournisseur ou sous-traitant. Les audits de seconde partie se déroulent ainsi dans un contexte contractuel entre un client et l'entreprise auditée. Le client initie l'audit et se déplace sur le site de l'entreprise auditée pour évaluer la conformité de son SMQ au regard des normes auxquelles l'entreprise est soumise. Les audits de seconde partie sont conduits de façon indépendante et approfondie par une personne désignée par le client et compétente en la matière.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'audit régulier de ses fournisseurs est une exigence réglementaire et la preuve de ces audits doit pouvoir être apportée.

### 1.3.3. Audit de tierce partie

Les audits de tierce partie sont des audits externes réalisés par des organismes d'audit indépendants en vue d'un enregistrement ou d'une certification. Ces organismes peuvent être les autorités de santé (ANSM, FDA...) ou des organismes certificateurs comme l'AFNOR, accrédités par des instances définies (COFRAC, A2LA...). Ces derniers mandatent un auditeur qualité pour évaluer le niveau de conformité et d'efficacité du SMQ aux exigences du référentiel revendiqué. Pour être mandaté par un organisme de certification, l'auditeur qualité externe doit lui-même obtenir une certification par l'Institut de Certification des Auditeurs (ICA) ou par l'International Register of Certificated Auditors (IRCA).

Les audits de tierce partie sont d'un enjeu majeur puisque leur résultat conditionne l'obtention d'un certificat de conformité aux BPF ou à une norme ISO. De plus, pour sécuriser la mise sur le marché des produits de santé d'une industrie pharmaceutique, ces audits doivent être réalisés à fréquence régulière et prédéfinie (Cf partie 1.2. Référentiels applicables).



1 : Audit initial / de certification = premier audit

2 : Audit de routine / de surveillance = audit suivant un planning prédéfini

3 : Audit pour cause = audit faisant suite à l'identification d'un problème qualité spécifique

Les audits qualité peuvent être **annoncés** ou **inopinés**.

Figure 6 : résumé des différents types d'audit qualité

Malgré les différences que l'on retrouve au niveau des objectifs et des personnes conduisant ces trois types d'audits, leur déroulement est très similaire au global, à quelques détails près pour les audits de première partie. Dans la suite de cette thèse, nous nous concentrerons donc sur les audits externes et plus particulièrement sur les audits de tierce partie.

## 2. Déroulement d'un audit sur site

Le processus pour mener à bien un audit qualité de tierce partie se décrit comme une suite d'étapes allant de la préparation de l'audit jusqu'à l'acceptation du plan de remédiation envoyé par l'organisation auditée à l'issue de l'audit sur site.

### 2.1. Avant l'audit sur site

La première étape de ce processus est l'étape de préparation de la venue de l'équipe d'audit sur site. C'est une étape très importante car cela permet de définir un certain nombre d'aspects entre l'auditeur principal et son contact dans l'entreprise auditée. Ci-dessous les points à spécifier en amont de l'audit :

- **La composition de l'équipe d'audit** : généralement l'auditeur principal vient seul, mais il peut également être accompagné d'un ou plusieurs auditeurs en fonction du périmètre à couvrir.
- **La date** : un audit peut durer un ou plusieurs jours en fonction des sujets à couvrir et de l'objectif de l'audit.
- **Le scope** : l'objet de l'audit peut-être un processus ou service en particulier ou peut être plus global et porter sur l'ensemble du SMQ.
- **L'agenda** : les demandes spécifiques en amont de l'audit en termes de revue de production et de documentation. Il est important de vérifier que toutes les demandes de l'auditeur sont recevables (ex : données confidentielles...).
- **Accord de confidentialité** signé par l'organisme qui audite avant leur venue sur site.
- **Revue potentielle des plans de remédiation antérieurs** dans le cas d'un audit de routine ou d'un audit pour cause par exemple. La revue de ces plans de remédiation permet de faire le point sur les remarques précédentes de l'auditeur et des actions mises en place en réponse. La mise en pratique de ces actions, ainsi que leur efficacité est vérifiée par l'auditeur lors de l'audit sur site. S'il y a un retard dans les actions, ou une action jugée non efficace, cela peut mener à une remarque d'un niveau supérieur.
- **Communication** adaptée aux audités afin qu'ils puissent se préparer et soient prévenus des jours d'audit sur le site.

## 2.2. Pendant l'audit sur site

### 2.2.1. Déroulement de l'audit

Le déroulement d'un audit sur site est standardisé et suit un enchaînement d'étapes prédéfinies. Voici un schéma récapitulatif de ces étapes, qui seront détaillées dans un deuxième temps :

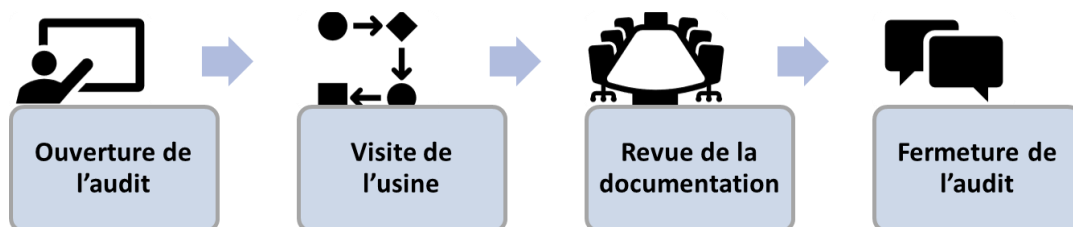


Figure 7 : déroulement d'un audit sur site

Lors de l'**ouverture de l'audit**, en début de journée, un temps est pris avant de commencer l'audit à proprement parlé. C'est un moment souvent utilisé pour la présentation des auditeurs ainsi que des audités. Cela peut également être mis à profit pour présenter l'entreprise et le fonctionnement global de celle-ci. En effet, chaque entreprise a sa propre culture ainsi qu'un vocabulaire bien spécifique qu'il peut être utile d'exposer à ses interlocuteurs pour une meilleure compréhension ultérieure. Un rappel du scope et de l'agenda permet également de partager une vision claire et commune à tous les participants présents à l'ouverture de l'audit.

La **visite de l'usine** peut être plus ou moins longue en fonction du scope de l'audit. Chaque atelier est susceptible d'être audité, autant les ateliers de production que les fonctions annexes (laboratoires de contrôle qualité, local technique dédié à la production et au traitement de l'eau PPI, stérilisation, entrepôt...). La visite se fait habituellement avec les experts techniques dont le rôle est d'expliquer le fonctionnement de leur atelier ainsi que de répondre aux questions de l'auditeur. De nombreuses règles sont de rigueur pour le tour de l'usine et sont systématiquement rappelées lors de l'ouverture de l'audit, ainsi que les consignes de sécurité générales applicables au site :

- Respect des règles d'habillement
- Interdiction de toucher les produits et les équipements
- Obligation de rester avec le guide durant toute la durée de la visite
- ...



L'étape qui suit est consacrée à la **revue de la documentation**. Cette étape se fait généralement en salle avec le support des experts techniques concernés par les sujets abordés. Une grande variété de sujets peut être abordée en salle ou dans l'usine avec parfois observation d'activités et interview du personnel. Parmi ceux-ci voici quelques exemples :

- Détails sur des questions notées pendant la visite de l'usine : explication d'un process en particulier, maintenance d'un équipement, calibration d'une balance...
- Validation des équipements
- Prévention des nuisibles
- Formation des équipes
- Revue de dossiers de lot
- Contrôle de l'environnement
- ...

Enfin, la **clôture de l'audit** permet de résumer les événements de l'audit. En effet, à cette occasion, l'auditeur peut détailler ses observations et donner des indications sur le contenu de son rapport. Cela permet également aux audités de préciser ou clarifier des points que pourraient avoir soulevé l'auditeur. Selon les bonnes pratiques d'audit, les observations énoncées par l'auditeur dans son rapport ainsi que leur graduation ne peuvent être acceptées que si elles ont été abordées au cours de l'audit et résumées lors de sa fermeture. (6)

### 2.2.2. Comportement en audit sur site

Lorsque l'audit se fait sur site, il y a un contact direct entre l'auditeur et les audités. Un certain nombre de paramètres sont alors à prendre en compte par rapport à l'attitude générale à adopter. C'est ce qu'on appelle les soft skills qui désignent des compétences humaines et comportementales. Celles-ci concernent autant l'auditeur que les audités et doivent permettre à l'audit de se dérouler dans les meilleures conditions possibles.

Tout d'abord, il est important de savoir garder un **esprit critique** et rester **ouvert**. En effet, le contexte d'un audit est capital à appréhender. Toutes les entreprises ont une culture et un langage spécifique qu'il faut être prêt à intégrer pour accéder aux données et procédés à auditer. Dans le sens inverse, il faut garder à l'esprit que l'auditeur arrive avec ses propres expériences et convictions qu'il faut savoir respecter. Toute la difficulté est donc de trouver un équilibre entre ses certitudes, sa vision des choses et celles de son interlocuteur. En cas

d'incompréhension, avoir la capacité de décomposer un malentendu en éléments factuels pour mieux comprendre et clarifier les défis permet souvent de débloquer une situation problématique. En effet, l'analyse objective d'un problème facilite la proposition de solutions adaptées à ce problème. De plus, il est important de garder à l'esprit que la plupart des industries pharmaceutiques évoluent à l'international, et peuvent ainsi être inspectées par des auditeurs venant du monde entier. Il y a donc également la notion d'interculturalité qui est à prendre en compte. En effet, en fonction de la culture de la personne, les codes de langage et de comportements ne seront pas forcément les mêmes. Avoir une connaissance globale de ces différences ou au moins avoir conscience qu'elles existent peut éviter bon nombre de malentendus.

La **gestion des conflits** est également une compétence à développer. Un audit amène forcément l'interaction de plusieurs personnes pouvant être très différentes de par leur culture d'entreprise, leur place au sein de l'entreprise ou tout simplement de par leur personnalité. De plus, le contexte d'un audit peut amener à des situations relativement stressantes pouvant exacerber ces différences et mettre les personnes dans des situations délicates où elles se mettront dans une position de défense. Ces situations sont à éviter à tout prix car elles sont bloquantes et mènent à des échanges non productifs pouvant même devenir hostiles. Plusieurs techniques permettent de gérer les conflits et d'éviter ce genre de problématiques. Tout d'abord, il est important de garder en tête qu'il faut traiter les problèmes plutôt que les personnalités. En effet, en restant le plus objectif possible et en s'en tenant à des faits précis, les dimensions émotionnelles et personnelles peuvent être écartées. Cela permet de se concentrer sur des problèmes concrets auxquels des solutions peuvent être apportées. De plus, la gestion des conflits passe par une communication fluide autant dans un sens que dans l'autre. En effet, il est important de savoir écouter son interlocuteur, et comme dit précédemment, de comprendre son histoire avant de défendre sa propre position. Montrer qu'on a entendu l'autre et pris en compte son opinion permet d'initier un dialogue plus détendu. Ensuite, il faut savoir exprimer ses interrogations et les éventuels problèmes qui peuvent survenir avec des mots clairs et précis. Cela encourage la personne en face à faire à son tour l'effort de comprendre votre problème et d'y répondre, ou au minimum de chercher ensemble des éléments de réponse.

De plus, un aspect des plus importants et qui rejoint celui de la gestion des conflits, est la **communication** entre auditeur et audités. Lors de l'audit, le rappel de règles simples de communications orales à l'attention des audités peut faciliter le bon déroulement de l'audit :

- Toujours parler avec respect et politesse.

- Être vigilant concernant les difficultés pouvant être amenées par l'utilisation de l'anglais, un traducteur peut parfois être utile pour faciliter la communication.
- Ne pas hésiter à poser des questions pour demander à clarifier un point ou une question.
- Ne pas hésiter à répondre « je ne sais pas » plutôt que d'apporter une réponse incertaine voir fausse.
- Ne pas hésiter à reformuler et poser des questions ouvertes pour être sûr d'avoir bien compris.
- Ne pas sous-estimer les conversations anodines et sans rapport avec l'audit, cela permet d'avoir une relation plus cordiale avec son interlocuteur.

Enfin, un dernier aspect à étudier ici est celui qui concerne la **communication non verbale**. Cela désigne tous les éléments d'un échange qui n'ont pas de lien direct avec la parole et les mots prononcés. Ce type de communication implique que notre corps fait également passer des messages qui peuvent être différents de ceux passés par notre langage, voir plus fortement perçus. Cela peut parfois desservir le discours que l'on tient en envoyant des informations contradictoires pouvant apporter de la confusion à l'interlocuteur.

Ainsi Albert Mehrabian, professeur de psychologie à l'université de Californie, a mis au jour via deux études réalisées en 1967 la règle des 3 V qui établit la part de Verbal, de Vocal et de Visuel dans une communication orale. Cette règle mets en lumière les proportions suivantes :

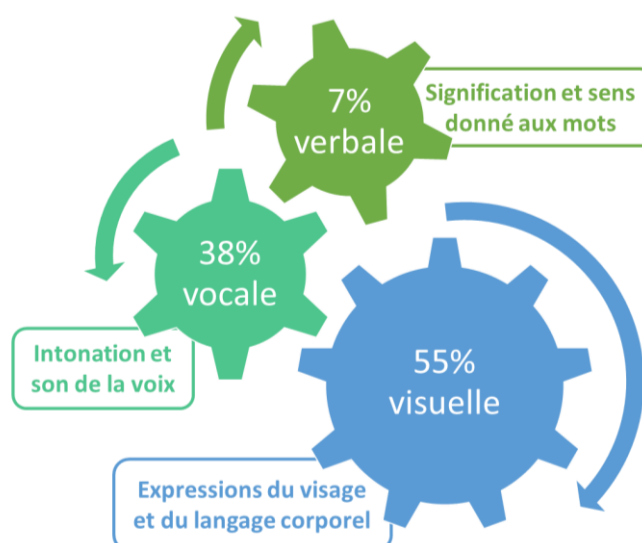


Figure 8 : répartition de la communication selon Albert Mehrabian

Selon cette étude, 93% de la communication orale serait donc non verbale. A noté que les résultats de ces deux études restent contestables. En effet, Albert Mehrabian a plus tard précisé qu'à moins que le communicant ne parle de ses sentiments ou de son état d'esprit, ces équations ne sont pas applicables. Les chiffres affichés ci-dessus ne sont donc pas totalement représentatif de la réalité mais démontrent tout de même l'importance capitale de la communication non verbale dans l'expression d'une personne. (23)

La communication non verbale agit comme vecteur de nos émotions et ressentis. Cette dernière peut vite échapper à tout contrôle si la personne n'est pas vigilante à certains codes connus et identifiés. Ci-dessous les principaux éléments de communication non verbales et les messages qu'ils peuvent transmettre. (24)

