



**HAL**  
open science

## Dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique : digitalisation au service de l'amélioration continue

Mathilde Tomasini

### ► To cite this version:

Mathilde Tomasini. Dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique: digitalisation au service de l'amélioration continue. Sciences du Vivant [q-bio]. 2025. dumas-04954329

**HAL Id: dumas-04954329**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04954329v1>**

Submitted on 18 Feb 2025

**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.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 24 JANVIER 2025

PAR

**Mme TOMASINI Mathilde**

Née le 16 SEPTEMBRE 1998 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**DOSSIER DE LOT DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE :  
DIGITALISATION AU SERVICE DE L'AMELIORATION CONTINUE**

**JURY :**

Président : Pr. NICOLAY Alain

Membres : Dr. VELIER Mélanie  
Dr. PASSAGNE Isabelle

## **FACULTE DE PHARMACIE**

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Philippe CHARPIOT, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Thierry TERME

**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Béatrice BAGHDIKIAN  
Mme Charifat SAID HASSANE  
M. Elnur GARAYEV  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

**A.H.U.**

SERVICE CHIMIE ORGANIQUE ET RATTACHES

M. Romain PAOLI-LOMBARDO

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION  
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI  
M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET M. Philippe GARRIGUE
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 05 septembre 2024



## **REMERCIEMENTS**

*À mes jurys,*

Monsieur, le professeur Alain NICOLAY, je vous remercie d'une part de me faire l'honneur de présider ce jury et d'autre part d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour vos conseils, pour le partage de vos connaissances au cours de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame, le docteur Mélanie VELIER, je vous remercie de siéger en qualité de jury pour ma thèse ainsi que pour votre intérêt porté au sujet de ce travail.

Madame, le docteur Isabelle PASSAGNE, je vous remercie de siéger aujourd'hui comme membre d'honneur de cette soutenance. Je me réjouis de vous avoir à mes côtés en ce jour si important. Je vous suis reconnaissante de vos encouragements et votre soutien tout au long de ces années d'études.

*À ma famille,*

À mes parents, merci de tout votre amour au quotidien et de votre soutien inconditionnel au cours de ce long parcours. Je vous remercie pour votre éducation et pour votre investissement tout au long de ma vie.

Maman, merci pour la mère merveilleuse que tu es, pour ton enthousiasme, ta tendresse, ta confiance, tes précieux conseils et pour n'avoir jamais oublié de m'envoyer un message avant chaque examen.

Papa, merci pour le père fabuleux que tu es, pour la transmission de ta détermination, pour ta douceur, tes encouragements, tes mots toujours rassurants en période de stress.

Par ces mots, qui ne suffisent pas pour vous exprimer ma gratitude, vous avez tout mon amour, ma reconnaissance et mon admiration.

À ma grand-mère, si le ciel reçoit des messages, je te remercie pour ta dévotion, ton accompagnement, tous tes appels à chaque examen et résultat, pour tes bons plats durant ces longues années, pour avoir chaque jour été mon soutien et tout simplement pour ton amour tout au long de ma vie. Je te remercie d'avoir été la meilleure des mamies du monde. J'espère que tu me vois de là-haut, je sais que tu es fière de ta petite fille.

À ma moitié, Pierre, je te remercie pour ton amour, je te remercie tout simplement d'être au quotidien ma plus grande force. Ces années d'études furent longues mais à tes côtés tout est toujours plus simple, plus doux et plus agréable. Je te remercie pour ton implication durant ce travail, pour tes nombreuses relectures et pour tes conseils. Avec tout mon amour.

À mes oncles et tantes, merci pour votre soutien et votre accompagnement. Votre présence aujourd'hui me fait chaud au cœur.

À mon parrain, tes mots doux et ton sens de l'humour m'ont bien aidé au cours de ces années. J'espère que tu es fier de moi.

À mes beaux-parents, je vous remercie pour votre soutien, votre implication, votre suivi rapproché de mes études et de mon travail. Je vous remercie également de toujours m'avoir accueilli chez vous.

À la famille Giraud, je vous remercie de faire partie de ma vie, votre présence et votre amour me sont fondamentaux. Je vous remercie de m'offrir une deuxième famille. Par ces mots je ne pourrais exprimer tout mon amour pour vous.

À la famille Bresson, merci de toujours avoir été présents, même dans les moments les plus durs en première année. Les moments partagés avec vous sont toujours précieux.

À mes grands-parents, merci d'avoir fait partie de ma vie.

À l'ensemble de ma famille, merci de faire partie de mon quotidien.

*À mes amis,*

À mon ami d'enfance, frère de cœur, Bastien, je te remercie d'être mon ami de toujours, nous avons grandi et évolué ensemble, de belles années sont devant nous.

À mon amie, Laura, acolyte depuis le lycée, entre le Portugal et Marseille l'amitié a su perdurer. Merci d'être l'amie sur laquelle je peux toujours compter.

À mes amies, Laurie et Mathilde, l'élite, ces années de faculté n'auraient pas eu la même saveur sans vous. Je vous remercie pour ces beaux moments de vie, je vous en souhaite de nombreux à venir.

À mes amies, Eva, Jade, Ludivine, la team pharma, des moments nous en avons vécus depuis notre rencontre en première année de pharmacie. Nous avons ris, beaucoup, raconté des potins, parcouru les bars et les soirées. Merci pour cette belle amitié.

À mes copains, Léa et Clément pour le trio que nous avons formé durant ces belles années d'études.

À mes copains, Marine et Clément, merci pour cette année d'alternance partagée.

Enfin, je remercie toutes les personnes avec qui j'ai pu partager des moments au cours de mon cursus universitaire et professionnel.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*



# **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES ACRONYMES</b> .....	16
<b>LISTES DES FIGURES</b> .....	19
<b>INTRODUCTION</b> .....	20
<b>PARTIE 1 : LE DOSSIER DE LOT DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE</b> .....	22
<b>I.    DEFINITIONS</b> .....	23
1) Un lot .....	23
2) Un dossier de lot maître ou <i>Master Manufacturing Record (MMR)</i> .....	23
3) Un dossier de lot de production ou <i>Batch Manufacturing Record (BMR)</i> .....	24
4) Un dossier de lot (DDL) .....	24
<b>II.    EXIGENCES REGLEMENTAIRES</b> .....	24
<b>III.    CYCLE DE VIE DU DOSSIER DE LOT</b> .....	27
1) Edition du dossier de lot .....	28
2) Enregistrement des données .....	28
3) Revue du dossier de lot.....	28
4) Libération du lot .....	30
5) Archivage.....	30
<b>IV.    ROLES ET RESPONSABILITES</b> .....	31
1) Le responsable d'équipe de production .....	31
2) Les techniciens de production .....	31
3) Le service d'affaires réglementaires .....	31
4) Le service d'assurance qualité .....	31
5) La personne qualifiée.....	32
<b>PARTIE 2 : LA DIGITALISATION : MODALITES DE DEPLOIEMENT ET D'EXPLOITATION DU DOSSIER DE LOT ELECTRONIQUE</b> .....	33
<b>I.    LE SYSTEME INFORMATISE</b> .....	34
1) Définitions générales .....	34
a) La digitalisation.....	34
b) Le système.....	34
c) Le système informatisé ou système d'information .....	34
a) Selon CFR de la FDA.....	35
b) Selon les BPF européennes de l'ANSM .....	36
2) Guides et recommandations.....	36
a) GAMP 5 de l'ISPE.....	36