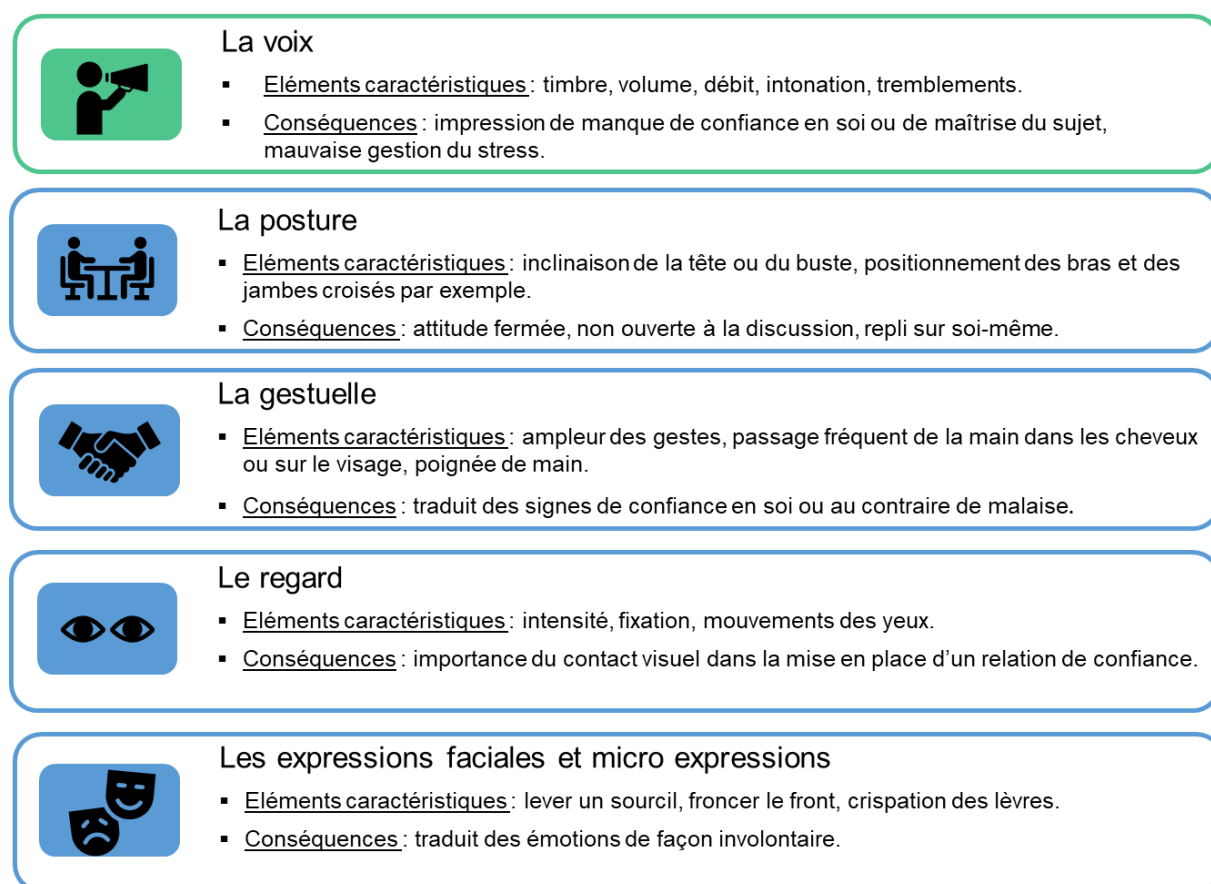


Figure 9 : développement des éléments de communication non verbale

Ainsi, bien que n'étant pas une science exacte, la connaissance de la communication non verbale permet de prendre en compte bien d'autres facteurs que les seuls mots prononcés. Autant pour décrypter le discours de son interlocuteur que pour être vigilant sur son propre langage non verbal, ce sont des notions qui aident à une communication plus riche et complète. Il est tout de même important de souligner que le langage non verbal est culture

dépendante. En effet, en fonction de l'origine de la personne, les codes ne sont pas les mêmes. Pour donner un exemple, dans la culture indienne, un hochement de la tête vers les côtés signifie un acquiescement. Dans la culture occidentale ce même hochement sera plus perçu comme une hésitation. Attention donc à toujours garder un esprit ouvert avec une prise de recul suffisante pour pouvoir appréhender l'ensemble de la situation.

## 2.3. Après l'audit sur site

### 2.3.1. Réception du rapport de l'auditeur

Lorsque l'audit est terminé, l'auditeur a un certain nombre de jours défini au préalable pour envoyer son rapport. Celui-ci statue sur l'évaluation des preuves d'audit recueillies par rapport aux critères de l'audit. Ainsi, comme dit précédemment, l'objectif premier d'un audit est de sécuriser les produits en vérifiant la conformité des pratiques mais cela s'inscrit également dans une démarche d'amélioration continue en identifiant les opportunités d'amélioration des processus. Pour cela, le rapport d'audit est composé d'un résumé de ce qui a été observé ainsi que d'une liste des non-conformités (NC) identifiées. Définie dans la norme ISO 9001, une non-conformité est un écart partiel ou entier à une exigence. Au vu des enjeux que ce rapport peut avoir, sa rédaction et tout particulièrement celle des NC se doit de respecter des règles précises et définies par les autorités responsables (25) :

- Doit être rédigée dans un langage clair et concis afin d'expliquer quel est le problème identifié.
- Doit être supportée par des preuves objectives : localisation et identification avec des exemples précis.
- Doit être reliée au critère d'audit qui n'a pas été respecté en citant par exemple le paragraphe de la norme ISO concernée.
- L'expression ainsi que le grade de la NC doivent être discutés entre l'auditeur et l'audité avant la rédaction du rapport afin d'éviter des possibles malentendus ou incompréhensions d'un côté comme de l'autre.

En effet, dans le cas des audits de tierce partie, la délivrance d'un certificat de conformité dans le cas d'un audit de certification et son renouvellement dans le cas d'un audit de surveillance est décisif pour la mise sur le marché des produits de santé produits par l'industrie pharmaceutique. Les conséquences dépendent de la gravité de la remarque mais peuvent

aller jusqu'à un rappel et une destruction des lots voir un arrêt de la production si la sécurité du patient est jugée compromise (contaminations du produit, problème de stérilisation...).

Ce système de non-conformités est donc un système gradué qui permet de classer les NC en différentes catégories en fonction de leur criticité. Parmi les critères de graduation à prendre en compte, on peut citer par exemple :

- L'impact direct ou indirect de la NC sur l'efficacité et la sécurité du produit de santé
- L'occurrence de la NC : problème identifié qu'une seule fois ou de façon répétée
- La présence ou l'absence de documentation de la pratique mise en cause dans l'identification de la NC
- ...

Le système de graduation est dépendant de l'organisme et se doit d'être documenté. Il peut suivre un classement quantitatif (par exemple de 1 à 5) ou qualitatif (par exemple mineure, majeure). (6) A noté tout de même que d'un système de notation à un autre, on retrouve les mêmes principes généraux afin de permettre une lecture du rapport aisée et compréhensible pour toute entité audité. Ci-dessous, un exemple de système de graduation qualitatif :

OFI < NC mineure < NC majeure < NC critique

*Tableau 2 : exemple de classification des non-conformités*

<b>Opportunities For Improvement (OFI)</b>	
<b>Définition</b>	Une OFI tient plus de la recommandation. Ce genre de remarque n'est pas considérée comme une NC mais plutôt comme un conseil d'amélioration.
<b>NC MINEURE</b>	
<b>Définition</b>	Evènement isolé qui ne compromet pas l'assurance du contrôle des produits et processus.
<b>Exemples</b>	<p>Possible impact direct sur les performances du produit mais probablement identifié à la suite de contrôles ou inspections ultérieurs.</p> <p>Pas impact direct sur la sécurité des produits ou les performances des produits ou des services.</p>
<b>NC MAJEURE</b>	
<b>Définition</b>	Une défaillance du système ou du processus de qualité qui, selon le jugement et l'expérience de l'auditeur principal, pourrait potentiellement compromettre l'assurance des processus et des produits contrôlés.

<b>Exemples</b>	Plusieurs NC (≥ 3) identifiées sur plusieurs zones mais relevant de la même exigence réglementaire.
	Rapports et / ou enregistrements significatifs non correctement tracés remettant en doute leur origine.
	Nombre significatif de NC mineures relevées sur un secteur et pouvant avoir un impact direct sur la sécurité ou la performance d'un produit ou d'un service.
<b>NC CRITIQUE</b>	
<b>Définition</b>	Une défaillance sévère et / ou systémique qui, selon le jugement et l'expérience de l'auditeur principal, a directement compromis l'assurance des processus et des produits contrôlés et / ou directement compromis la sécurité du patient ou client.
<b>Exemples</b>	Libération de produits qui présentent potentiellement une menace directe sur la santé du patient.
	La survenue de fraude (violation de l'intégrité des données, falsification d'un produit ou document).
	La survenue répétée de NC majeures identifiées dans de précédents audits.

### 2.3.2. Rédaction du plan de remédiation par les audités

Une fois le rapport réceptionné, l'audité détient à son tour un nombre de jours limité pour apporter des réponses et envoyer à l'auditeur son plan de remédiation. Celui-ci reprend les remarques d'audit ou écarts et doit apporter des solutions.

Plusieurs niveaux de réponse peuvent être apportés en fonction de la nature de la remarque :

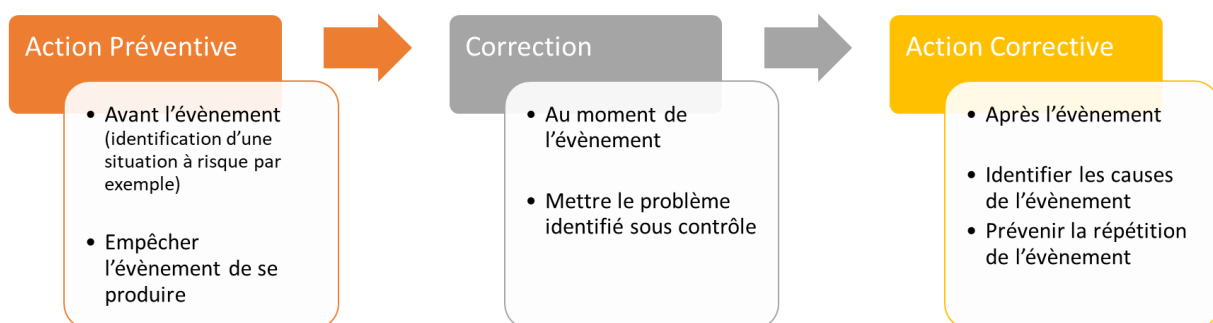


Figure 10 : différents types d'action pouvant être mis en place

Le plan de remédiation doit contenir un certain nombre d'information pour satisfaire les exigences de l'auditeur. Plus il sera robuste dans sa proposition d'action préventives et correctives et plus le résultat final de l'audit sera positif pour l'entreprise auditée :

- NC identifiée associée à une exigence réglementaire (section de l'ISO par exemple)

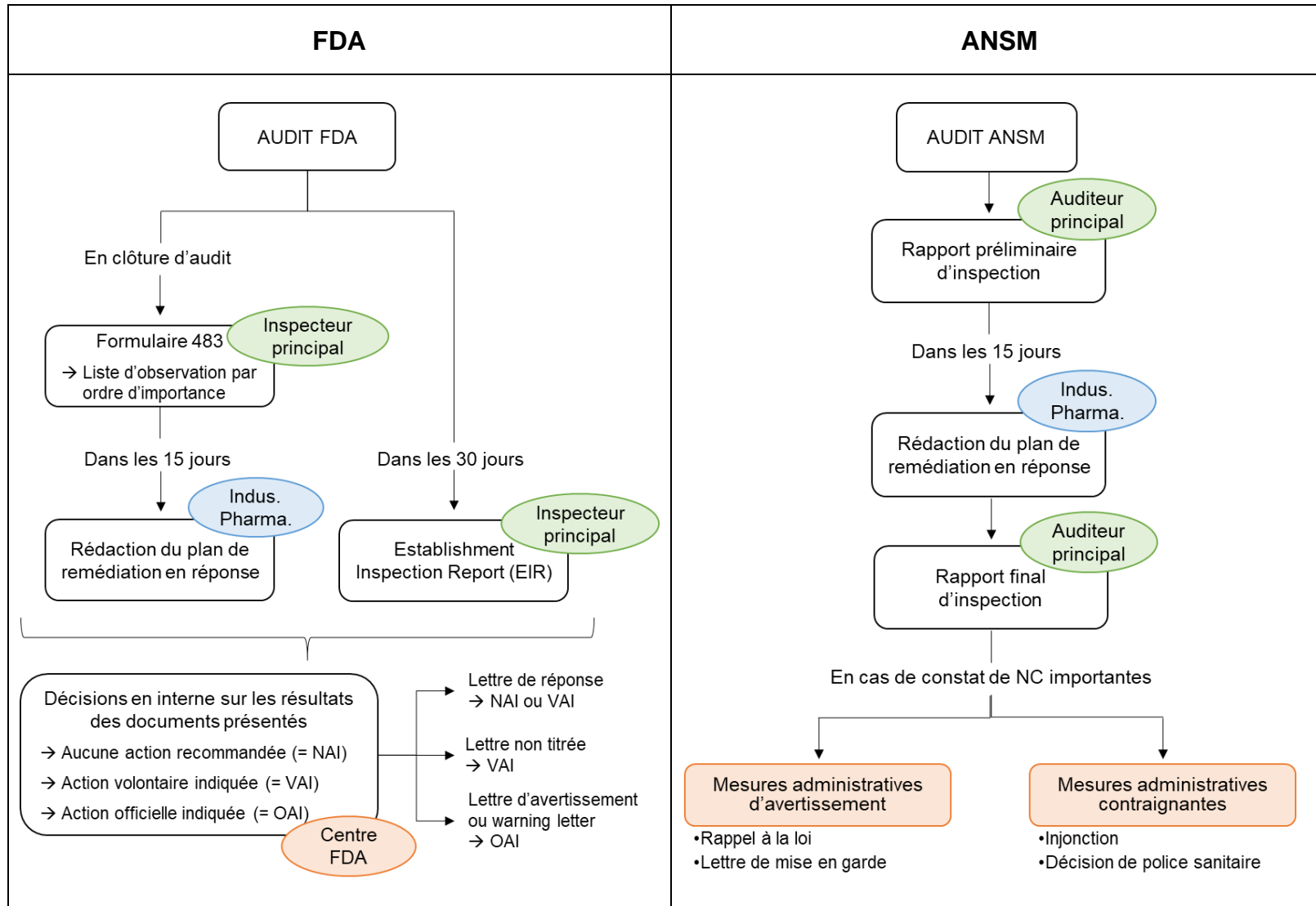
- Identification de l'origine de l'écart faisant suite à une investigation du service qualité
- Type d'action : corrective, correction
- Détail de l'action à mettre en place
- Responsable de l'action : personne en charge de la mise en place et du suivi de l'action
- Date avant laquelle l'action doit être réalisée et clôturée
- Preuves de la réalisation de l'action (rapport, photo...)
- Suivi des actions mise en place en réponse à la NC et vérification de leur efficacité

En effet, une fois le plan de remédiation complété et signé par les personnes responsables, il est envoyé à l'auditeur. Ce dernier peut alors l'accepter ou le refuser s'il n'est pas satisfait de certaines réponses, voir même escalader certaines NC avec les conséquences potentielles déjà citées précédemment.

Les audits de tierce partie tout particulièrement, sont des audits à fort enjeux et doivent être préparés avec une grande rigueur pour obtenir un résultat satisfaisant. A titre d'exemple, la FDA et l'ANSM ont toutes deux des systèmes spécifiques d'inspection et des outils contraignants croissants dans la prise en charge des éventuelles observations identifiées lors d'un audit qualité.



Tableau 3 : système d'inspection qualité par la FDA et l'ANSM



En plus d'avoir un impact sur l'obtention ou le renouvellement d'une certification et donc sur la mise sur le marché de produits de santé, le résultat d'audit conditionne l'élaboration du planning d'audit par les autorités de santé. Plus le résultat est problématique et plus elles seront susceptibles de revenir auditer rapidement l'entreprise. La warning letter et la décision de police sanitaire, respectivement pour la FDA et l'ANSM, sont les mesures maximales pouvant être prises par ces deux autorités de santé et sont rendues publiques. En plus des conséquences directes sur le fonctionnement de l'entreprise, c'est donc également son image publique et sa réputation qui en sont altérées. Ces audits sont donc décisifs dans la vie d'une industrie pharmaceutique et permettent d'évoluer dans un environnement sécurisé et propice à l'amélioration continue.

## 2.4. Avantages et inconvénients des audits sur site

Un audit sur site présente de nombreux avantages autant d'un point de vue qualité que logistique. En effet, le contact entre auditeur(s) et audité(s) est direct, les discussions peuvent s'établir dans un cadre favorisant les échanges. De plus, les contraintes pratiques sont faibles, ne demandant qu'un travail d'organisation pouvant être facilement mis en place par les équipes (accueil de l'auditeur, communication préalable aux audités...).

Cependant, les audits sur site représentent une charge de travail supplémentaire non négligeable. En effet, les visites de l'usine demandent des ressources assez conséquentes surtout au niveau du personnel. Les responsables de production par exemple, dont l'emploi du temps est souvent très chargé, doivent être mis à contribution chaque fois qu'il y a un audit sur site. C'est donc un exercice qui demande beaucoup de temps et d'énergie aux équipes.

De plus, le monde actuel évolue extrêmement rapidement et le secteur de la pharmacie industrielle n'est pas épargné par ces changements. Parmi les nombreux défis auxquels la pharmacie industrielle doit faire face, j'ai choisi dans le cadre de cette thèse, d'un développer un qui me semble particulièrement décisif pour le futur. En effet, notre époque est portée sur une digitalisation de plus en plus importante et généralisée à un nombre de secteur en constante expansion. Celui des audits est d'autant plus concerné que la possibilité de déplacements est aujourd'hui suspendue. En effet, la pandémie qui secoue notre monde depuis maintenant plus d'un an a largement participé à l'accélération d'une digitalisation des audits. Je développerai donc un certain nombre d'alternatives aux audits sur site dans la suite de cette thèse.

---

## Deuxième partie : alternatives aux audits qualité sur site

---

# 1. Contexte réglementaire

La définition d'un audit à distance est abordée dans la norme ISO 19011 comme consistant à utiliser la technologie pour recueillir des informations, s'entretenir avec un audité, etc. lorsque les méthodes en « face à face » ne sont pas possibles ou souhaitées. (6) Dans le contexte actuel, et avec les nouvelles contraintes apportées par la COVID-19 de nombreux audits sur site n'ont pas pu être réalisés. Les restrictions de voyage comme la fermeture des frontières et la situation de crise sanitaire sont des raisons qui justifient l'absence de déplacement de l'équipe d'audit sur le site inspecté. Cela explique en partie le nouvel engouement récent pour les alternatives en distanciel rendues possible par les nouveaux outils du digital. En effet, comme expliqué dans la première partie, les audits qualité – et tout particulièrement les audits de tierce partie – sont une obligation réglementaire dont on ne peut se passer. Les audits qualité réalisés par les organismes certificateurs représentent un verrou garantissant l'efficacité et la sécurité de la mise sur le marché des produits de santé. Grâce à la progression de la digitalisation des pratiques, plusieurs options s'offrent maintenant pour assurer le maintien du planning d'inspection des industries pharmaceutiques :

- Report des audits sur site conformément aux procédures documentées de l'organisme notificateur en cas de force majeure. (26)
- **Remplacement par des audits à distance faisant appel aux technologies de l'information et de la communication (TIC) conformément à la législation sur la sécurité de l'information et la protection des données.** (26)
- **Évaluation hors site de tous les documents/enregistrements pertinents et requis par l'organisme notificateur.** (26)

Les deux alternatives en gras ci-dessus, ne sont possibles que par les progrès fait sur les nouvelles technologies de l'information et de la communication ou TIC, que ce soit directement ou indirectement.

De plus, afin d'encadrer ces nouvelles pratiques d'audit jusqu'à la très peu privilégiées, de nouveaux référentiels ont été édités notamment par la FDA, la Commission Européenne, l'ISO ou encore l'IAF. En effet, en fonction de la nature et de l'objectif de l'audit, le niveau d'exigence n'est pas le même et des indications ont été faites pour savoir où se situer d'un point de vue réglementaire. De même, l'aspect relatif aux TIC – aspect central de ces nouvelles méthodes d'audit – fait l'objet de nombreuses Guidelines. Leur utilisation soulève un certain nombre de nouvelles problématiques qui sortent du cadre habituel des audits qualité. Ces textes contribuent donc à définir les règles à suivre pour s'assurer que les TIC soient utilisées de façon à optimiser l'efficacité de l'audit tout en maintenant l'intégrité de son processus.

## 1.1. Technologies de l'Information et de la Communication (TIC)

Les TIC sont définis dans l'IAF MD 4 dans les termes suivants : « *Les TIC sont l'utilisation de la technologie pour collecter, stocker, récupérer, traiter, analyser et transmettre des informations. Elles comprennent des logiciels et du matériel tels que les Smartphones, les appareils portables, les ordinateurs portables, les ordinateurs de bureau, les drones, les caméras vidéo, la technologie portable, l'intelligence artificielle et autres. L'utilisation des TIC peut être appropriée pour l'évaluation sur place ou à distance* ». (27)

L'annexe A1 de la norme ISO 19011 contient également des informations sur les méthodes d'audit – dont les TIC – qu'il est possible d'utiliser de manière unique ou en combinaison pour atteindre les objectifs définis. En fonction de la nécessité d'interaction humaine ou pas, ce tableau compare les différentes méthodes disponibles selon que l'auditeur soit sur site ou à distance.

Tableau 4 : méthodes d'audit décrites dans l'Annexe 1 de la norme ISO 19011 (6)

Mesure de l'implication entre l'auditeur et l'audité	Lieu de présence de l'auditeur	
	Sur site	A distance
<b>Interaction humaine</b>	Conduite des entretiens Renseignement des listes types et des questionnaires avec la participation de l'audité Revue des documents avec la participation de l'audité Échantillonnage	Au moyen de circuits de communication interactifs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conduite des entretiens</li> <li>- Observation de tâches réalisées avec un guide à distance</li> <li>- Renseignement des listes types et des questionnaires</li> <li>- Revue des documents avec la participation de l'audité</li> </ul>
<b>Pas d'interaction humaine</b>	Revue des documents (par exemple enregistrements, analyse des données) Observation des tâches réalisées Visite du site Renseignement des listes types Échantillonnage (par exemple produits)	Revue des documents (par exemple enregistrements, analyse des données) Observation des tâches réalisées par des moyens de contrôle, tenant compte des exigences d'ordre social, légal et réglementaire Analyse des données
<p>Les activités d'audit sur site sont réalisées sur le lieu de présence de l'audité. Les activités d'audit à distance sont réalisées en tout lieu autre que le lieu de présence de l'audité, quelle que soit la distance.</p> <p>Les activités d'audit interactives impliquent l'interaction entre le personnel de l'audité et l'équipe d'audit. Les activités d'audit non interactives n'impliquent aucune interaction humaine avec les personnes qui représentent l'audité, mais impliquent cependant l'interaction avec les équipements, les installations et la documentation.</p>		

Ainsi, les TIC offrent des possibilités d'alternatives pour chaque étape d'un audit :

1. Réunions / entretiens : visioconférence avec audio, vidéo et échange de données
2. Evaluation de documents à distance de manière synchrone (temps réel) ou asynchrone
3. Enregistrement d'informations et de preuves au moyen d'images vidéo fixes, vidéos ou enregistrements sonores
4. Accès visuel/audio à des emplacements éloignés ou éventuellement dangereux

Chacun de ces quatre aspects ne sont réalisables en distanciel que grâce à la progression du digital depuis quelques années et seront développés dans la suite de cette thèse.

## 1.2. Conditions de faisabilité

La faisabilité de la mise en place d'un audit à distance doit être établi pendant les toutes premières étapes du processus d'audit, lors de sa programmation. L'ISO 19011 impute la **responsabilité** de cette décision à la ou les personnes responsables du management du programme d'audit ou au responsable de l'équipe d'audit. Cette prise de décision concernant la faisabilité d'un audit à distance est dépendante de plusieurs facteurs comme entre autres, le niveau de risque pour réaliser les objectifs de l'audit, le niveau de confiance qui existe entre l'auditeur et le personnel de l'audité et les exigences réglementaires. (6) C'est donc une décision qui est essentiellement basée sur l'expertise de l'auditeur ainsi que sur l'analyse de risque qu'il aura fait pour concilier tous ces facteurs.

En effet, afin que l'auditeur puisse prendre sa décision, il est nécessaire que le processus d'audit à distance soit documenté. Il est donc extrêmement important d'identifier et **évaluer les risques et opportunités** relatifs à chaque TIC utilisé et pouvant impacter l'efficacité de l'audit. (27) La définition de critères d'acceptation ou non de leur utilisation ainsi que de leurs conditions d'utilisation permet ainsi de justifier toute décision. Voici quelques exemples des critères à prendre en compte dans cette évaluation des risques et opportunités :

- Capacités techniques de l'organisme audité et de l'organisme auditeur
- Qualité de la connexion internet
- Compétences des personnes impliquées dans l'audit sur l'utilisation et la compréhension des TIC

Ces notions sont notamment abordées dans l'Annexe 16 de la norme ISO 19011 – Audit d'activité et lieux virtuels. (6)

Enfin, un aspect que l'on retrouve dans tous les textes de réglementation est celui concernant la **confidentialité, sécurité et protection des données** (CSPD). L'utilisation des TIC lors des audits doit faire l'objet d'un accord mutuel préalable entre l'organisme audité et l'organisme effectuant l'audit conformément aux mesures et réglementations sur la sécurité des informations et de protection des données. (27) Cet accord concerne tous les participants dans l'utilisation des TIC et doit être documenté par une preuve écrite. De plus les bonnes pratiques d'audit en matière de partage d'informations doivent être respectées dans les mêmes conditions que durant un audit sur site.

Parmi les différents textes édités par les principaux organismes responsables de la réglementation et des normes du secteur pharmaceutique, l'ISO 9001 Auditing Practices Group a mis à disposition un guide sur les audits à distance. On y retrouve l'ensemble des notions abordées ci-dessus résumées sous forme de tableau.

*Tableau 5 : faisabilité et analyse de risque pour les audits à distance - ISO 9001 (28)*

<b>FEASIBILITY AND RISK ANALYSIS FOR REMOTE AUDIT</b>
<b>1. Confidentiality, Security and Data Protection (CSDP)</b>
Ensure agreement between auditor and auditee about CSDP issues. Document any arrangements to ensure them.
<b>2. Use of ICT (information and communication technologies)</b>
There is a stable connection with good online connection quality
The ICT allows access to relevant documented information including software, databases, records, etc.
It is possible to make the authentication/identification of interviewed people preferably with image
If observation of facilities, processes, activities, etc, is relevant to achieve audit objectives, it is possible to access them by video
<b>3. People in the organization</b>
It is possible to access and interview people relevant for the QMS
<b>4. Operations</b>
If the organization is not operating regularly, due to contingency situations, the processes/activities being performed are representative and allow fulfilment of the audit objectives
<b>5. Complexity of the organization and Audit Type</b>
In case of complex organizations, processes, or products and services and where the objectives of the audit type require full assessment of the standard and wider sampling (e.g. initial assessment or reassessment) a careful analysis of feasibility of remote audits to fully evaluate the organization conformity to all requirements should be performed.
<b>6. Conclusions</b>
The audit objectives can be attained with the remote audit - proceed to remote audit
The audit objectives can be achieved partially - a remote audit may be done partially and later complemented with an on-site audit
The audit objectives cannot be attained via remote audit
<b>7. Validate risk analysis with audit program manager</b>

## 1.3. Guidelines relatives aux audits de certification

### 1.3.1. Guidelines éditées par la FDA

Comme expliquée dans la partie I, la FDA est l'organisme certificateur des BPF – ou GMP en anglais – des Etats-Unis. C'est donc cette instance qui délivre le certificat de conformité aux GMP pour toute industrie pharmaceutique désirant mettre leurs produits de santé sur le marché américain.

En avril 2021, la FDA sort un guide pour l'industrie sur les audits à distance intitulé : « Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency ». (29) Contenant des recommandations non contraignantes, ce guide a pour objectif d'aider les industries pharmaceutiques à mieux comprendre les attentes de la FDA à propos des audits à distance. Ce guide traite donc les notions de planification en fonction de la nature de l'audit, préparation, réalisation et conclusion d'un audit à distance. La dernière partie aborde de plus les impacts des audits à distance sur les engagements et les calendriers déjà établis.

Afin de déterminer si un audit à distance est réalisable ou pas, la FDA se base sur une méthode d'analyse de risque qui reprend les notions déjà abordées dans la partie 1.2. Conditions de faisabilité. Ce sont donc des décisions prises par la FDA au cas par cas pour chaque industrie pharmaceutique devant être inspectée. Ce guide précise les critères généraux de faisabilité d'un audit à distance en fonction de la nature / objectif de l'audit.

Tableau 6 : indications de la FDA en fonction du type d'audit

<b>Nature de l'audit (appellation FDA)</b>	<b>Equivalent en français</b>	<b>Conditions pour approuver la planification d'un audit en distanciel</b>
Pre-Approval and Pre-License Inspections	Audit initial avant obtention de l'AMM	<ul style="list-style-type: none"><li>- Si permet d'évaluer les risque pré-identifiées dans le dossier d'AMM</li><li>- Si pas de problèmes de Data Integrity ou autre nécessitant une venue sur le site</li></ul>
Post-Approval Inspections	Audit initial si changement dans l'AMM	<ul style="list-style-type: none"><li>- Si l'historique d'audit de l'entreprise est acceptable</li><li>- Si pas de problèmes de Data Integrity ou autre nécessitant une venue sur le site</li><li>- Si les changements notifiés sur le dossier d'AMM peuvent être suffisamment bien évalués en distanciel</li></ul>



Surveillance Inspections	Audit de routine	Même approche fondée sur le risque que celle actuellement utilisée par la FDA pour les inspections de surveillance sur site
Follow-Up and Compliance Inspections	Audit pour cause	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En fonction de la nature de l'industrie pharmaceutique</li> <li>- En fonction de la raison de l'audit pour cause</li> <li>- En fonction de l'historique d'audit de l'entreprise</li> <li>- Si pas de problèmes de Data Integrity ou autre nécessitant une venue sur le site</li> </ul>

Du fait du caractère non contraignant de ce guide, il est important de préciser que la liste des observations identifiées par la FDA ne correspond pas à sa décision finale. En effet, à l'issu d'un audit en distanciel, la FDA ne publie pas de formulaire 483 bien que l'entreprise auditée soit encouragée à répondre aux observations dans un délai de 15 jours.

Actuellement, un audit en distanciel réalisé par la FDA peut donc remplir les objectifs suivants :

- Soutenir les demandes d'approbation en cours d'évaluation
- Ecarter ou au contraire justifier la nécessité d'un audit sur site pour le signalement d'un problème ou défaut
- Supporter un entretien réglementaire et l'évaluation d'une warning letter, alerte à l'importation, activités de rappel, ou action coercitive
- Classer ou prioriser une entreprise pour un audit sur site (en particulier audit de conformité aux BPF)

Ainsi dans certains cas, un audit à distance par la FDA pourra être suivi – quand les bonnes conditions seront réunies – par un audit sur site. Les informations collectées pendant l'audit à distance seront utilisées pour minimiser le temps passer sur site et le nombre d'auditeurs requis pour évaluer l'entreprise.

### 1.3.2. Guidelines éditées par le MDSAP

Concernant uniquement les fabricants de DM, le MDSAP pour Medical Device Single Audit Program est un programme d'audit du système de management de la qualité reconnu par un certain nombre de pays. Initié en 2012, il permet avec un seul audit de délivrer un unique rapport accepté par plusieurs pays. Le MDSAP s'appuie sur la norme 13485 et prend en

compte les exigences réglementaires spécifiques des pays participants (à ce jour l’Australie, le Brésil, le Canada, le Japon et les États-Unis). (30)

Le 31 décembre 2020, le MDSAP édite le document suivant : « Further Extension and Expansion of Temporary Extraordinary Measures related to MDSAP audits during COVID-19 quarantine orders and travel restrictions – alternative audit arrangements ». (31) Ce dernier contient notamment des informations sur les principaux sujets de réflexion concernant le distanciel dans le cadre des audits qualité :

- Identification et évaluation des entreprises concernées par les mesures extraordinaires prises pendant la crise sanitaire de la COVID-19
- Critères d’éligibilité et recommandations générales pour les audits à distance
- Dispositifs d’audit alternative
- Classification des risques

On retrouve globalement les mêmes recommandations que celles citées précédemment dans cette partie au sujet de l’utilisation des TIC et des conditions de faisabilité. Une notion supplémentaire est abordée ici, qui introduit plusieurs dispositifs d’audit à distance selon le niveau de fiabilité et de contrôle possible.

*Tableau 7 : classification décroissante du dispositif d'audit selon le niveau de fiabilité*

	Dispositif d’audit	Définition
+ ↓ -	Audit sur site	Présence des auditeurs sur le site de l’entreprise auditée.
	Audit hybride	Audit partiellement réalisé hors du site audité grâce à l’utilisation des TIC appropriés avec au moins un auditeur du MDSAP sur site pour une partie de l’audit.
	Audit de substitution	Audit partiellement réalisé hors du site audité grâce à l’utilisation des TIC appropriés avec au moins un auditeur non MDSAP sur site pour une partie de l’audit.
	Audit à distance	Audit réalisé hors du site audité grâce à l’utilisation des TIC appropriés.
	Audit documentaire	Audit réalisé à distance via une revue de la documentation.

En fonction ensuite du type d'audit (surveillance – re certification – suivi – pour cause...) et du niveau de risque établi selon différents critères détaillés dans ce même document, un tableau résume le dispositif d'audit conseillé pour chaque situation.