3) Les différentes catégories de SI.....	38
1. Catégorie 1 : Infrastructure Software ou Logiciels d'infrastructures.....	38
2. Catégorie 2 : Non-Configured Products ou Logiciels standards non-configurés.....	38
3. Catégorie 3 : Configured Products ou Logiciels configurables .....	38
4. Catégorie 4 : Custom Applications ou Logiciels personnalisés .....	39
4) Rôles et responsabilités dans les systèmes informatisés .....	39
<b>II. PROJET DE DIGITALISATION DU DOSSIER DE LOT : DE LA CONCEPTION A LA MISE HORS SERVICE .....</b>	<b>43</b>
1) Délimitation du périmètre.....	44
2) La planification.....	45
3) L'expression et la formalisation du besoin utilisateur .....	46
4) La conception du dossier de lot digital .....	49
5) La qualification et la validation du dossier de lot digital .....	51
6) La mise en production du dossier de lot digital .....	59
1. La gestion du changement en production.....	60
2. La gestion des non-conformités en production .....	61
3. La mise à jour documentaire .....	62
4. La formation des utilisateurs du système .....	63
5. La configuration des droits d'accès.....	64
7) La maintenance de ce système informatisé .....	64
8) La mise hors service de ce système informatisé.....	65
9) L'intégrité des données dans ce système informatisé.....	66
<b>PARTIE 3 : DIGITALISATION DU DOSSIER DE LOT VERS L'AMELIORATION CONTINUE : OPPORTUNITES, LIMITES ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>71</b>
<b>I. Problématiques du dossier de lot papier face aux opportunités et limites du dossier de lot électronique : analyse comparative de l'impact du déploiement au regard de l'amélioration continue.....</b>	<b>72</b>
<b>II. Perspectives du dossier de lot électronique.....</b>	<b>89</b>
1) La technologie du Blockchain .....	89
2) L'analyse prédictive et l'intelligence artificielle .....	90
3) L'internet des objets .....	91
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>93</b>

## **LISTE DES ACRONYMES**

5M : Matière, Matériel, Méthodes, Main d'œuvre, Milieu

ACP : Analyse de Criticité Procédé

ALCOE : Attribuables, Lisibles, Contemporaines, Originales et Exactes

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BMR : Batch Manufacturing Record

BP : Bonnes Pratiques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action Préventive Action

CFR : Code of Federal Regulations

CPP : Critical Process Parameter

CQA : Critical Quality Attribute

DDL : Dossier De Lot

DLE : Dossier de Lot Electronique

DS : Design Specification

ERP : Enterprise Ressource Planning

FAT : Factory Acceptance Test

FCPC : Fait Correctement du Premier Coup

FDA : Food and Drug Administration

FDS : Functional Design Specification

GAMP : Good Automated Manufacturing Practice

GDP : Good Distribution Practice

GMP : Good Manufacturing Practice

HSE : Hygiène Sécurité Environnement

IA : Intelligence Artificielle

ICH : International Council for Harmonisation

IoT : Internet of Things

ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering

MMR : Master Manufacturing Record

PCA : Plan de Continuité d'Activité

PDV : Plan Directeur de Validation

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

PRA : Plan de Reprise d'Activité

QC : Qualification de Conception

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

QQOQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

SAT : Site Acceptance Test

SBU : Spécification du Besoin Utilisateur

SC : Spécification de Conception

SCADA : Supervisory Control And Data Acquisition

SF : Spécification Fonctionnelle

SFD : Spécification Fonctionnelle Détaillée

SFG : Spécification Fonctionnelle Générale

SI : Système Informatisé

SMQ : Système Management de la Qualité

TAS : Test d'Acceptation sur Site

TAU : Test d'Acceptation en Usine

URS : User Requierement Specification

## **LISTES DES FIGURES**

<b>Figure 1 : Cycle de vie du dossier de lot .....</b>	<b>27</b>
<b>Figure 2 : Entrées et sorties du système informatisé.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 3 : Cycle de vie du système informatisé pour le dossier de lot digital .....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 4 : Illustration de la représentation d'un diagramme de Gantt.....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 5 : Processus de constitution d'une SBU .....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 6 : Représentation du cycle en V .....</b>	<b>52</b>
<b>Figure 7 : Représentation graphique de la définition du risque .....</b>	<b>53</b>
<b>Figure 8 : Synthèse des étapes de qualification d'un système informatisé.....</b>	<b>59</b>
<b>Figure 9 : Principes de l'ALCOE+ pour l'intégrité des données .....</b>	<b>68</b>
<b>Figure 10 : Schématisation des avantages en matière d'intégrité des données du DLE..</b>	<b>85</b>
<b>Figure 11 : Courbe du changement .....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 12 : Schéma d'une chaîne de blocs.....</b>	<b>90</b>

# **INTRODUCTION**

L'industrie pharmaceutique est un domaine en constante évolution, façonnée par les avancées technologiques et les impératifs réglementaires. Au sein de cette industrie, le dossier de lot est un élément central de la production car il garantit la traçabilité et la qualité des produits fabriqués.

Ce document, obligatoire et rigoureusement encadré par la réglementation, contient l'ensemble des informations relatives à la production d'un lot de produit pharmaceutique, de la matière première au produit fini disponible sur le marché. Le suivi de chaque étape du processus, le respect des bonnes pratiques de fabrication et la vérification de la conformité aux spécifications requises, sont autant de fonctions qui incombent au dossier de lot.

L'ère numérique apporte des opportunités significatives pour transformer et améliorer les processus industriels, y compris ceux de la production pharmaceutique. Ainsi, le dossier de lot électronique représente une avancée majeure vers l'amélioration continue des processus de fabrication.

Le travail de cette thèse explore le rôle essentiel du dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique, les modalités de déploiement et d'exploitation du dossier de lot électronique ainsi que ses opportunités, ses limites et ses perspectives.

Dans une première partie, nous aborderons le dossier de lot en tant qu'élément central de la production pharmaceutique. Nous détaillerons son contenu, son importance, et les réglementations qui encadrent sa mise en œuvre. Cette section permettra de comprendre les fondements et les exigences actuelles avant d'envisager une transition vers un format digital.

La seconde partie sera consacrée aux modalités de déploiement et d'exploitation du dossier de lot électronique. Nous examinerons ce qu'est un système informatisé ainsi que l'ensemble des phases du projet de déploiement du dit système tel que le dossier de lot électronique.