Tableau 8 : recommandations du MDSAP (31)

Audit Type	Low risk	Medium risk	High risk
Stage 1	Remote (= à distance)	Remote	Remote
Stage 2	Remote	Remote	Hybrid (= hybride)
Surveillance (following on-site audit)	Remote	Remote	Hybrid
Surveillance (following remote audit)	Remote	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surrogate or better (if previous audit was remote recertification without an on-site follow-up)</li> <li>- Remote (if previous audit was a surveillance)</li> </ul>	Hybrid
Recertification (following on-site surveillance audit)	Remote	Remote	Hybrid
Recertification (following remote surveillance audit)	Remote	Surrogate (= de substitution)	Hybrid
Recertification follow-up after remote-only recertification	Remote	Surrogate	Hybrid
Follow-up audits (to close NCs)	Desktop (= documentaire)	Surrogate	Hybrid
Unannounced audits	Remote	Surrogate	Hybrid
Transfers	Remote	Remote	Hybrid
Scope changes (adding regulations, products, etc.) and significant changes	Desktop	Remote	Surrogate
Moves / relocations / facility expansion / facility addition	Remote	Surrogate	Hybrid

Les notions de risque sont ensuite définies dans ce même document. (31)

Comme le document édité par la FDA pour les industries du médicament, ce dernier apporte des recommandations et conseils sur la conduite à tenir pour les audits de tierce partie du secteur des DM.

## 2. Conduite des entretiens

La conduite des entretiens entre l'auditeur et les différents audités est une phase majeure de l'audit qualité sans laquelle il est difficile de se rendre compte des pratiques de l'usine ainsi que de la culture qualité de l'entreprise auditée. Sans être la partie qui demande le plus de ressources techniques et technologiques, cela demande tout de même une certaine adaptation autant logistique que comportementale.

### 2.1. Défis liés à la logistique

Aujourd'hui, les progrès technologiques nous permettent d'établir une communication à distance de manière assez simple et efficace. En effet des logiciels de webconférence tel que Teams de Microsoft ou Webex de Cisco offrent de nombreuses fonctionnalités qui permettent d'échanger de façon correcte avec son interlocuteur tout en étant dans des endroits différents. En envoyant un lien de connexion à l'auditeur au jour et à l'heure de l'audit, ce dernier n'a pas à cliquer sur ce lien depuis le lieu où il se trouve pour rejoindre l'audit qualité.

Le gain de temps que cela représente notamment au niveau des temps de transport représente un des atouts majeurs de cette solution. Néanmoins, les défis logistiques qui y sont associés demandent une préparation particulièrement importante de l'audit. En effet, mis à part l'organisation en soi du système sur lequel nous reviendrons par la suite, il est essentiel de prévoir des sessions tests en amont de cet audit. Comme demandé par la réglementation (Cf 1. Contexte réglementaire), cela permet par exemple de vérifier la qualité de la connexion internet afin d'assurer une interaction fluide entre les différents participants de l'audit. De même, la connexion entre l'auditeur et les audités doit être testée et validée pour éviter le plus possible les mauvaises surprises le jour de l'audit. Le temps de préparation de l'audit est donc assez conséquent et déterminant car peut avoir un impact critique sur le déroulé de l'audit en cas de manquements et d'oublis.

Avec la crise sanitaire actuelle mais également parce que c'est une pratique qui tend à se développer, le télétravail est de plus en plus encouragé dans les entreprises en général. En effet, pour les personnes qui n'ont pas un besoin indispensable à être sur site, travailler depuis son domicile présente de nombreux avantages. Cependant, c'est une difficulté de plus à anticiper dans le cas d'un audit à distance car ce sont des personnes supplémentaires à connecter sur l'audit depuis encore un autre endroit et cela au moment opportun. A titre d'exemple, le cas s'est présenté lors d'un audit à distance auquel j'ai participé : dans la figure

présentée ci-dessous, on trouve trois protagonistes chacun connecté depuis un lieu différent et échangeant en live sur le même sujet.



Figure 11 : illustration d'un audit à distance

Au sujet de l'organisation du système, rappelons tout d'abord les rôles de la Front room et de la Back room, souvent mis en place dans un audit sur site standard.

Tableau 9 : missions de la Front room et de la Back room dans un audit

Front room	Back room
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Salle où se déroule l'audit</b></li> <li>- <b>Entretiens entre l'auditeur et les audités</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En support de la Front room</li> <li>- Prend en charge les demandes spécifiques de documents</li> <li>- Garde une trace de tous les documents ayant été demandés</li> <li>- Tient au courant les audités du déroulé de l'audit</li> </ul>

Dans le cas d'un audit à distance où l'auditeur n'est pas sur site et où une partie des collaborateurs peut être en télétravail, le soutien d'une Back room est d'autant plus important que les communications en internes sont rendues difficile par le distancié. En effet, au-delà du besoin accru de support logistique, cette situation inhabituelle peut s'accompagner d'un certain stress des audités. Le fait de passer par la Back room avant d'entrer en salle d'audit pour être briefé et poser d'éventuelles questions permet de contenir au mieux ce stress.

Dans ce contexte, avec des personnes sur site ou en télétravail et avec le support de la Front room par la Back room, voici un exemple de système pouvant être mis en place pour répondre aux défis logistiques d'un audit à distance.

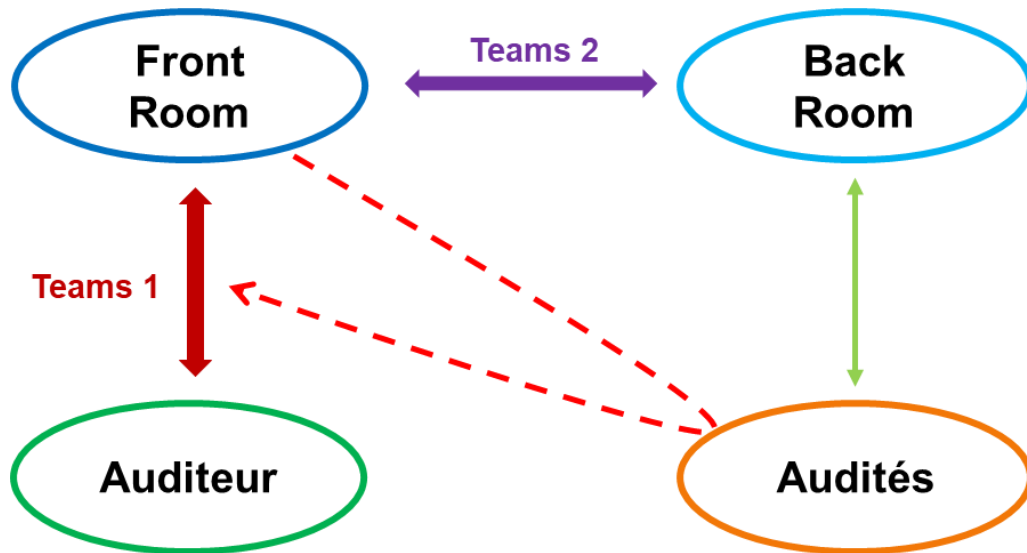


Figure 12 : schéma d'organisation d'un audit à distance

La Front room (2 à 3 personnes en plus des audités qui se succèdent) est en contact avec l'auditeur par webconférence, Teams dans cet exemple (**Teams 1**).

En plus de ce contact, la Front room est également en lien avec la Back room via un autre Teams (**Teams 2**). Ce canal de communication a plusieurs objectifs :

- Informer en détails la Back room du déroulé de l'audit afin que ces derniers soient au courant de l'évolution des différents sujets abordés par l'auditeur.
- Transférer à la Back room les demandes de documentation pour qu'elles puissent être prises en charge au plus vite.
- Anticiper les sujets à venir et demander à la Back room de faire venir les audités concernés pour que l'audit se déroule de la manière la plus fluide possible.




La Back room est donc en contact direct avec la Front room mais également personnellement avec chacun des audités (←→). Cela signifie qu'autant les audités que les personnes composant la Back room peuvent interagir via téléphone, mail, Teams, etc. A nouveau, ce canal de communication répond à plusieurs objectifs :

- Réponse aux potentielles questions des audités, informations sur le déroulé de l'audit.
- Transfert des requêtes faites par la Front room aux audités adéquats.
- Appel des audités pour que ces derniers soient prêts à aller en Front room : demande de passer d'abord par la Back room pour qu'ils aient les dernières informations concernant l'audit.

Enfin, les audités sont connectés par la Front room à l'auditeur (----->) directement depuis leur domicile s'ils sont en télétravail ou bien en salle d'audit s'ils sont sur site.

Pour résumer, voici les différents flux qui sont proposés dans cet exemple d'organisation d'audit à distance.

Tableau 10 : détails des différents flux sur un audit à distance

<b>Sur site</b> 	En Front room	PC connecté avec l'auditeur ( <b>Teams 1</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès à Teams uniquement</li> <li>- Possibilité de connexion avec une caméra pour les documents papier (cf partie 2.2.2.)</li> </ul>	Nécessite au moins 2 PC distincts  x 2
		PC connecté avec la Back room ( <b>Teams 2</b> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Responsable des audits gère la liaison avec le Back room</li> <li>- Prise de note sur le déroulé de l'audit</li> </ul>	
	En Back room	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connecté sur le <b>Teams 2</b></li> <li>- Connecté en <b>one to one</b> avec les audités qui en font la demande</li> </ul>	
<b>En télétravail</b> 	Connection de l'audité sur le <b>Teams 1</b> par le responsable des audits présent en Front room.		

## 2.2. Défis liés à la communication

Dans le cas d'un audit à distance, la communication qu'on pourrait dire classique et décrite dans la Partie 1 – 3.2.2. Comportement en audit sur site, se trouve considérablement perturbée. En effet, le fait de ne pas avoir de contact visuel pendant la majorité de l'audit complique la communication globale entre auditeur et audités. C'est tout particulièrement le cas pour la communication non verbale (Cf Figure 09 : développement des éléments de communication non verbale). Ici, à part la voix, les autres éléments de la communication non verbale tel que la posture, la gestuelle, le regard ou les expressions faciales ne pourront être aussi bien exploités qu'en présentiel. Malgré la caméra qu'il est recommandé d'allumer pour avoir un minimum de contact visuel, les possibilités d'échanges non verbaux sont limitées. D'une part parce que seul le visage est visible et d'autre part parce que des éléments seront partagés à l'écran pendant la plupart de l'audit, réduisant encore ce contact. Les conséquences de cette communication limitée peuvent être doubles :

- Si l'auditeur n'est pas une personne qui s'exprime beaucoup à l'oral, il peut être très difficile d'avoir une idée de son état d'esprit ou de ce qu'il pense du déroulé de l'audit.







J'ai par exemple fait cette expérience durant un audit à distance où l'auditeur communiquait très peu à l'oral. L'ambiance générale de l'audit est rapidement devenue assez pesante avec beaucoup de doutes du côté des audités car ne recevant aucune indication positive ou négative de la part de l'auditeur.

- C'est en effet un mode de communication qui peut être très déstabilisant pour les audités. Le fait de ne pas avoir de réponse non verbale visible peut être assez perturbant et peut amener l'audité à perdre complètement ses moyens.

C'est arrivé dans ce même audit à distance où un audité habitué à présenter son sujet n'a plus su quoi répondre et s'est retrouvé très mal à l'aise de parler à un écran avec un contact visuel aussi limité.

Ici aussi, les défis liés à la communication seront mieux relevés si l'audit est préparé en amont de manière rigoureuse. Plus les audités sont briefés avant l'audit sur les comportements à adopter et les documents à préparer, et plus l'audit aura des chances de se dérouler dans des conditions agréables pour chacun. Parmi les conseils à donner aux audités, en voici quelques exemples qui peuvent s'avérer utiles en plus de ceux habituellement donnés :

*Tableau 11 : conseils aux audités pour un audit à distance*

	Communiquer au maximum sur ce qui se passe en temps réel (recherche d'un document, demande d'une pause...)
	Définir son statut sur « ne pas déranger »
	Fermer tous les fichiers, onglets, applications, données personnelles qui ne sont pas en lien avec l'audit
	Limiter au maximum les bruits de fond (téléphone, notifications...)
	Suivre le déroulé de l'audit via la Back room et être prêt à intervenir quand demandé
	Préparer la documentation nécessaire avant d'arriver en Front room



### 3. Revue de la documentation

La revue de la documentation occupe également une place centrale dans le déroulement d'un audit qualité car c'est à cette occasion que seront revus les documents qualité principaux pour s'assurer de leur conformité. C'est donc une partie des preuves attendues et revues par l'auditeur dans son inspection du SMQ. Dans un audit à distance, la notion importante à appréhender ici est celle relative au moment du partage de documents à distance. Celui-ci peut se faire de manière synchrone donc en temps réel, ou de manière asynchrone c'est-à-dire en différé.

#### 3.1. Partage de documents de façon synchrone

Au moment de l'audit, lorsque l'auditeur connecté par webconférence demande à voir un document en particulier, deux cas de figure peuvent se présenter. Soit le document est numérisé et disponible directement via un ordinateur, soit le document n'est disponible qu'en format papier. En fonction du format du document, les options de partage sont différentes.

Dans le cas où le document est en **format papier**, il est toujours possible de scanner le document afin de le passer en format numérique. Cela peut être plus compliqué dans le cas par exemple d'un dossier de lot. En effet, les dossiers de lots sont souvent assez volumineux et scanner page après page peut s'avérer très coûteux en temps. Pour répondre à cette problématique, l'utilisation d'une caméra branchée à l'ordinateur en communication avec l'auditeur (**Teams 1**) peut être une solution.

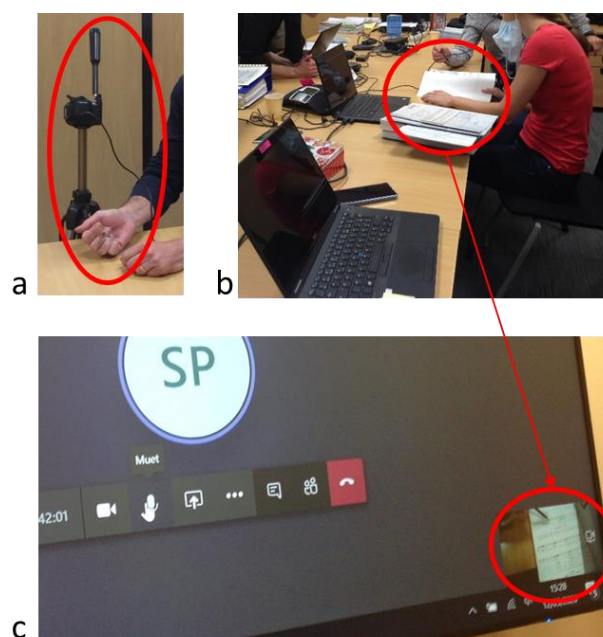


Figure 13 : utilisation d'une caméra pour montrer un document papier

Dans la figure 16, on voit donc sur l'image a un audité montrant un objet sous la caméra. Sur l'image b, un autre audité montre un document. Ce que voit l'auditeur est présenté sur l'image c où on distingue parfaitement les écritures. On comprend ici pourquoi le temps de préparation pré audit est particulièrement important. En effet, les réglages de la caméra – notamment pour s'assurer que la qualité d'image est assez bonne pour permettre à l'auditeur de lire le document – sont primordiaux.

Le partage de document est beaucoup plus simple lorsque celui-ci est disponible sous **format numérisé**. L'option de partage d'écran proposée par la plupart des logiciels de webconférence permet très simplement de montrer un document présent sur son PC. Certains de ces logiciels permettent même à la personne qui visualise le document à distance de « prendre le contrôle » de l'écran. Cela signifie qu'elle pourra se saisir de la souris pour pointer une zone en particulier du document par exemple. C'est une fonctionnalité qui facilite considérablement le dialogue. Attention toutefois à ne pas avoir d'autres documents ouverts sur son PC pour ne pas risquer de montrer des données ne voulant pas être partagées avec l'auditeur.

## 3.2. Partage de documents de façon asynchrone

Il peut être intéressant de considérer le **partage de documents à l'avance** avec l'auditeur. En effet, si l'auditeur établit une liste de documents qu'il est sûr de vouloir consulter – comme par exemple le manuel qualité ou des procédures spécifiques – cela sera plus pratique pour l'équipe auditée de préparer ses requêtes à l'avance. C'est notamment le cas si ces documents n'existent qu'en version papier. Le temps de les scanner pour les numériser sera du temps de moins d'attente en audit si cela est bien anticipé.

Le plus simple ensuite pour partager un nombre de documents pouvant être assez important et volumineux est d'utiliser les différentes options de stockage en ligne ou Cloud Computing comme One Drive par exemple. Ce mode de partage d'information est assez récent mais est déjà de plus en plus utilisé dans les entreprises. Il présente en effet de nombreux avantages tout en s'accompagnant de quelques inconvénients essentiellement liés à la sécurité du partage et l'assurance de confidentialité des données.

### 3.2.1. Définition du Cloud Computing

En pleine expansion dans l'ensemble du secteur entrepreneurial, le Cloud Computing se définit comme étant la nouvelle forme de stockage de données du 21<sup>ème</sup> siècle. L'U.S. National Institute of Standards and Technology (NIST) définit ainsi le Cloud Computing ou stockage en ligne comme suit : « *le Cloud Computing est un modèle permettant d'établir un accès à la*

demande en réseau vers un bassin partagé de ressources informatiques configurable. Ces ressources sont par exemple des réseaux, des serveurs, de l'espace de stockage, des applications et des services. » (32)

Ce concept de Cloud Computing s'oppose ainsi à la technologie de stockage local qui utilise des supports tel que le disque dur pour sauvegarder des données internes de l'entreprise. Dans ce cas-là les données sont enregistrées sur un support physiquement présent dans l'entreprise mais qui ne permet pas de partage à distance. A l'inverse le Cloud Computing sous-traite l'hébergement de données ou programmes sur des serveurs externes gérés par des personnes n'appartenant pas à l'entreprise. Cette technologie permet donc aux entreprises d'acheter des ressources informatiques sous la forme de service – de la même manière que l'on consomme de l'électricité par exemple – au lieu d'avoir à construire et entretenir des infrastructures informatiques en interne. (33)

Le Cloud Computing se divise en trois catégories de service définis ainsi par la NIST (32) :

Tableau 12 : définition de IaaS, PaaS et SaaS par la NIST

<b>Infrastructure as a Service – IaaS</b>	
<b>Définition</b>	Service fournissant le matériel pour les ressources de traitement, de stockage, de réseaux et d'informatiques permettant au consommateur de déployer et exécuter des logiciels. Le consommateur ne gère ni ne contrôle l'infrastructure cloud sous-jacente, mais a le contrôle des systèmes d'exploitation, du stockage et des applications déployées.
<b>Exemples</b>	Amazon Web Services (AWS), Google Compute Engine et Microsoft Azure...
<b>Platform as a Service – PaaS</b>	
<b>Définition</b>	Service permettant au consommateur de déployer sur l'infrastructure cloud des applications qu'il a acquises ou créées à l'aide de services et d'outils pris en charge par le fournisseur de PaaS. Le consommateur ne gère ni ne contrôle l'infrastructure cloud sous-jacente – réseau, serveurs, systèmes d'exploitation, stockage – mais a le contrôle des applications déployées et de leurs paramètres de configuration d'hébergement.
<b>Exemples</b>	AWS Elastic Beanstalk, Google App Engine...
<b>Software as a Service – SaaS</b>	
<b>Définition</b>	Service permettant au consommateur d'utiliser les applications du fournisseur fonctionnant sur une infrastructure cloud. Les applications sont accessibles à partir de diverses interfaces clients. Le consommateur ne gère ni ne contrôle l'infrastructure cloud sous-jacente – réseau, serveurs, systèmes d'exploitation, stockage – à l'exception des paramètres de configuration propres à l'utilisateur.
<b>Exemples</b>	Dropbox, Salesforce, Microsoft Outlook, Gmail, Office 365...

La différence majeure entre ces trois services se fait donc au niveau du degré de sous-traitance de gestion de l'infrastructure informatique et de ce fait, au niveau du contrôle que l'entreprise a sur les données qu'elle gère en Cloud Computing.

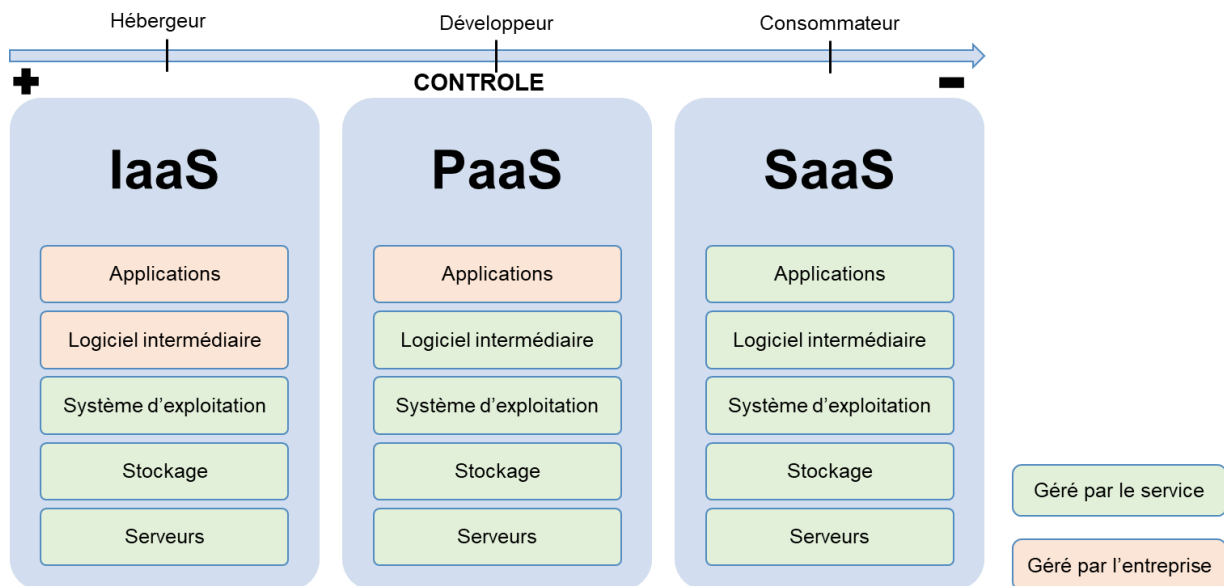


Figure 14 : niveau de contrôle selon IaaS, PaaS ou SaaS

Pour du partage de documents dans le cadre d'un audit à distance, le service utilisé est un service SaaS de type One Drive.

### 3.2.2. Avantages et inconvénients du Cloud Computing

#### Avantages du Cloud Computing :

Le premier avantage du Cloud Computing que l'on peut citer, est un avantage directement lié à l'utilisation que l'on en fait pour du travail en distanciel, son **aspect collaboratif**. En effet, du fait du stockage des données sur un serveur en ligne, leur accès est largement simplifié du moment que la personne est autorisée à se connecter au SaaS choisi, et permet :

- Aux personnes concernées de travailler en simultané sur un ou plusieurs projets.
- Une synchronisation automatique donc l'assurance que tout le monde travaille sur la dernière version du document.
- Une diminution du risque de perte de données ou documents du fait du stockage en ligne plutôt qu'un stockage local sur le disque dur d'un ordinateur par exemple.

Cela simplifie donc largement la préparation de l'audit puisque toute l'équipe peut travailler en parallèle sur la même plateforme et participer à la mise en ligne des documents demandés par l'auditeur.

De plus, il y a plusieurs possibilités pour **sécuriser** le partage d'information. D'une part, l'auditeur doit recevoir un lien spécifique pour pouvoir accéder au cloud. Ces accès peuvent ensuite être supprimés à la fin de l'audit, ce qui permet de limiter ces accès dans le temps. Et d'autre part, il est possible de définir le statut d'accès de l'auditeur comme un observateur. Cela signifie que celui-ci ne peut en aucun cas apporter de modifications au document partagé ni le télécharger. Dans ce cas de figure, il peut uniquement visualiser le document en ligne pour une durée limitée et déterminée par le propriétaire du document, ici l'audit.

Sur un aspect plus pratique, les avantages du cloud computing en tant que **service** sont multiples. L'ensemble du processus étant sous-traité, tout le travail associé à l'installation du SaaS et à sa maintenance / mise à jour est géré par la société fournisseuse du logiciel. Le service informatique interne de l'entreprise n'est donc pas concerné par ces problématiques. C'est un outil prêt à l'utilisation et qui ne demande quasiment aucune ressource en termes de capacité humaine (temps et expertise).

#### Inconvénients du Cloud Computing :

Tout d'abord, le fait même que le Cloud Computing soit accessible sous forme de service, implique une certaine **dépendance** de l'entreprise au fournisseur de service :

- En fonction du fournisseur choisi, les offres de service peuvent être différentes (espace de stockage disponible, chiffrement des données...). Il faut donc bien choisir son fournisseur en fonction des options qu'il propose, car en changer peut s'avérer compliqué à l'échelle d'une entreprise aux vues de la quantité de données émises.
- La capacité de stockage des données est limitée avec un coût proportionnel à la bande passante utilisée.
- Les serveurs étant délocalisés et sous la responsabilité du fournisseur de service, il existe un risque de crash de ces serveurs qui peut se traduire par une perte d'informations ainsi que par un accès temporairement bloqué.
- La qualité du service est dépendante de la connexion internet de l'entreprise autant sur les modalités d'accès au Cloud que sur sa rapidité d'utilisation.

Le deuxième inconvénient majeur du Cloud Computing se situe au niveau de la **sécurisation** du stockage des données et du maintien de leur **confidentialité**. Comme expliqué précédemment, les données sont stockées par le fournisseur donc hébergées sur des serveurs extérieurs à l'entreprise. La problématique est ici double :

- Sécurisation des locaux où les Data Centers sont situés : accès réglementés et conditions de stockage contrôlées pour prévenir le risque de perte de données.
- Confidentialité des données : assurance de la sécurité informatique et proposition d'un service de chiffrement des données (= protection des informations de l'utilisateur au cours du transfert entre le navigateur et le serveur).

Dans le cadre d'un audit qualité où l'audité peut être amené à devoir partager des données sensibles, la pertinence de l'utilisation du Cloud Computing peut alors poser question.

## 4. Enregistrement d'informations et de preuves

Pour reprendre la notion de temps abordée pour la revue de documentation, l'enregistrement d'informations et de preuves au moyen d'images vidéo fixes, vidéos ou enregistrements sonores est une manière asynchrone de présenter un aperçu de l'usine aux auditeurs. Ce sont donc des preuves qui reflètent la réalité à un moment défini dans le temps mais qui ne peuvent pas être considérées comme représentatif de l'usine en temps réel.

Deux exemples d'alternatives répondant à ce principe seront présentés dans la suite de cette thèse.

### 4.1. Images filmées du site

Cette solution consiste à filmer le site en identifiant les zones les plus importantes à montrer et les points clés des process intéressants à mettre en valeur. L'ajout de sous-titres sur la vidéo dans un second temps peut permettre d'identifier ce que l'auditeur voit sur son écran et clarifier ainsi la vidéo. Cette solution est celle qui paraît la moins compliquée d'un point de vue technologique avec pour seul objectif d'apporter un contenu visuel à l'audit.



Figure 15 : exemple d'images prises pour la réalisation d'une vidéo de l'usine BD-PDC

Pour un auditeur qui n'est jamais venu sur le site et qui n'est pas familier avec l'entreprise, dans le cadre d'un audit initial par exemple, cette solution permet d'apporter un support visuel non négligeable à l'audit. En effet la possibilité pour l'auditeur de saisir plus concrètement l'aspect et le fonctionnement du site qu'il audite est un réel plus. Cela permet de faciliter considérablement les conversations sur les différents sujets abordés au cours de l'audit, et tout particulièrement sur ceux concernant la production.

Il peut également être choisi de se concentrer sur une ligne de production ou un process en particulier. Cela permet de montrer avec plus de détails – via une simple vidéo – une partie de l'usine sur laquelle se porte l'intérêt de l'auditeur.



Les avantages principaux de cette option sont donc sa réalisation assez simple et rapide car ne nécessitant pas une technologie très compliquée, et son intérêt économique. En effet c'est une solution qui ne demande pas de frais trop importants à l'exécution.

## 4.2. Visite virtuelle du site

Cette alternative est également considérée comme asynchrone mais offre plus de possibilités qu'une simple vidéo. En effet, l'objectif ici est d'utiliser une caméra 3D afin de scanner en trois dimensions l'intégralité d'une zone. Une fois positionnée dans l'usine, la caméra 3D pivote sur 360° pour enregistrer l'intégralité de la zone qui l'entoure. En déplaçant cette caméra (a) tous les 1 à 2 mètres en fonction du degré de détail attendu, les informations prises par la caméra à chaque point d'ancrage (b) permettent de recroiser les données. Le résultat final est donc une représentation 3D de la zone scannée (c). Plus le nombre de points d'ancrage sur une même zone est élevé et plus l'image ainsi que le niveau de détails disponible par zoom rendront un résultat final de qualité.

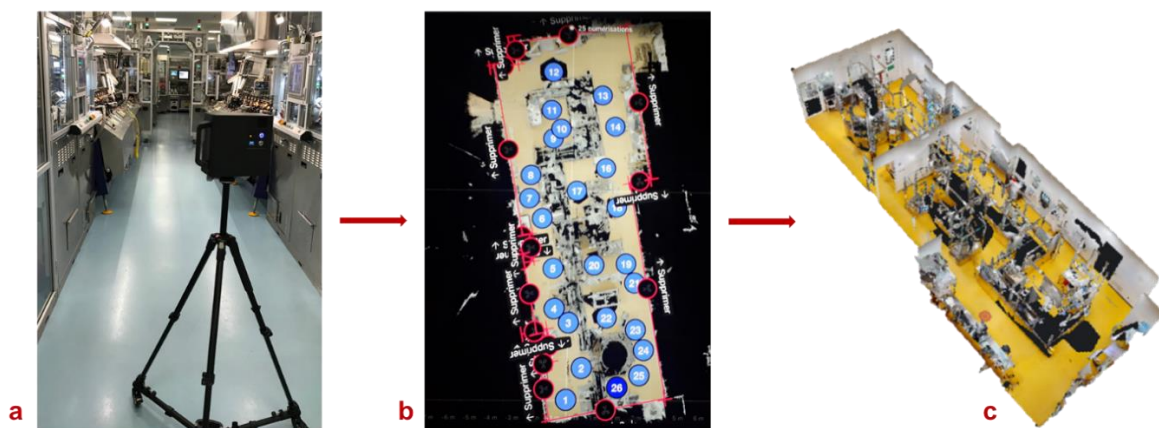


Figure 16 : exemple de scan réalisé par caméra 3D à l'usine de BD-PDC

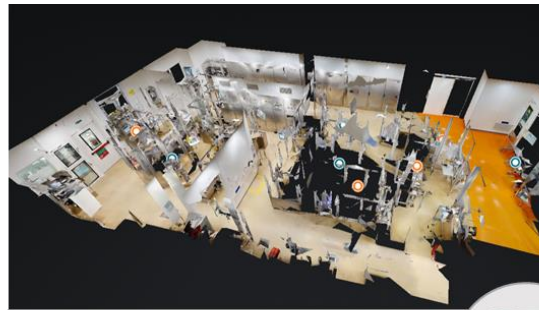
Les visites virtuelles permettent donc de proposer une expérience proche de la réalité, l'auditeur étant capable de se déplacer dans une zone en trois dimensions via une plateforme en ligne sur laquelle sont stockés les scans. C'est là un réel avantage puisque l'aspect immersif offert par la 3D permet de percevoir avec beaucoup plus de précision et de réalisme le site audité. En outre, le fait que cela soit stocké en ligne permet l'accès aux scans n'importe où pourvu que la personne soit habilitée.