Dans une troisième partie, nous nous focaliserons sur les opportunités offertes par la digitalisation, en termes d'amélioration continue des processus de production. Nous discuterons

donc des avantages attendus. Cette partie permettra également d'évoquer les défis et les limites de cette transition. Enfin, nous décrirons les perspectives pour le futur du développement des dossiers de lot électroniques.

En conséquence, cette thèse se propose de démontrer comment la digitalisation du dossier de lot peut devenir un levier puissant pour l'amélioration continue dans la production pharmaceutique.

**PARTIE 1 : LE DOSSIER DE LOT DE**  
**PRODUCTION PHARMACEUTIQUE**

## **I. DEFINITIONS**

### 1) Un lot

Selon les bonnes pratiques de fabrications (BPF), un lot est une : « *Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.* »<sup>1</sup>

Selon la directive 2001/83/EC : « *Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.* »<sup>2</sup>

Afin de garantir la traçabilité, chaque lot se voit attribué un numéro unique appelé le « numéro de lot. »

### 2) Un dossier de lot maître ou *Master Manufacturing Record* (MMR)

Un dossier de lot maître est une trame de référence utilisée pour créer le dossier de lot de fabrication.

Ce dernier a pour finalité d'assurer l'uniformité d'un lot à l'autre par l'enregistrement des opérations de fabrication. Le format et le contenu du dossier de lot maître doivent être en accord avec le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les BPF ainsi que les documents qualité de l'entreprise.

La création, et la modification de ce document, sont réalisées par la production et approuvées ou refusées par le service assurance qualité.

### 3) Un dossier de lot de production ou *Batch Manufacturing Record (BMR)*

Un dossier de lot de production est régi par les BPF en vigueur tel que : « *Un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées. Il doit contenir un certain nombre d'informations réglementaires.* »<sup>3</sup>

En somme, il est constitué des mêmes éléments que le MMR, à la différence des révisions et approbations non renseignées dans le BMR.

De plus, il permet de rassembler l'ensemble des informations/documents liés à la fabrication du lot correspondant et constitue un élément de traçabilité qui est complété et revu tout du long du procédé de fabrication.

### 4) Un dossier de lot (DDL)

Le dossier de lot correspond au dossier final d'un produit, il est constitué de l'ensemble des dossiers de production, de conditionnement et des résultats des tests de contrôle émis pour un lot fabriqué.

Les BPF définissent le dossier comme suit : « *documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué.* »<sup>4</sup>

## **II. EXIGENCES REGLEMENTAIRES**

Le dossier de lot est un document obligatoire qui est soumis à la réglementation en vigueur du pays dans lequel le produit est commercialisé.

D'après les BPF, le dossier de lot est constitué de deux dossiers :

- Le dossier production, lequel comprend lui-même le dossier de fabrication et le dossier de conditionnement ;
- Le dossier de contrôle.<sup>5</sup>

En France, le dossier de lot est un document soumis au guide des BPF. Ce dernier est publié par l'ANSM, et décrit les grandes lignes directrices pour la rédaction et la soumission du dossier

de lot afin d'obtenir l'AMM. Ce document permet de garantir la qualité et la sécurité du médicament au patient.

Selon le guide des BPF, le dossier de lot de production doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication approuvées.

Il doit contenir les informations suivantes :

- Le nom et le numéro de lot du produit ;
- Les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la production ;
- Les initiales de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques de la fabrication et, le cas échéant, de toute personne ayant vérifiée ces opérations ;
- Le numéro de lot et les quantités de chaque matière première réellement pesées (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- Toute opération de fabrication ou tout événement d'importance et les principaux équipements utilisés ;
- Un relevé des contrôles en cours de fabrication, les initiales de(s) la personne(s) les ayant réalisés et les résultats obtenus ;
- Le rendement obtenu à différentes étapes intermédiaires clés de la fabrication ;
- Les notes détaillées portant sur tout problème particulier, même de détail et une autorisation signée pour chaque déviation à la formule et aux instructions de fabrication ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de fabrication.<sup>4</sup>

Afin de se conformer aux exigences réglementaires, le dossier de lot de conditionnement doit également inclure des informations telles que :

- Nom et numéro lot du produit ;
- Les dates et les heures des opérations de conditionnement ;
- L'identification des opérateurs réalisant les étapes critiques du conditionnement ;
- Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées ;

- Les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement ;
- Des notes détaillées portant sur tout problème, même minime et une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement ;
- L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.<sup>6</sup>

Pareillement, il est nécessaire de fournir des informations pour constituer le dossier de contrôle. Les éléments suivants font partie intégrante de ce dossier :

- La description des échantillons réceptionnés pour les contrôles, y compris le nom de la matière ou son origine, le numéro de lot ou un autre code distinctif, la date de prélèvement de l'échantillon, et si nécessaire la quantité et la date à laquelle l'échantillon a été réceptionné pour le contrôle ;
- L'énoncé ou la référence de chaque méthode de contrôle utilisée ;
- L'enregistrement complet de toutes les données brutes générées lors de chaque contrôle, en plus des graphiques, des tableaux de résultats et des spectres obtenus à partir des appareils de laboratoire, correctement identifiés pour indiquer la matière et le lot spécifiquement contrôlés ;
- L'enregistrement de tous les calculs réalisés au cours du contrôle, où sont notamment indiqués : les unités de mesure, les facteurs de conversion et les facteurs d'équivalence ;
- L'état de tous les résultats des contrôles et de leur comparaison aux critères établis d'acceptation ;
- La signature de la personne qui a effectué chaque contrôle avec la date de réalisation et la signature d'une seconde personne attestant que les enregistrements originaux sont complets et ont été revus pour leur exactitude et leur conformité aux normes en vigueur.<sup>7</sup>

Naturellement, le dossier de lot doit se conformer aux bonnes pratiques documentaires décrites dans les BPF qui mentionnent les éléments impératifs suivants :

- Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile ;

- Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées ;
- Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.<sup>8</sup>

### **III. CYCLE DE VIE DU DOSSIER DE LOT**

Chaque lot est identifié par un numéro de lot unique et suit le même cycle de vie que les autres lots. Le cycle de vie du dossier de lot depuis son édition jusqu'à son archivage est représenté par la figure ci-dessous.



**Figure 1 : Cycle de vie du dossier de lot**

### 1) Edition du dossier de lot

L'édition du dossier de lot est réalisée par une personne responsable de sa préparation qui reproduit le dossier pour le lot à partir du dossier de lot maître.

Les documents, liés au lot (étiquettes pré-imprimées et annexes), sont également édités.

Lors de l'édition, la personne s'assure de la conformité du dossier et des documents liés, qui sont dès lors transmis au responsable d'équipe de production.

L'édition doit être maîtrisée, soit par un système informatisé, soit manuellement par un procédé de copie robuste, tel qu'un numéro d'impression unique par édition. Le numéro de lot doit être renseigné sur l'ensemble des pages.

Toute variation en comparaison au dossier de lot maître doit être identifiée et justifiée.

### 2) Enregistrement des données

Tout au long de la vie du lot, les différents intervenants inscrivent des données sur le dossier de lot dans le but de tracer les opérations de production. Les enregistrements apportent la preuve des différentes actions entreprises dans le but de démontrer la conformité aux documents qualité : procédure et instruction. L'ensemble des informations, ayant trait à des décisions qualité, doit être considéré comme des données brutes et doit être attribuable, lisible, contemporain, original et précis.<sup>4</sup>

### 3) Revue du dossier de lot

Le processus de revue du dossier de lot implique différents acteurs :

- Le responsable d'équipe de production encadre les techniciens qui réalisent les actions et les enregistrent dans le dossier de lot. Il garantit l'intégrité des données en s'assurant notamment qu'aucune case n'est laissée vide et aucune information n'est omise. De plus, ce dernier est chargé de vérifier l'exhaustivité du dossier ainsi que la présence de tous les documents annexes exigés ;

- La personne qualifiée à la revue de dossier du service assurance qualité assure la seconde relecture, dès lors que cette première relecture est effectuée par le responsable d'équipe de production.
- La personne qualifiée est garante des éléments suivants :
  - L'intégrité des données de production telle que décrite dans les BPF incluant :
    - Les visas / dates / étapes critiques datées et signées par 2 personnes ;
    - Les ratures / champs non renseignés / lisibilité des informations / justification des étapes non applicables ;
    - La présence de toutes les données enregistrées attendues ;
    - La réconciliation des données/ vérification de la cohérence des informations ;
    - La chronologie des étapes procédé ;
    - L'intégrité du DDL.
  - La vérification des paramètres et données avec critères d'acceptation comprenant :
    - L'exactitude des calculs pour les données avec critères d'acceptation ;
    - Le calcul vérifié par une personne différente de celui ayant réalisé le calcul ;
    - L'exactitude des données entrantes dans les calculs et résultat conforme ;
    - L'ensemble des données avec critères d'acceptation attendus conformes aux critères de référence.
  - La vérification de l'exactitude des annotations.

Une fois cette revue effectuée, le dossier de lot est transmis à la personne qualifiée, le pharmacien en France afin de libérer le lot.

#### 4) Libération du lot

Deux types de libération se distinguent : la confirmation et la certification.

La confirmation représente la libération d'un lot intermédiaire de production, afin qu'il poursuive les étapes de fabrication. Par exemple, l'étape de produit vrac, issu de purification, doit être confirmé par une personne qualifiée à ce stade. L'étape de produit fini doit également être confirmé. Pendant la phase de certification, des éléments additionnels pertinents à cette étape sont ajoutés au dossier de lot. Cela inclut les résultats des contrôles de libération, les certificats d'analyse, ainsi que les résultats des contrôles environnementaux. Les paramètres critiques du lot sont comparés avec les contrôles de libération effectués durant la phase de fabrication. De plus, tous les incidents qualité associés au lot sont soumis à une analyse approfondie.

La certification est l'acte de libération d'un lot de produit fini permettant sa mise à disposition sur le marché. La libération de lot, par la personne qualifiée, a pour but de garantir que les produits mis à disposition sont conformes au dossier d'enregistrement en vigueur et aux BPF. La personne qualifiée possède une connaissance approfondie des étapes pour lesquelles elle engage sa responsabilité.<sup>9</sup>

#### 5) Archivage

Selon les BPF, lorsque le lot de médicament est libéré sur le marché, le dossier de lot « *doit être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée le délai le plus long s'appliquant.* »<sup>10</sup>

L'archivage consiste à déplacer des données qui ont été traitées intégralement, dans un dispositif de stockage à long terme spécifique et sécurisé, afin de libérer de l'espace dans le stockage principal pour des nouvelles données.<sup>11</sup>

La finalité de ce stockage est de conserver et de rendre disponible les données du lot en cas d'incident ou en cas d'inspection.

#### **IV. ROLES ET RESPONSABILITES**

Les responsabilités majeures des différents acteurs du processus de gestion des dossiers de production sont établies ci-dessous.

##### 1) Le responsable d'équipe de production

La production dans l'industrie pharmaceutique est assurée par des techniciens de production. La population des techniciens est subdivisée en équipe avec un responsable d'équipe qui coordonne les activités de production de ces derniers.

Son rôle, dans la gestion des dossiers de production, est de vérifier la constitution de ces dossiers de production et de réaliser la première revue de production.

Cette revue a pour but de s'assurer que le dossier est correctement documenté sur un exemplaire issu du dossier de lot maître applicable. Il est également responsable de l'exactitude des informations renseignées dans le dossier.

##### 2) Les techniciens de production

Les techniciens ont pour responsabilité d'exécuter les instructions de production lors de la fabrication des lots mais aussi de fournir et de vérifier les données de production nécessaires à la constitution du dossier de production.

##### 3) Le service d'affaires réglementaires

Le rôle des affaires réglementaires est de s'assurer que la conception du dossier de lot est conforme aux réglementations applicables à date et à l'AMM.

##### 4) Le service d'assurance qualité

Le service d'assurance qualité a pour responsabilité d'effectuer une seconde revue à la suite de la revue par la production afin de s'assurer que l'ensemble du dossier est rempli conformément aux bonnes pratiques documentaires décrites dans les BPF.

La qualité est la garante de l'exactitude des données, son approbation permet l'envoi du dossier de lot au service de libération.

#### 5) La personne qualifiée

La personne qualifiée est le pharmacien en France. Lorsque l'ensemble des obligations et exigences réglementaires sont respectées, il effectue la confirmation des lots intermédiaires et certifie le lot final conforme à la libération de la production sur le marché ou à l'exportation.