De plus, dans l'exemple de plateforme pris ici pour illustrer cette solution, plusieurs modalités d'utilisation sont disponibles. Celles-ci facilitent la prise en main de l'outil et permettent son exploitation optimale dans le cadre d'un audit

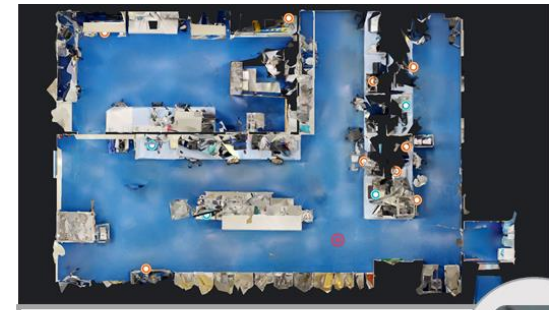




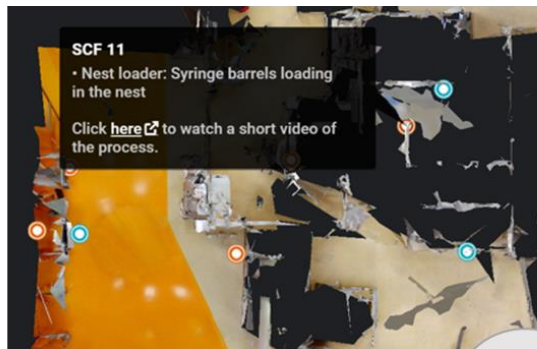
Vue de l'intérieur de la zone



Vue d'en haut de la zone (1)



Vue d'en haut de la zone (2)



Ajout de points d'intérêt



Liaison des points d'intérêt

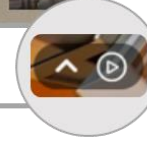


Figure 17 : présentation des modalités disponibles sur la plateforme choisie par BD

Les trois premières modalités présentées dans la figure 19 sont les **différents angles de vue** proposés par cet outil. En cliquant sur le bouton correspondant, il est possible de basculer d'un mode à un autre ce qui rend la visite virtuelle flexible et dynamique. En effet, chaque mode a des avantages complémentaires qui facilitent le déroulement de la visite :

- Vue de l'intérieur de la zone : circulation point par point dans un environnement représentatif de la réalité.
- Vue d'en haut de la zone : aperçu global de la zone scannée et de l'ensemble des points d'intérêt. Permet d'aller directement à un endroit précis de son choix.

Ensuite, **l'intégration de points d'intérêt** (PI) dans les scans permet d'enrichir considérablement le contenu de la visite virtuelle. Que ce soit par du texte (étiquette bleue) ou par photo et clips vidéo (étiquette orange), les équipements et étapes des process peuvent être ainsi identifiés et expliqués directement sur le scan.

Enfin, **l'organisation de ces PI** apporte une cohérence supplémentaire à la visite virtuelle. En effet, il est possible de mettre en place une frise en bas de l'écran avec tous les PI identifiés dans le scan. L'utilisation de cette frise comprend de nombreux avantages :

- Définition d'un ordre d'apparition : facilite l'explication d'un process en allant étape par étape. Chaque point d'intérêt illustrant une étape, cela donne un bon aperçu du déroulement réel du process.
- Choix direct d'un PI en particulier : dans le cas où un élément précis est demandé, il suffit de cliquer sur le cadre correspondant au PI dans la frise pour arriver directement dessus. Cela évite d'avoir à circuler dans le scan et limite ainsi les risques d'erreur de manipulation tout en fluidifiant la visite.
- Contrôle de la visite : en suivant l'ordre de la frise et en s'en tenant donc aux PI identifiés, on sait exactement ce qui est montré à l'auditeur. Cela permet de limiter les angles de vue et apporte une sécurité supplémentaire sur le choix des éléments présentés au cours de la visite.

Par rapport à la solution présentée juste avant, celle-ci va un cran au-dessus dans le niveau de détails qu'elle propose. C'est également une solution beaucoup plus personnalisée car chaque zone de l'usine de production peut être scannée et présentée à l'auditeur avec le réalisme offert par la 3D. Cela permet donc d'entrer beaucoup plus dans les détails avec une plus grande spécificité dans la réponse aux demandes de l'auditeur. L'inconvénient cependant par rapport à la solution présentée dans la partie 4.1. Images filmées du site, est que cela

demande ici un investissement largement supérieur. En effet, la location ou l'achat d'une caméra 3D ainsi que le travail de post-production qui suit la réalisation des scans représentent une dépense assez conséquente autant de temps que d'argent.

### 4.3. Défis partagés par ces deux alternatives

Bien qu'assez différentes dans l'offre qu'elles proposent, ces deux solutions basées sur le même principe général ont plusieurs défis en commun.

#### 4.3.1. Défis liés au partage du contenu de ces preuves d'audit

Tout d'abord, la question du **droit à l'image** se pose. En effet, des images contenant des personnes peuvent avoir été enregistrées dans le film proposé dans la première option ou dans le scan 3D de la deuxième. Bien que ces présences soient limitées au maximum (visages floutés, sélection des images) il peut en rester quelques-unes. Il faut alors s'assurer que les accords de ces personnes aient été collectés avant de partager tout contenu à des tierces personnes.

Il y a ensuite des **considérations légales** à prendre en compte. Le fait d'être à distance de l'auditeur ne permet pas de contrôler aussi bien que sur site les notions de confidentialité et d'appartenance des informations partagées. Par exemple, les bonnes pratiques d'audit précisent qu'aucune copie des documents présentés en audit ne peut être réalisée. Il est tout de fois beaucoup plus difficile voire impossible de vérifier que cette bonne pratique soit respectée lorsque l'auditeur est à distance. Le risque est ici que des informations supposées être gardées en interne échappent au contrôle des audités. Voici donc quelques exemples de directives pouvant être mises en place pour limiter ce risque :

- Sélection des images présentées dans les deux types de supports mis à disposition.
- Accord de confidentialité ou de non-divulgence devant être signé par l'auditeur avant que l'audit ait lieu.
- Engagement écrit de l'auditeur de respect de la politique interne mise en place sur ce sujet, interdiction de captures d'écran et d'enregistrement de la session.
- Supports vidéo partagés pendant l'audit uniquement par webconférence et restant sous le contrôle du responsable des audits.
- Aucun support vidéo ne peut être envoyé avant ou après l'audit.

- Présence d'une mention sur tout support vidéo pour supporter toute potentielle réclamation sur ce sujet.

Exemple de mention : « X proprietary and confidential – All rights reserved – Unauthorized recording or other reproduction is prohibited » avec X pour le nom de l'entreprise.

Cependant malgré toutes les précautions que l'on peut prendre, ce ne sont que des engagements écrits qui sont entièrement dépendants de l'intégrité de l'auditeur. A ce jour, il n'est pas possible de mettre en place de réel moyen technologique pour contrôler ce risque. Ils assurent néanmoins une couverture légale qui prendra tout son intérêt en cas de litige et de non-respect de ces engagements.

#### 4.3.2. Défis liés au partage asynchrone de ces preuves d'audit

L'**obsolescence** de chacune de ces deux options est un risque qu'il ne faut pas négliger. En effet, le fait même que cela soit des représentations du site de l'usine à un instant t signifie que les images qu'elles proposent peuvent ne plus refléter la réalité du terrain. Il suffit qu'il y ait des changements dans l'usine, autant sur les pratiques que sur le matériel utilisé, pour que les supports vidéo ne puissent plus être montrés. Néanmoins les changements importants dans la vie d'une usine sont souvent assez longs à mettre en place et peuvent être facilement anticipés. Il est donc conseillé de mettre à jour régulièrement ces supports afin de ne pas se retrouver avec des images inutilisables. De plus, il est nécessaire de préciser sur les vidéos elles-mêmes pendant quelle période elles ont été filmées pour s'assurer qu'il n'y aura pas de confusion à ce sujet avec l'auditeur.

Exemple de mention : « The images were shot between 20xx and 20xx and do not necessarily reflect the plant today ».

Enfin, le dernier défi présenté ici est également le plus critique car il remet en cause la **légitimité** des solutions présentées ci-dessus. En effet, l'impartialité et l'honnêteté des images présentées peuvent être contestées par l'auditeur puisqu'elles sont enregistrées. Celui-ci peut donc avancer l'argument selon lequel les séquences vidéo ont été sélectionnées ou bien même mises en scène spécifiquement pour la réalisation du film. Cela ne reflète donc pas l'exacte réalité. La nature même d'un audit étant de vérifier la conformité des pratiques et le respect des référentiels réglementaires, ces solutions peuvent être considérées comme insuffisantes voir non recevables dans le cadre d'un audit qualité. Selon le niveau d'exigence de l'auditeur, la nature et l'enjeu de l'audit, il peut être choisi de proposer l'une de ces solutions en complément d'autres alternatives à une venue de l'auditeur sur site.

## 5. Accès visuel / audio

A l'inverse des alternatives asynchrones détaillées dans la partie précédente, celles présentées ci-dessous ont l'avantage de montrer des images de l'usine en direct. C'est-à-dire que ce qui apparaît à l'écran de l'auditeur est une vision de l'usine à distance mais en temps réel. Ce sont donc des solutions qui apportent un certain nombre de réponse à plusieurs points faibles identifiés dans les solutions précédentes. Cependant de nouvelles problématiques émergent également, propres à cet aspect « live ». Deux exemples de technologies d'approche différente seront présentés dans cette partie.

### 5.1. Système de caméras fixes

Ce système est basé sur l'installation d'une série de caméras dans l'enceinte de l'usine. En fonction de leur emplacement, les images transmises par les caméras peuvent servir plusieurs objectifs :

- Plan large de l'usine pour avoir une vision d'ensemble de tel ou tel atelier.
- Plan serré sur une ligne de production pour avoir un aperçu plus précis.

Bien positionné, ce réseau de caméras peut permettre l'observation d'une surface assez étendue de l'usine en croisant les points de vue des différentes caméras. En effet, les caméras étant reliées à un écran de contrôle, la personne en charge peut manuellement adapter l'angle de vue de ces caméras. En faisant pivoter la caméra ou zoomer sur un détail spécifique – vérification des dossiers de lots sur une ligne de production par exemple – ces caméras permettent d'offrir un aperçu fidèle de la réalité de l'usine à l'auditeur situé hors du site.

L'objectif ici est de partager l'écran de contrôle avec l'auditeur afin qu'il puisse prendre connaissance de l'usine et effectuer ainsi son audit. Ce dernier est donc strictement limité à un rôle d'observateur. C'est-à-dire qu'il ne pourra pas de sa propre initiative se déplacer dans l'usine via les différents écrans associés aux caméras. Il devra obligatoirement passer par son interlocuteur aux commandes qui fait partie de l'équipe auditée.

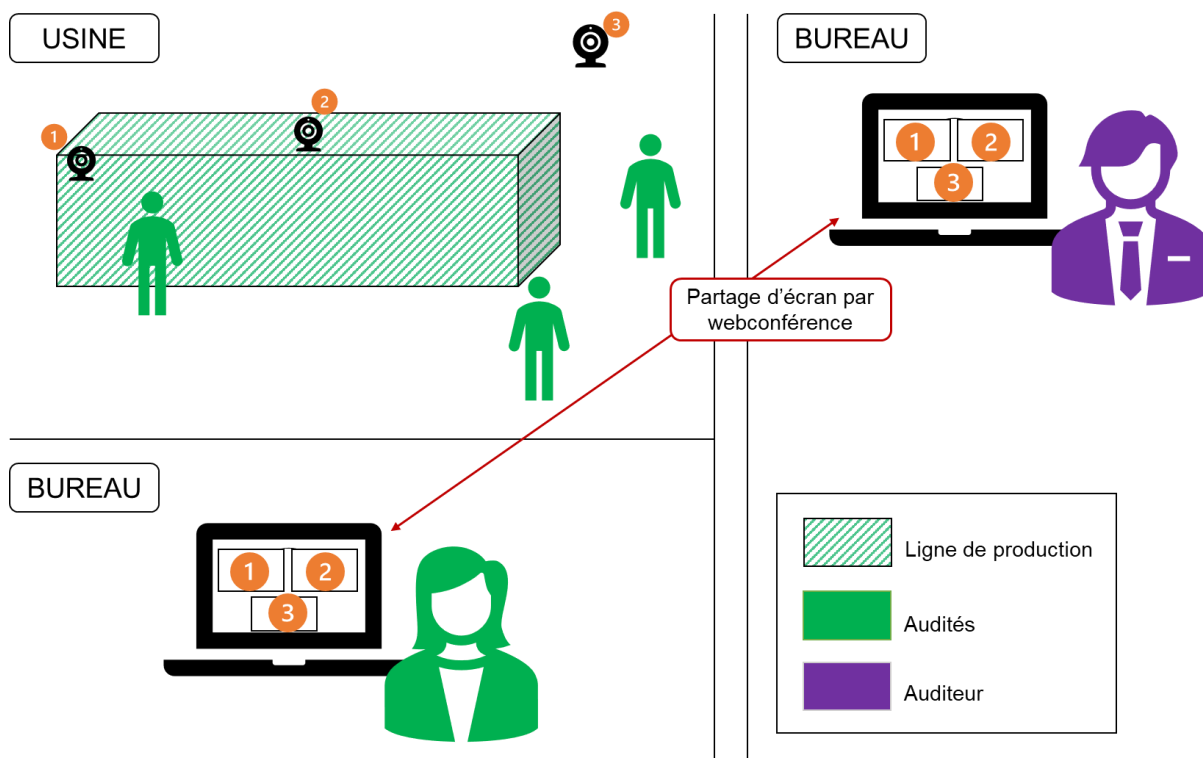


Figure 18 : schéma du fonctionnement du système de caméras fixes

Ici, contrairement aux solutions détaillées dans la partie précédente, il n'y a pas d'enregistrement d'images. Cela signifie que le droit à l'image ne s'applique pas. Il faut cependant être très vigilant sur la communication du sujet aux équipes. En effet, le fait d'être filmé dans son travail peut donner lieu à des réactions assez méfiantes voir hostiles de la part des collaborateurs concernés. Pour que ce système puisse être utilisé au mieux, l'engagement des équipes est fondamental d'où l'importance de la communication et du dialogue autour de ce projet. Ainsi il est par exemple utile de préciser que les caméras ne seront allumées qu'en cas d'audits, pour lesquels les équipes seront prévenues à l'avance.

On se heurte cependant au même problème que précédemment concernant les considérations légales quant au partage d'information. En effet dès que l'on utilise le partage d'écran, il est difficile – d'un point de vue technologique du moins – de vérifier qu'aucun enregistrement ou capture d'écran n'est fait. Les seules assurances possibles sont les engagements écrits que doivent prendre les auditeurs déjà cités précédemment :

- Accord de confidentialité ou de non-divulgence devant être signé par le client avant que l'audit ait lieu.
- Engagement écrit de l'auditeur de respect de la politique interne mise en place sur ce sujet, interdiction de captures d'écran et d'enregistrement de la session.

La différence majeure ici est que le contrôle des images montrées à l'auditeur est considérablement diminué puisque c'est une démonstration de l'usine en temps réel. Il n'y a donc pas la possibilité de sélectionner les images et de vérifier préalablement à l'audit qu'aucune donnée sensible n'est potentiellement visible. Ce qui apparaît à l'écran est beaucoup moins prévisible et nécessite donc un temps de préparation en amont de l'audit assez conséquent. Ce temps de préparation est cependant censé être comparable à celui prévu lors d'un audit sur site puisque rien de plus n'est montré lors de l'audit à distance.

Cet aspect de visite en temps réel fait également la force de cette solution. En effet cela se rapproche de plus en plus d'un audit sur site standard où l'auditeur a la possibilité de circuler dans l'usine. Sa liberté de mouvement est cependant amoindrie puisque dépendante d'une part du positionnement des caméras et d'autre part de la volonté du responsable des audits. C'est à ce dernier que revient le choix des zones qu'il montre à l'auditeur. Cette décision de laisser les commandes des caméras à une personne interne de l'entreprise auditée permet de garder un certain contrôle de ce qui est montré à l'auditeur. C'est donc une garantie supplémentaire qui permet d'éviter les dérives, comme par exemple montrer des détails qui n'auraient pas été observables en audit sur site.

Cette limitation de liberté ainsi que l'aspect purement observatoire de la solution présentée ici – aucun dialogue n'est possible avec des personnes présentes dans l'usine au moment de la visite par exemple – n'en fait pas une alternative totalement équivalente à un audit sur site.

## 5.2. Système de caméra mobile

### 5.2.1. Présentation du système

La différence majeure avec le système présenté précédemment est que l'accès visuel à l'usine se fait ici par caméra mobile. Une personne de l'entreprise auditée va donc se déplacer au sein même de l'usine avec un appareil connecté avec l'auditeur pour lui permettre de visualiser les lieux qu'il souhaite auditer. De plus, il existe aujourd'hui un certain nombre d'application qui permettent à l'auditeur d'interagir avec les audités par différents modes de communication autant audio que visuel. Ci-dessous un exemple de système pouvant être mis en place et utilisant ces technologies.



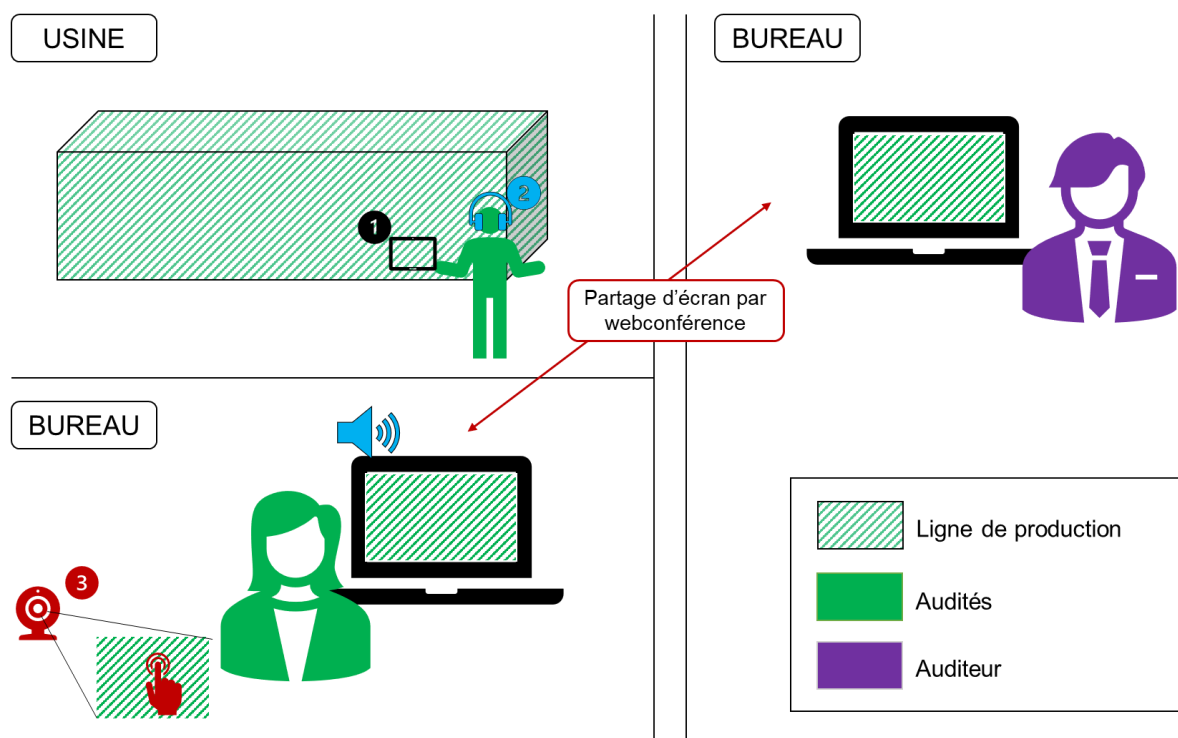


Figure 19 : schéma du fonctionnement du système de caméras mobiles

**1** Dans cette alternative, l'audité se déplace donc dans l'usine avec un appareil qui filme son environnement. Cet appareil peut être une tablette ou un téléphone selon les préférences de l'audité (taille de l'écran, confort d'utilisation, prise en main...). Via l'application installée ensuite sur l'appareil choisi, il est possible de se connecter à l'ordinateur de l'audité resté en salle. Celui-ci est connecté en parallèle avec l'auditeur et peut partager son écran pour que l'auditeur ait accès à l'usine par la vidéo. Ainsi, l'auditeur suit les déplacements en live de l'audité et a un aperçu représentatif de la zone qu'il souhaite auditer.

**2** Ce système permet également d'avoir un accès audio à l'usine. En effet, le fait d'avoir une personne qui se déplace dans l'usine avec un appareil connecté permet un certain degré d'interaction entre l'usine et les bureaux. De plus, autant la tablette que le téléphone a l'avantage de donner accès à deux angles de vue :

- Mode standard : visualisation directe de ce que voit l'audité dans l'usine
- Mode face à face : visualisation de l'audité qui porte l'appareil

Ainsi, la possibilité de communiquer avec la personne qui se déplace dans l'usine permet d'une part de lui donner des instructions en live par rapport aux besoins et demandes de



l'auditeur. Et permet d'autre part de communiquer avec les audités présents dans l'usine par un échange de questions – réponses ici aussi en live. Ces échanges se font certes de façon moins directe que lors d'un audit sur site du fait du nombre accru d'intermédiaires. Néanmoins en utilisant différents appareils, il est possible de fluidifier ces échanges. Par exemple, le port d'un casque antibruit et avec microphone de l'audité dans l'usine lui permet de mieux entendre les questions et d'y répondre de manière intelligible. De même en salle d'audit, l'utilisation d'une enceinte connectée à l'ordinateur augmente de façon significative la qualité du son. L'auditeur connecté en simultané par Webconférence est alors beaucoup plus à même d'entendre et comprendre les échanges effectués en salle d'audit.

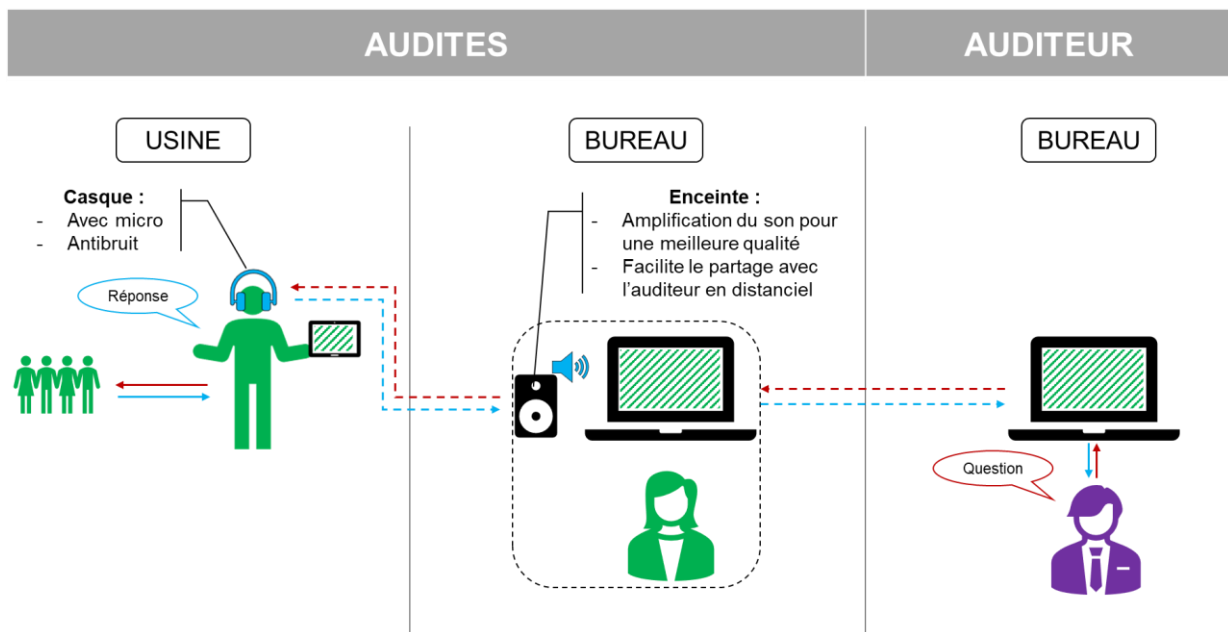


Figure 20 : illustration des flux de communications lors d'un audit à distance

**3** Enfin, un avantage non négligeable de cette alternative est son aspect interactif. En effet, il existe aujourd'hui des applications qui utilisent la réalité augmentée pour faciliter les communications à distance. Le concept utilisé par ce type d'application est le suivant :

- 1) Application installée sur le téléphone / tablette qui filme l'usine et sur l'ordinateur en salle d'audit.
- 2) En salle d'audit : besoin d'une caméra connectée à l'ordinateur et dirigée sur une surface blanche et lisse.
- 3) Superposition des images captées par la caméra sur les images prises par le téléphone / tablette dans l'usine.

- 4) Superposition visible sur l'ordinateur en salle d'audit (donc de fait sur l'ordinateur de l'auditeur en partage d'écran) et sur le téléphone / tablette dans l'usine.

Le résultat de cette superposition est que l'audité en salle est capable – en suivant les instructions de l'auditeur – d'entourer ou de montrer un point spécifique directement sur l'image que renvoie l'audité dans l'usine qui peut donc s'ajuster en temps réel.



Figure 21 : illustration de l'utilisation de la réalité augmentée dans du conseil à distance (34)

Il est intéressant de noter que l'intérêt de ce genre d'application est décuplé en cas d'audit hybride (Cf tableau 07). En effet, cela permet à l'auditeur en salle d'être en contact direct avec l'audité dans l'usine en lui montrant exactement ce qu'il a besoin de voir. Le dialogue est alors considérablement simplifié. Dans le cadre d'un audit à distance, le fait que l'audité dans l'usine soit connecté à un audité en salle qui partage ensuite son écran avec l'auditeur ajoute un maillon dans la chaîne de communication. Cela reste dans tous les cas un outil très intéressant qui permet de clarifier les échanges audités – auditeur.

Les technologies présentées dans cet exemple sont des outils assez basiques et faciles d'utilisation. Cependant, il est possible d'utiliser d'autres équipements qui suivent le même schéma d'installation. Parmi ces derniers, on peut citer par exemple les lunettes de réalité

augmentée ou les drones qui permettent également de transmettre des images en direct depuis l'usine jusqu'à l'auditeur en distanciel.

### 5.2.2. Défis et enjeux liés à cette alternative

#### Défis techniques :

Tout d'abord, un critère essentiel au bon fonctionnement de ce système est la **couverture Wifi** de l'usine. La connexion entre l'appareil qui filme dans l'usine et l'ordinateur en salle d'audit doit pouvoir se faire sans coupure car cela impacte directement la qualité des échanges entre audité et auditeur. Par exemple, en cas de décalage entre le son et l'image ou de perte de contact avec l'audité dans l'usine, la visite d'usine peut s'avérer très laborieuse et cette alternative perd alors complètement de son intérêt. En cas de mauvaise couverture Wifi de l'usine, la 4G peut être une autre solution si celle-ci est recevable dans les zones de l'usine à auditer.

Une autre problématique technique à prendre en compte est la **batterie de l'appareil** qui filme dans l'usine. En effet, la visite pouvant durer plus ou moins longtemps, il vaut donc mieux prévoir un appareil dont la batterie tienne quelques heures sans avoir besoin de le recharger.

#### Défis logistiques :

Déjà abordé dans l'alternative utilisant les caméras fixes, ces solutions de remplacement d'un déplacement sur site par des visites caméra en direct demandent une **préparation importante** de la zone à auditer. En effet, il est intéressant de noter que l'utilisation de caméra pour avoir un aperçu visuel de l'usine apporte un point de vue différent de celui habituellement obtenu en présentiel. L'auditeur aura parfois plus tendance à s'attarder sur des détails car il n'a pas la même vue d'ensemble ni le même ressenti que lorsqu'il est lui-même dans l'usine. De même la possibilité de demander à revenir en arrière ou faire un focus sur un élément en particulier renforce le besoin d'un pré-tour d'usine pour s'assurer qu'il n'y aura pas d'imprévu pendant la visite par caméra.

Parmi les problématiques logistiques identifiées ici, il est également important de s'intéresser aux **salles blanches**. En effet, dans le cas où l'auditeur demande à auditer ce type de zone, plusieurs caractéristiques sont à prendre en compte. Par exemple le temps d'habillage de l'audité qui entre en salle blanche, ou la procédure pour faire entrer le matériel d'audit (tablette

/ téléphone et casque). Ce sont des aspects de cette alternative à anticiper pour pouvoir présenter une analyse de risques complète et robuste à l'auditeur s'il la demande.

Enfin, un dernier aspect à appréhender est celui de la **formation du personnel**. Rappelons que dans les conditions de faisabilité (Cf partie 1.2. Conditions de faisabilité), un des critères est la compétence des personnes impliquées dans l'audit sur l'utilisation et la compréhension des TIC. Il est donc impératif que les audités qui utilisent le matériel d'audit en usine soient formés et maîtrisent la technologie utilisée dans ce cadre d'audit en distanciel. En complément de la préparation de l'audit par un pré-tour d'usine, il est donc recommandé de faire plusieurs essais antérieurs à l'audit pour vérifier que le matériel fonctionne bien et qu'il n'y a pas de difficultés dans son utilisation.

#### Défis liés aux considérations légales :

Tout d'abord, comme pour les autres alternatives où l'écran est partagé, les notions de **confidentialité** et de propriété des données montrées dans le cadre de l'audit doivent être explicitées dans l'accord de confidentialité ou de non-divulgateion signé par le client avant l'audit. Il est conseillé de faire apparaître les mentions qui interdisent les captures d'écrans ou d'autres moyens d'enregistrement dans cet accord pour s'assurer que les bonnes pratiques d'audit seront respectées.

Comme pour l'alternative précédente qui utilise des caméras fixes, les images présentées à l'auditeur sont des images « live » et ne sont donc pas enregistrées. Cela signifie que le droit à l'image des employés qui seront filmés dans le cadre de l'audit n'est pas requis. Mais à nouveau, pour des questions de **respect des conditions de travail** de ces personnes, il est impératif de les prévenir et de s'assurer qu'il n'y ait pas d'incompréhension sur l'utilisation de ces images ni de refus à se faire filmer.

## 6. Solution SaaS dans le cadre des audits à distance

Comme expliqué dans la partie 3.2.1. Définition du Cloud Computing, un SaaS pour Software as a Service est un service permettant au consommateur d'utiliser les applications du fournisseur fonctionnant sur une infrastructure Cloud. Dans le cadre d'un audit à distance, au-delà d'un SaaS utilisé pour le stockage et le partage d'information il y a des avantages certains à choisir un SaaS pour effectuer ces audits.

En effet, un logiciel d'audit offre la possibilité d'**automatiser les processus** de préparation et d'exécution des audits ainsi que la **centralisation des informations** sur une même plateforme. Avec l'interconnexion des différents services et outils, on peut de plus éviter le dédoublement d'information et encourager le travail collaboratif. Cette solution représente un gain de temps énorme puisqu'une fois fait l'effort de digitalisation des process de l'entreprise, l'intégralité de ces données est disponible pour toute nouvelle demande, et sans aucun délai.

De plus en plus de logiciels d'audit se développent avec une offre de service qui **simplifie** de manière significative tout le processus d'audit. Parmi ces outils, on trouve notamment (35) :

- Des formulaires préprogrammés à remplir en direct : permet d'être exhaustif dans l'évaluation des process sans rien oublier.
- Des outils vidéo donnant une visibilité de l'usine via la personne sur site : les commentaires fait par l'auditeur sont directement enregistrés dans le rapport.
- Un accès simple et immédiat aux données de l'entreprise.
- L'enregistrement direct du rapport d'audit à la fin de l'audit.
- La notification instantanée des actions aux différents audités concernés.
- La validation du rapport par signature électronique.
- La centralisation des actions correctives proposées avec un espace prévu pour le chargement des preuves de la mise en place de ces actions.
- Un historique des rapports d'audit, archivés et accessibles depuis la même plateforme.
- ...

Il est intéressant de comparer les différentes modalités proposées par les nombreux logiciels à présent disponibles sur le marché. En effet, en fonction des besoins de l'entreprise la définition du cahier des charges est une étape décisive afin de faire le choix du logiciel le plus approprié. Rappelons de plus qu'étant un service, l'utilisateur a un contrôle des plus limités sur ce logiciel une fois obtenu. Une des caractéristiques centrales d'un SaaS d'audit à

distance, et partagée par la majorité de ces logiciels, est la simplicité de leur utilisation du fait de la centralisation des données et de leur accès quasiment immédiat.

Cependant, on fait face ici aux mêmes problématiques que pour le Cloud Computing pour ce qui est de la **dépendance au fournisseur** du logiciel et de l'assurance de la confidentialité des données. La réflexion peut même être poussée plus loin quand on aborde la question de l'**appartenance de ces données**. A partir du moment où des données sont téléchargées sur le logiciel, et encore plus si ces données sont directement créées en ligne, on peut s'interroger sur la personne propriétaire : l'entreprise émettrice ou celle qui fournit le SaaS. Il est donc très important de s'assurer que cet aspect soit couvert dans le cahier des charges afin d'éviter tout risque de fuite d'informations, et particulièrement dans le cas où des données sensibles seraient partagées au cours de l'audit. Les clauses contractuelles doivent définir de façon claire les rôles et responsabilités de chacun, autant du client que du fournisseur de solutions SaaS. Il est également important de prendre en compte le fait que la législation n'est pas la même dans tous les pays. La localisation des serveurs est donc un point supplémentaire sur lequel il faut être vigilant.