**PARTIE 2 : LA DIGITALISATION :**  
**MODALITES DE DEPLOIEMENT ET**  
**D'EXPLOITATION DU DOSSIER DE LOT**  
**ELECTRONIQUE**

## **I. LE SYSTEME INFORMATISE**

### 1) Définitions générales

#### a) La digitalisation

La digitalisation se définit comme un procédé de transformation d'objet, de tâche, de processus ou de métier par un outil numérique. Elle améliore la qualité, la sécurité, la rapidité et les résultats financiers.<sup>12</sup>

#### b) Le système

Selon les BPF, un système est « *un ensemble structuré d'opération et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé.* »<sup>13</sup>

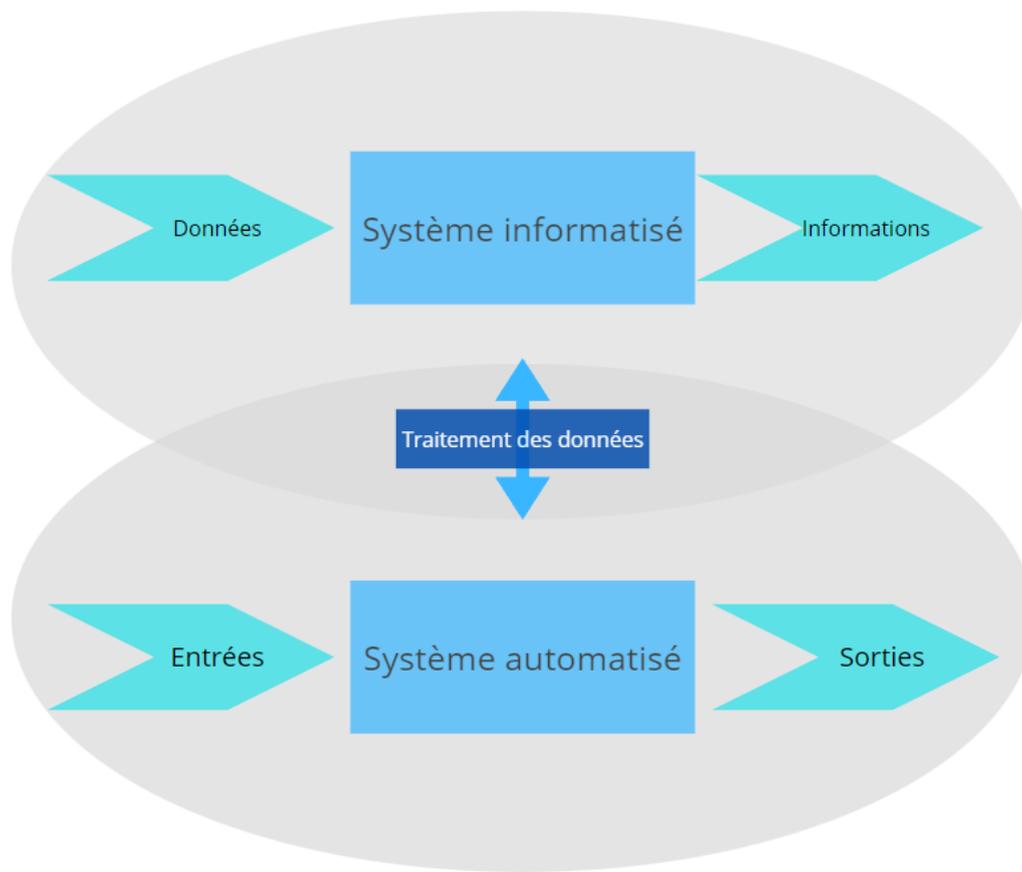
#### c) Le système informatisé ou système d'information

Selon les BPF, un système informatisé (SI) est « *Système comprenant la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins soit de rapport, soit de contrôle automatique.* »<sup>13</sup>

Robert REIX, un des fondateurs de la discipline du système d'information en France, définit le SI comme « *un ensemble organisé de ressources (matériel, logiciel, personnel, données, procédures), permettant d'acquérir, de traiter, de stocker, de communiquer des informations dans des organisations.* »<sup>14</sup>

En effet, la donnée est un élément fondamental, elle est la représentation d'une information dans un programme. L'information est la représentation d'une situation.

Le système informatisé, par le traitement de données de façon automatisée, permet donc de transformer des données d'un format inutilisable à un format utilisable qui est l'information tel qu'illustré dans la figure ci-dessous.



**Figure 2 : Entrées et sorties du système informatisé**

a) Selon CFR de la FDA

La Food and Drug Administration (FDA), est l'agence responsable de la protection des consommateurs en ce qui concerne les produits alimentaires et les produits de santé. Cette agence a établi des directives concernant les bonnes pratiques de fabrication dans la section 211 du Code des règlements fédéraux (21 CFR). Le paragraphe 68 de ces directives traite des équipements automatiques, mécaniques et électroniques, et présente les principes ainsi que les exigences fondamentales liées à l'utilisation des systèmes informatisés dans le contexte de la production de médicaments.<sup>15</sup>

La FDA a également élaboré le 21 CFR part 11, dans lequel sont énoncées les réglementations relatives aux enregistrements électroniques et aux signatures électroniques. Cette section définit les paramètres essentiels qui garantissent que les enregistrements et les signatures électroniques sont aussi fiables que leurs équivalents sur papier. Ces directives s'appliquent donc aux enregistrements sous forme électronique qui sont créés, modifiés, conservés, archivés,

recupérés ou transmis dans le cadre des exigences liées à tout dossier décrit dans la réglementation de la FDA.<sup>16</sup>

#### b) Selon les BPF européennes de l'ANSM

Compte tenu de l'essor de l'informatique, les réglementations nationales et européennes ont évolué afin d'encadrer l'utilisation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique. L'annexe 11 des BPF s'applique à : *« toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. »*<sup>17</sup>

Cette annexe relative aux systèmes informatisés est divisée en différents chapitres précisant le cadre réglementaire des SI en matière de : gestion du risque, gestion du personnel, gestion des fournisseurs et prestataires de services, validation et gestion de la phase opérationnelle.

### 2) Guides et recommandations

#### a) GAMP 5 de l'ISPE

L'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) est une association qui a pour mission de réunir les connaissances pharmaceutiques innovantes en matière de fabrication et de chaîne d'approvisionnement, de favoriser l'excellence opérationnelle et réglementaire pour pousser les industries à produire et de fournir des médicaments de qualité aux patients. L'ISPE souhaite faire accroître l'efficacité pédagogique et technique de ses membres par des forums favorisant les échanges d'idées et d'expériences pratiques.<sup>18</sup>

L'objectif initial de ce guide est d'apporter des recommandations aux organisations du secteur de la santé et à leurs fournisseurs afin de satisfaire aux exigences de conformité réglementaire, de façon efficace et robuste. Ce guide propose un cadre de travail et une approche possible robuste et économiquement efficace pour satisfaire aux exigences réglementaires concernant notamment les systèmes informatisés ainsi que les infrastructures les supportant. Le guide GAMP 5 souhaite être un facteur d'harmonisation des approches proposées par les différentes

réglementations et insister sur l'enjeu principal de toutes les actions de conformité : la protection de la santé du patient.

Ce dernier propose 5 principes clés :

- La compréhension du produit et du process ;
- L'approche basée sur un cycle de vie au sein d'un système management de la qualité (SMQ) ;
- L'activité évolutive du cycle de vie ;
- La gestion scientifique des risques qualité ;
- La valorisation de l'implication du fournisseur.

#### b) Le PIC/S

Le schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme ou PIC/S) est une structure de collaboration des autorités réglementaires internationales actuellement composée de 54 Autorités, dont l'ANSM.

Cette coopération a de nombreux objectifs : l'élaboration de recommandations pour les BPF des médicaments et des principes actifs à usage pharmaceutique, former et créer un réseau d'inspecteurs ainsi que la gestion des risques qualité et des systèmes informatisés. Le PIC/S sert également à améliorer la coopération entre les différentes autorités en facilitant les échanges entre les inspecteurs et les industries par l'échange d'informations et d'expériences en matière de BPF.<sup>19</sup>

En matière de systèmes informatisés, le PIC/S a rédigé en 2007, sur la base de l'annexe 11 des GMP, un guide de bonnes pratiques pour les SI : le PI 0011-3.<sup>20</sup>

Ce guide a pour but de présenter des explications claires des obligations liées à la mise en place, la validation et la gestion des systèmes informatisés. Le PIC/S fait référence au GAMP pour les actions de validation. Ce manuel peut être consulté lors d'une inspection, même s'il n'a pas de caractère opposable.

### 3) Les différentes catégories de SI

Le GAMP, depuis sa version 5, définit 4 catégories de systèmes :

- Catégorie 1 : Infrastructure Software ou Logiciels d'infrastructure ;
- Catégorie 2 : Non-Configured Products ou Logiciels standards non-configurés ;
- Catégorie 3 : Configured Products ou Logiciels configurables ;
- Catégorie 4 : Custom Applications ou Logiciels personnalisés.

#### 1. Catégorie 1 : Infrastructure Software ou Logiciels d'infrastructures

Cette catégorie regroupe l'ensemble des logiciels et programmes spécifiquement conçus pour accompagner ainsi que soutenir les organisations en fournissant des services et des solutions complètes.

Cette catégorie englobe deux types de logiciels :

- Logiciels commerciaux disponibles sur le marché ou largement accessibles, reconnus par le grand public.
- Logiciels d'infrastructures tels que les outils de surveillance réseau, les logiciels de sécurité, les antivirus et les utilitaires de gestion de configuration. Aucune donnée sensible n'est généralement traitée dans ce type de logiciels.

#### 2. Catégorie 2 : Non-Configured Products ou Logiciels standards non-configurés

Cette classification regroupe à la fois des logiciels préconfigurés qui ne peuvent pas être modifiés et des systèmes adaptables en fonction des exigences des clients, tels que les logiciels d'analyse statistiques et les instruments de laboratoire.

#### 3. Catégorie 3 : Configured Products ou Logiciels configurables

Les logiciels configurables sont des logiciels complets qui gèrent à la fois les opérations transactionnelles et les processus de planification au sein d'une entreprise. Leur principal

objectif est d'optimiser les performances d'une entreprise en améliorant ses processus de gestion internes. Cette catégorie est constituée de différents logiciels tels que ERP (Enterprise Resource Planning) ou encore SCADA (Supervisory Control And Data Acquisition) traduit par système de contrôle et d'acquisition de données en temps réel.

#### 4. Catégorie 4 : Custom Applications ou Logiciels personnalisés

Ces logiciels sont spécialement élaborés pour répondre aux processus internes de l'utilisateur. Ils représentent une composante essentielle de la gestion informatique moderne. Leur particularité réside dans leur capacité à s'adapter de manière précise et efficace aux besoins spécifiques de l'entreprise. La configuration de ce type de logiciel est une tâche complexe. En ce sens, elle requiert une collaboration étroite entre les équipes informatiques, responsables du développement et de l'adaptation du logiciel, les équipes de support impliquées dans le projet de déploiement du SI, ainsi que les utilisateurs finaux qui vont interagir avec la nouvelle solution applicative. Cette approche collaborative vise à garantir que le logiciel réponde de manière optimale aux besoins de l'entreprise, améliorant ainsi ses processus internes et sa performance globale. En outre, la documentation nécessaire pour qualifier et valider les applications de cette catégorie est substantielle. Elle reflète la complexité et l'importance de ces systèmes qui conditionnent la réussite de l'entreprise.

#### 4) Rôles et responsabilités dans les systèmes informatisés

Au sein des systèmes informatisés, il est essentiel de bien définir les rôles dont les responsabilités sont précisées à plusieurs niveaux sur : la gestion des données, l'administration des systèmes, la sécurité informatique ou la prise de décision stratégique. Les responsabilités liées à ces rôles précisent les actions et les devoirs spécifiques de chaque acteur. Cette définition est importante dans la gestion et la durabilité des systèmes informatisés déployés. Et ce, notamment pour éviter les malentendus, les chevauchements et les lacunes. De plus, elle favorise une collaboration pluridisciplinaire afin de multiplier les compétences au sein de l'organisation. Cela améliore ainsi le fonctionnement global. En outre, elle joue un rôle clé dans la protection des données, car chaque personne dispose d'une mission déterminée dans la sécurité des informations contre les menaces internes et externes.

En résumé, la définition claire des rôles et des responsabilités est un élément essentiel de la gouvernance des systèmes informatisés, assurant leur bon fonctionnement et leur sécurité à long terme.

L'Annexe 1 des BPF, relative aux systèmes informatisés, précise : « *qu'une coopération étroite doit exister entre l'ensemble des personnels impliqués, tels que le détenteur du processus, le détenteur du système, les personnes qualifiées et le service informatique. Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.* »<sup>17</sup>

### 1. Le détenteur du processus

Le détenteur du processus est chargé de définir des besoins métiers. Un besoin métier est un besoin spécifique formulé par l'utilisateur du système afin qu'un système informatique puisse répondre à ses objectifs et suivre ses processus. Ces besoins précisent ce que l'organisation attend du système en termes de fonctionnalités, de performances, guidant ainsi son développement et sa mise en œuvre.

Il est responsable de comprendre, à la suite d'une collaboration avec les différentes parties prenantes, les besoins métier spécifiques liés à un processus particulier au sein de l'entreprise. En fonction des besoins métier, le détenteur du processus doit concevoir ou améliorer le processus afin d'obtenir un système informatisé optimisé. Cela peut impliquer la révision des flux opérationnels, des procédures et des étapes du processus. Dès lors, pour obtenir une solution informatique adaptée aux besoins métiers et performante, le détenteur du processus doit travailler en équipe avec le service informatique. Lorsque le système informatisé est mis en place, le détenteur du processus surveille régulièrement sa performance. Il peut utiliser des indicateurs clés de performance (KPI) pour évaluer l'efficacité du processus et s'assurer qu'il atteint les objectifs fixés.

Il est responsable de la gestion quotidienne du système qui comprend la supervision des tâches, la gestion des exceptions et la résolution des problèmes. Il doit former les membres de l'équipe et les utilisateurs concernés au processus informatisé et s'assurer que tous comprennent comment utiliser efficacement le système pour accomplir leurs tâches. Le détenteur du processus est également chargé de l'amélioration continue du système. De façon synthétique, il est la personne responsable du processus opérationnel.