Un dernier aspect à évoquer ici est celui de la **validation du système informatisé (SI)**. En effet, la validation de tout SI utilisé dans le cadre de la gestion de la qualité est une exigence réglementaire retrouvée dans les textes suivants :

- Annexe 11 des Bonnes Pratiques de Fabrication
- 21 CFR Part 11 de la FDA

Les BPF définissent un système informatisé comme un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. (12)

Les SaaS doivent donc être validés au même titre que tout SI utilisé dans l'entreprise et ne fonctionnant pas en Cloud Computing. La difficulté est alors de définir les responsabilités de chacun – utilisateur et fournisseur du service – afin d'être sûr que le SaaS choisi soit conforme. L'utilisation des SaaS étant de plus en plus fréquente dans le monde de l'industrie en général et notamment dans les industries pharmaceutiques, cette notion est abordée dans le paragraphe 3 de l'annexe 11 des BPF : 3. Fournisseurs et prestataires de service. Il y est précisé « qu'un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers [...] Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie ». (12)

Aujourd'hui, la plupart des industries pharmaceutiques se servent du GAMP 5 (dernière version à ce jour du GAMP, datant de 2018) pour mettre en conformité leurs systèmes informatisés. Le GAMP pour Good Automated Manufacturing Practices n'est pas un texte réglementaire mais s'appuie sur les deux textes cités ci-dessus. Il se présente comme un guide décrivant une série de procédures et de principes pour répondre de la manière la plus efficace possible aux exigences de conformité réglementaire. Avec les évolutions technologiques et informatiques impliquant la multiplication des SaaS, le GAMP 5 reste un outil de choix pour garantir la conformité de ses SI. En effet, sa structure permet de communiquer de manière efficace avec les fournisseurs et permet d'assurer la même mise en adéquation des systèmes qualité du fournisseur et de l'utilisateur. L'identification des responsabilités permet également d'éclaircir les enjeux pour chacun de ces acteurs afin d'aboutir à la validation du SaaS. (36)

---

## Conclusion

---



Les solutions apportées par les audits en distanciel sont considérées par de plus en plus d'industries pharmaceutiques pour les avantages évidents qu'elles présentent en termes tout particulièrement de logistique. En effet, avant même la crise sanitaire de la COVID-19, c'est une solution qu'on utilisait déjà dans certaines situations. Un audit uniquement documentaire par exemple se prête bien au distanciel. De même, la visite d'une zone à accès restreint ou d'une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est bien plus facilement réalisable en distanciel. Cela permet de diminuer d'une part les déplacements des auditeurs et d'autre part les contraintes d'organisation en général (habillage pour rentrer en ZAC, limitation du nombre de personnes pouvant entrer, risque de contamination...). Cependant, la COVID-19 a apporté des contraintes supplémentaires qui ont considérablement compliqué la situation et les pratiques de l'audit en distanciel :

- Aucune possibilité de déplacement des auditeurs à l'international
- Limitation du nombre de personnes autorisées sur site
- Obligation de télétravail pour les personnes non indispensables à la production
- Respect des consignes sanitaires (distanciation, nombre limité de personnes dans une même salle)
- ...

Mais comme expliqué dans cette thèse, les audits qualité sont une exigence réglementaire dont le circuit des produits de santé ne peut se passer. Autant pour les dispositifs médicaux que pour les médicaments, le SMQ de chaque industrie pharmaceutique doit être audité de manière régulière pour assurer la qualité des produits sur le marché et ainsi la sécurité des patients.

Face à la soudaineté de la crise et des mesures prises en réaction, tout le fonctionnement habituel de l'industrie pharmaceutique et notamment le système des audits qualité a dû s'adapter. C'est donc plutôt dans une situation de gestion de crise avec un besoin de réponses immédiates que les entreprises et autorités réglementaires ont proposé des solutions alternatives. Ainsi, les textes réglementaires apparus durant la crise et facilitant le processus d'audit peuvent n'être effectifs que le temps de la pandémie. De plus, parmi les alternatives présentées dans la partie 2 de cette thèse, en fonction des contraintes de temps et de moyens, certaines peuvent ne pas être considérées comme totalement équivalentes à un audit sur site en termes d'exigences réglementaires. On peut donc se demander quelles sont les perspectives de ces alternatives dans l'après-COVID.

Tout d'abord, il semble difficile de revenir à un fonctionnement identique avec uniquement du présentiel au vu de tout le travail qui a été effectué durant cette crise sanitaire, et de la réussite de ces alternatives en distanciel. Les progrès réalisés sur les dernières années dans les domaines de l'informatique, avec notamment l'utilisation grandissante des nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication ou TIC et du Cloud Computing, ont largement contribué aux résultats obtenus dans cette évolution vers la digitalisation des process d'audit qualité. En effet, le digital est un secteur d'investissement pour beaucoup de grands groupes pharmaceutiques et un thème de plus en plus récurrent dans les audits qualité avec l'émergence de nouvelles problématiques liées à la Data Integrity. Mais l'urgence de la situation causée par la COVID-19 a accéléré ce mouvement de digitalisation en priorisant les projets reliés à cette thématique. La mise en lumière de ces alternatives durant ce temps de crise a donc permis la reconnaissance des atouts évidents qu'elles proposent. L'avantage premier étant l'économie des déplacements qui représente un gain considérable de ressources en temps, énergie et financements.

Cependant, il reste encore de nombreuses difficultés et de nouveaux défis à prendre en compte pour permettre à ces alternatives de répondre au mieux aux exigences réglementaires. On peut globalement identifier un certain nombre de difficultés communes aux alternatives présentées dans la partie 2 de cette thèse et résumées ci-dessous :

- Difficultés logistiques et d'organisation : dépendance de la qualité de la connexion, du matériel utilisé, de la maîtrise des outils par les utilisateurs, etc.
- Investissements financiers : matériel, formation, maintenance et mise à jour de l'alternative
- Sécurité et protection des données, assurance du maintien de leur confidentialité
- Véracité et qualité des preuves objectives recueillies : présentation des preuves en temps réel ou enregistrées, risque de visite orientée avec présélection des preuves montrées, etc.
- Problématiques sociales : implication des équipes nécessaires (droit à l'image, autorisation de filmer pendant les heures de travail...)

Il semble important de s'attarder sur les deux principaux points d'interrogation, qui sont à mon sens la sécurité d'une telle alternative et son efficacité. En effet, à partir du moment où des informations sont échangées via une connexion internet, il existe un risque que leur confidentialité soit compromise ainsi qu'une potentielle appropriation de ces informations par

des personnes non autorisées. L'efficacité de ces alternatives peut également être remise en cause par un manque d'exhaustivité. On peut alors se demander si le distanciel est suffisant pour permettre une réelle vue d'ensemble de l'entreprise et un accès à toutes les informations pertinentes nécessaires à la rédaction d'un rapport d'audit qualité.

Je pense que ces deux points peuvent être répondus à l'aide des deux arguments suivants :

- Tout d'abord, devant la progression globale du distanciel et des enjeux que cela implique, on peut raisonnablement penser que les solutions apportées par le Cloud Computing et en particulier les Software as a Service ou SaaS vont progresser vers des solutions de plus en plus sécurisées. La tendance internationale se dirige effectivement vers l'élaboration d'une réglementation sur les données personnelles mises en ligne sur le Cloud avec par exemple le CLOUD Act aux Etats-Unis adopté en 2018 ou le Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD de l'Union Européenne effectif depuis 2016. Une réglementation se met donc progressivement en place autour de ce sujet et contribuera à la sécurisation de ces pratiques.
- Ensuite, il faut garder à l'esprit qu'un audit qualité se fait dans le cadre d'un partenariat entre deux acteurs du circuit de la santé. C'est donc avant tout une relation de confiance qui doit s'instaurer autant du côté des auditeurs que de celui des audités. Cette caractéristique est tout autant valable pour les audits sur site que les audits en distanciel et permet ainsi de relativiser sur les risques de dérives dans la proposition d'alternatives en distanciel par rapport à une venue sur site de l'auditeur.

Il faut de plus considérer les impacts que la généralisation des audits qualité en distanciel peut avoir sur le fonctionnement d'une entreprise. En effet, comme dit plus haut, un des avantages du distanciel se trouve dans sa facilité de planification. En supprimant les contraintes de transport et logistiques, il est beaucoup plus facile de trouver une date qui convienne à tout le monde. Et on peut également considérer la possibilité d'étaler l'audit sur plusieurs créneaux pendant un nombre supérieur de jours. Le risque ici est donc que cela rende les audits qualité presque trop accessibles. En effet, les audits doivent rester ponctuels afin de ne pas surcharger les équipes et perturber la production. Le même risque se pose sur la question des horaires de travail. Les auditeurs pouvant se trouver dans un fuseau horaire différent de l'entreprise auditée, il faut rester vigilant sur les horaires déterminés en amont afin de ne pas se laisser déborder. Il semble donc important, pour que les audits en distanciel puissent perdurer et gagner en efficacité, d'encadrer ces nouvelles pratiques afin d'avoir des lignes de conduites documentées et procédurées.

Enfin, un dernier point à prendre en compte dans la réussite d'un audit qualité en distanciel est celui de la culture autant de l'auditeur que de l'entreprise auditée. Un audit à distance peut s'avérer très compliqué pour une entreprise qui utilise encore beaucoup de papier. L'effort pour ce type d'entreprise est alors considérable pour pouvoir répondre aux exigences techniques et logistiques demandées pour cet exercice. De même l'intérêt et les compétences de l'auditeur en matière de technologie aura un impact sur le bon déroulement de l'audit. Ce sont donc des critères importants à considérer dans le choix de faire un audit en distanciel.

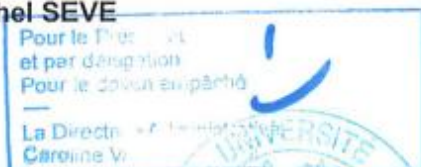
Pour conclure sur les perspectives de ces alternatives en distanciel, il est important de considérer le changement de situation avec la sortie de crise sanitaire progressive des pays. En effet, maintenant que la venue sur site semble à nouveau possible notamment grâce à la vaccination, il pourra être intéressant pour les entreprises de consolider les alternatives qu'elles avaient mises en place au cours de cette dernière année. En associant plusieurs solutions ou en privilégiant une formule SaaS, le distanciel offre de nombreuses opportunités. A ce jour il est tout de même difficile d'assurer qu'un audit en distanciel remplace totalement un audit sur site. On peut imaginer que le système qui va se mettre en place sera plutôt les audits hybrides (mélange de présentiel et distanciel) ou une alternance d'audit à distance et d'audit sur site. Les auditeurs et audités auront ainsi probablement le choix entre présentiel et distanciel en fonction par exemple de la nature de l'audit, du périmètre ou de ses objectifs.

## VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

### LE DOYEN

Michel SEVE



### LE DIRECTEUR DE THESE :

Colette Bazard  
Responsable des Audits Externes  
BD

### LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes*



## **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

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

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

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

---

# Bibliographie

---

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/)
2. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000021964486/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021964486/)
3. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) - ANSM [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
4. Chaya M. Auditer, Étymologie Et Histoire | Audit | Affaires [Internet]. Scribd. 2020 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/doc/75939293/Auditer-etymologie-et-histoire>
5. Larousse É. Définitions : audit - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/audit/6414>
6. ISO 19011:2018(fr), Lignes directrices pour l'audit des systèmes de management [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:19011:ed-3:v1:fr>
7. ISO 9001:2015(fr), Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>
8. OUTILS D'ÉVALUATION : Audit Qualité [Internet]. Qualité performance. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/outils-d-evaluation-audit-qualite>
9. Quelle est la différence entre normalisation et réglementation ? [Internet]. AFNOR Normalisation. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://normalisation.afnor.org/foire-aux-questions/difference-entre-normalisation-reglementation/>
10. Gestion de la qualité et Bonnes Pratiques - Qualité [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010\\_Lille\\_Odou\\_Qualite/co/Cours1\\_2.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Odou_Qualite/co/Cours1_2.html)
11. BPF – GMP : les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. Challenge Optimum S.A. 2007 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-de-management/bpf-gmp/>
12. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
13. Réseau Qualité en Recherche - La maîtrise des 5M ou le diagramme d'Ishikawa [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://qualite-en-recherche.cnrs.fr/spip.php?article7>

14. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro - ANSM [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-des-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro>
15. Règlementation des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/reglementation-des-dispositifs-medicaux>
16. Norme ISO : tout savoir sur les normes ISO [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/norme-iso>
17. ISO - À propos de l'ISO [Internet]. ISO. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
18. ISO - Certification [Internet]. ISO. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/certification.html>
19. Démarche qualité : approche par référentiels. Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ICH, FDA - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/26355137-Demarche-qualite-approche-par-referentiels-les-bonnes-pratiques-de-fabrication-bpf-ich-fda.html>
20. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
21. Assurance qualité : tout savoir sur l'assurance qualité [Internet]. Ooreka.fr. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: [//qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite](https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite)
22. BOULITEAU F. ISO 9001 : 2015, Que du manuel qualité et des procédures ? [Internet]. Anthéa Conseils. 2016 [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: <https://anthea-conseils.com/iso-9001-2015-faire-notre-manuel-qualite-procedures/>
23. Admin. Communication orale : « la règle des 3 V » de Mehrabian [Internet]. Ère Libre : bien-être personnel et professionnel. 2018 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://ere-libre.com/communication-orale-regle-3-v-mehrabian/>
24. Communication non verbale : décoder le langage du corps [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.manager-go.com/efficacite-professionnelle/communication-non-verbale.htm>
25. Guidance GHTF/SG3/N19 :2012 from the Global Harmonization Task Force, "Nonconformity Grading System for Regulatory Purposes and Information Exchange" [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/94459/download>
26. Guidance sur les mesures extraordinaires temporaires liées aux audits des organismes notifiés de dispositifs médicaux pendant les ordres de quarantaine COVID-19 et les restrictions de voyage [Internet]. Qualitiso. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/mdocs-posts/guidance-sur-les-mesures-extraordinaires-temporaires-liees-aux-audits-des-organismes-notifiees-de-dispositifs-medicaux-pendant-les-ordres-de-quarantaine-covid-19-et-les-restrictions-de-voyage/>
27. Document d'exigences IAF [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://tools.cofrac.fr/documentation/IAF-MD4>
28. ISO 9001 Auditing Practices Group - Guidance on Remote Audit [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: [https://committee.iso.org/files/live/sites/tc176/files/documents/ISO%209001%20Auditing%20Practices%20Group%20docs/Auditing%20General/APG-Remote\\_Audits.pdf](https://committee.iso.org/files/live/sites/tc176/files/documents/ISO%209001%20Auditing%20Practices%20Group%20docs/Auditing%20General/APG-Remote_Audits.pdf)



29. Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/147582/download>
30. Programme MDSAP : principes, modalités d'application et avantages [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: [http://lne-gmed.com/wp-content/uploads/2021/02/Newsletter\\_GMED-Programme\\_MDSAP\\_20210224.pdf](http://lne-gmed.com/wp-content/uploads/2021/02/Newsletter_GMED-Programme_MDSAP_20210224.pdf)
31. Further Extension and Expansion of Temporary Extraordinary Measures related to MDSAP audits during covid-19 quarantine orders and travel restrictions – alternative audit arrangements [Internet]. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/144883/download>
32. Mell P, Grance T. The NIST Definition of Cloud Computing. :7.
33. L +Bastien. Cloud Computing – Définition, Avantages et Exemples d'utilisation [Internet]. LeBigData.fr. 2017 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.lebigdata.fr/definition-cloud-computing>
34. Virtual Expertise software by Help Lightning [Internet]. Help Lightning. [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <https://helplightning.com/>
35. GILLES T. L'audit à distance : Et si on s'y mettait ? [Internet]. [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.blog-qhse.com/laudit-à-distance-et-si-on-sy-mettait>
36. pharma I. Déjà sept ans pour la 5e version du guide GAMP. 1 oct 2014 [cité 6 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/deja-sept-ans-pour-la-5e-version-du-guide-gamp,57687>