## 2. Le détenteur du système

Le détenteur (ou le fournisseur) du système gère celui-ci de façon globale, ainsi que son évolution et de son alignement avec les besoins. Il participe à la définition des exigences techniques du système, en collaboration avec les détenteurs du processus et les autres parties prenantes. Il s'assure que les besoins métier sont traduits en exigences techniques claires. Le détenteur du système élabore des plans pour la mise en œuvre, la mise à jour et la maintenance du système. Il coordonne les efforts nécessaires pour assurer que le système réponde en permanence aux besoins de l'organisation et veille à la sécurité du système, en mettant en place des politiques et des mesures de sécurité appropriées. Il évalue et gère les risques liés au système et prend des mesures pour les atténuer.

Le détenteur du système est responsable du maintien de la documentation complète du système, de la conformité aux réglementations, aux normes de sécurité et aux politiques internes de l'organisation.

## 3. La personne qualifiée

La personne qualifiée apporte une expertise technique avancée dans un domaine spécifique lié aux systèmes informatisés, et plus particulièrement : la programmation, la sécurité informatique, la gestion des bases de données, etc. Elle conseille l'équipe de gestion des systèmes informatisés et les autres intervenants sur les pratiques techniques et les approches à adopter pour résoudre des problèmes ou pour améliorer les systèmes. Elle peut être chargée de diagnostiquer les dysfonctionnements, d'identifier les vulnérabilités de sécurité, et de proposer des solutions. Elle peut être impliquée dans la formation et la sensibilisation des membres de l'équipe et des utilisateurs finaux aux aspects techniques liés aux systèmes informatisés.

Il est de sa responsabilité d'analyser et de résoudre des problèmes techniques et améliorer les systèmes en collaborant avec d'autres acteurs, tels que le détenteur du système ou le détenteur du processus. Elle documente les problèmes identifiés, les solutions proposées, les décisions techniques prises et les bonnes pratiques dans le but de conserver l'historique des activités techniques.

## 4. Le service informatique

Le service informatique est responsable de la gestion de l'ensemble de l'infrastructure informatique de l'organisation, y compris les serveurs, les réseaux, les systèmes de stockage,

les ordinateurs et les périphériques. Il assure la sécurité des systèmes informatisés en mettant en place la politique de sécurité, en surveillant les menaces potentielles et en répondant aux incidents de sécurité. Il participe au développement, à l'intégration et à la mise à jour des logiciels et des applications utilisés. En outre, il veille à la conformité réglementaire des systèmes informatisés, notamment en matière de protection des données.

Le service informatique est responsable de la formation avec le support du détenteur du processus les utilisateurs finaux à l'utilisation des systèmes informatisés, ainsi qu'à la sécurité informatique et aux meilleures pratiques. De plus, il garantit la maintenance régulière des systèmes, applique les correctifs de sécurité et fournit un support technique aux utilisateurs en cas de problèmes. Afin de continuer ou de reprendre les activités en cours sur le système informatisé, en cas de difficulté d'exploitation, il élabore ainsi le plan de continuité d'activité (PCA) et le plan de reprise d'activité (PRA).

## 5. L'utilisateur final du système

L'utilisateur final occupe une position centrale en tant qu'utilisateur principal de l'outil.

En effet, lors de la conception de la solution informatique, l'utilisateur final joue un rôle essentiel en identifiant les besoins, en validant les avancées du développement, en fournissant des commentaires continus et en participant aux tests utilisateurs. Son support et son avis sont cruciaux afin de garantir l'adéquation du système à son besoin.

Son rôle englobe un large éventail de responsabilités, allant de l'accomplissement des tâches quotidiennes à l'exploitation des fonctionnalités du système pour atteindre les différents objectifs. Il interagit activement avec l'interface utilisateur du système, en utilisant des commandes, en saisissant des données et en récupérant des informations clés à son travail. De plus, il a l'obligation de se conformer aux politiques et aux procédures établies par l'entreprise, que ce soit en matière de sécurité des informations, de gestion des données ou de confidentialité. En cas de dysfonctionnement, d'erreur ou de problème, l'utilisateur final joue un rôle déterminant en signalant les incidents à l'équipe informatique ou au détenteur du système. Il contribue ainsi à la résolution rapide des problèmes. Pour optimiser son utilisation du système, il participe à des sessions de formation afin de développer ses compétences et sa compréhension. En veillant à une utilisation responsable, à la précision des données et au respect des politiques, l'utilisateur final collabore de manière significative au bon fonctionnement du système informatisé tout en assurant la sécurité et l'intégrité des informations.

## **II. PROJET DE DIGITALISATION DU DOSSIER DE LOT : DE LA CONCEPTION A LA MISE HORS SERVICE**

Selon les BPF, le cycle de vie d'un système informatisé comprend : « *Toutes les phases de vie d'un système, de l'expression initiale des besoins jusqu'à sa mise hors service, et incluant la conception, les spécifications, la programmation, les tests, l'installation, l'exploitation et la maintenance.* »

Le dossier de lot électronique est considéré comme un système informatisé car il répond à la définition citée précédemment selon laquelle un SI inclut la saisie de données, le traitement électronique et la sortie d'informations afin de générer un rapport ou d'opérer un contrôle automatique.

Ainsi, le cycle de vie du dossier de lot digital est calqué sur celui des systèmes informatisés et comprend les différentes phases illustrées en comme suit :



**Figure 3 : Cycle de vie du système informatisé pour le dossier de lot digital**

La digitalisation du dossier de lot de production dans l'industrie pharmaceutique est un projet complexe, nécessitant l'intervention de différents acteurs et s'articulant en différentes étapes. A ce cycle de vie<sup>17</sup>, décrit dans le texte réglementaire des BPF; s'ajoutent différentes étapes avant l'expression du besoin, liées avec le fait que la digitalisation du dossier de lot est un projet.

Il y a une phase de délimitation du périmètre du projet et une étape de planification de déploiement du dossier de lot électronique (DLE) en tant que projet.

En effet, un projet se définit comme une série de tâches qui doivent être accomplies afin d'atteindre un résultat spécifique, en l'occurrence le déploiement de dossier de lot électronique dans une industrie pharmaceutique.<sup>21</sup>

### 1) Délimitation du périmètre

La délimitation du périmètre d'un projet détaillé est une étape indispensable dans la planification de tout projet. Elle consiste à préciser clairement ce qui est inclu dans le projet et ce qui ne l'est pas. Cette délimitation est essentielle pour éviter les dérives diverses qui pourraient compromettre le succès du projet. Ce dernier, dont le périmètre serait trop large et non clairement défini, aura de forte probabilité d'échouer.

Cette première analyse doit définir :

- L'origine du projet : découle de l'opportunité créée par le lancement du projet.
- Les objectifs du projet : il convient de définir ce que le projet vise à accomplir. Les objectifs doivent être spécifiques, mesurables, atteignables, réalistes et temporels.
- Les livrables du projet : le système d'exploitation, les documents et éléments liés à ce projet. Chaque livrable doit être clairement décrit et défini car cela concerne des éléments de la production du projet.
- Les contraintes : définir les contraintes du projet, telles que les limitations budgétaires, les ressources limitées, les délais, les limites techniques, les réglementations en vigueur. Les contraintes délimitent ce qui est possible dans le cadre du projet.
- Les exclusions : énumérer ce qui ne fait pas partie du projet. Les exclusions écartent ce qui ne sera pas accompli ou ce qui ne sera pas pris en charge dans le cadre du projet.
- Les parties prenantes : Identifier toutes les personnes qui peuvent intervenir de près ou de loin au projet. Cette cartographie des personnes clés aide à définir les interactions et les attentes intrinsèques.

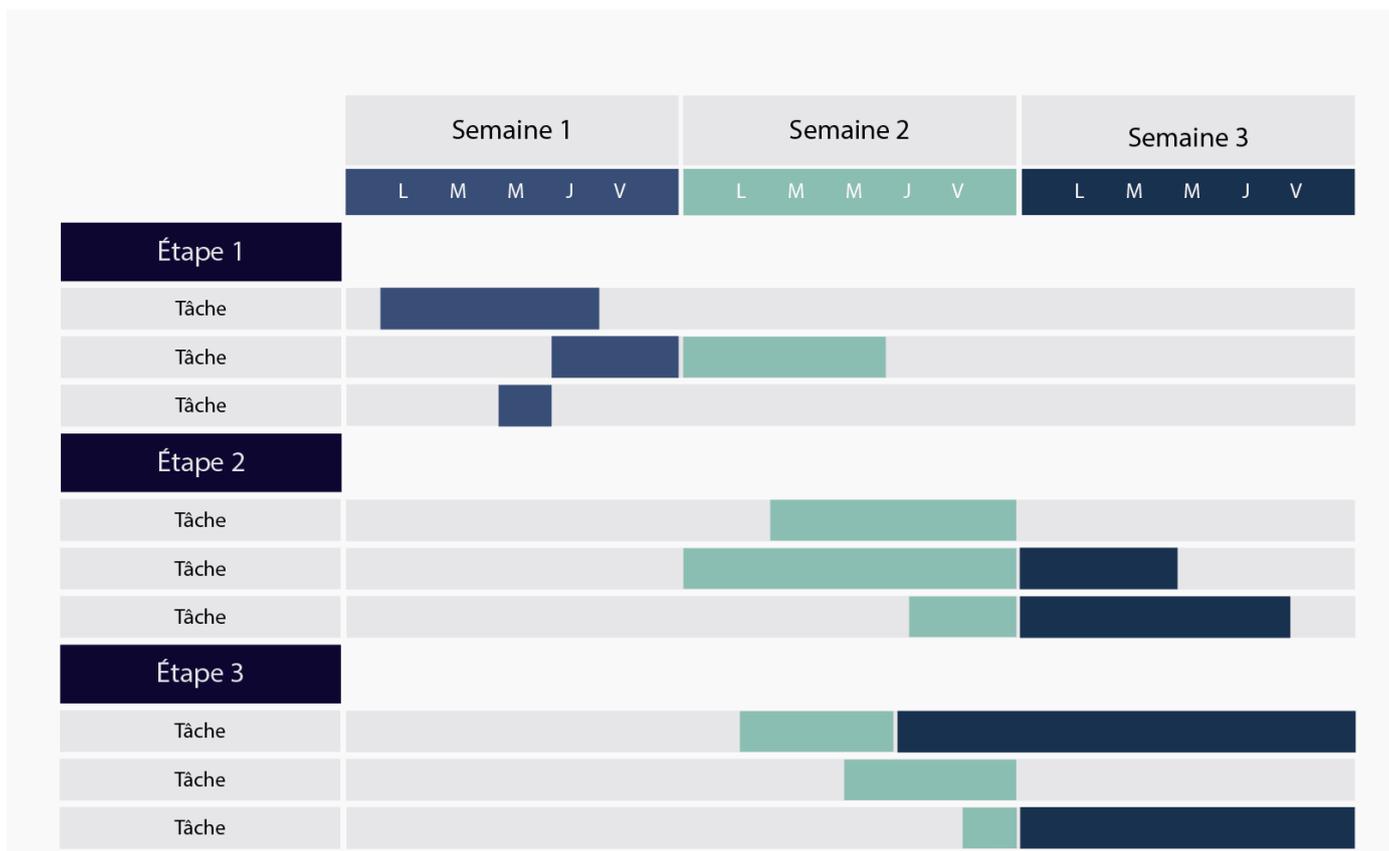
- Les critères de succès : Ces critères permettent d'évaluer si le projet a atteint ses objectifs. Les critères de succès peuvent inclure des mesures de performance, des normes de qualité, des indicateurs clés de performance.

## 2) La planification

La planification de projet est une phase centrale du cycle de vie d'un projet. La planification d'un projet est l'activité qui consiste à déterminer et à ordonnancer les tâches du projet, et à estimer leurs charges et déterminer les ressources nécessaires à leur réalisation.

La planification inclue les aspects de tâches, de jalons, de livrables, de planning et de chemin critique. Il s'agit de la séquence de tâches qui détermine la durée totale du projet. Ce chemin est continu depuis le début jusqu'à la fin du projet. Tout retard affectant une tâche du chemin critique est intégralement répercuté sur la durée du projet. Sa date de fin sera aussi impactée.<sup>22</sup>

Le diagramme de Gantt est un outil couramment utilisé en gestion de projet. Il est l'un des outils les plus efficaces pour représenter visuellement les différentes tâches à envisager, la date de début et la date de fin de chaque tâche, la durée escomptée de chaque tâche, le chevauchement éventuel des tâches, et la durée de ce chevauchement et le commencement et l'aboutissement du projet dans son ensemble tel qu'illustré en figure 4.<sup>23</sup>



**Figure 4 : Illustration de la représentation d'un diagramme de Gantt**

### 3) L'expression et la formalisation du besoin utilisateur

L'expression des besoins utilisateurs a une importance capitale. Il s'agit d'un processus méthodique visant à recueillir et à documenter de manière approfondie les attentes, les exigences et les fonctionnalités souhaitées par les parties prenantes et les utilisateurs finaux du dossier de lot électronique. Les besoins des utilisateurs sont formalisés dans un document nommé « spécification » qui est un document qualité obligatoire. Ce dernier est développé pour un système informatisé et constitue un point de référence tout au long du cycle de validation.<sup>24</sup> Selon l'annexe 11 des BPF : « *Les spécifications utilisateurs doivent décrire les fonctions requises du système informatisé et être basées sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF. Les exigences de l'utilisateur doivent être traçables tout au long du cycle de vie.* »<sup>17</sup>

Ces spécifications du besoin utilisateur (SBU), ou en anglais : « user requirement specification » (URS), documentent donc tous les besoins de l'utilisateur, de façon simple et synthétique.

De la même manière, les SBU sont mises en place conformément :

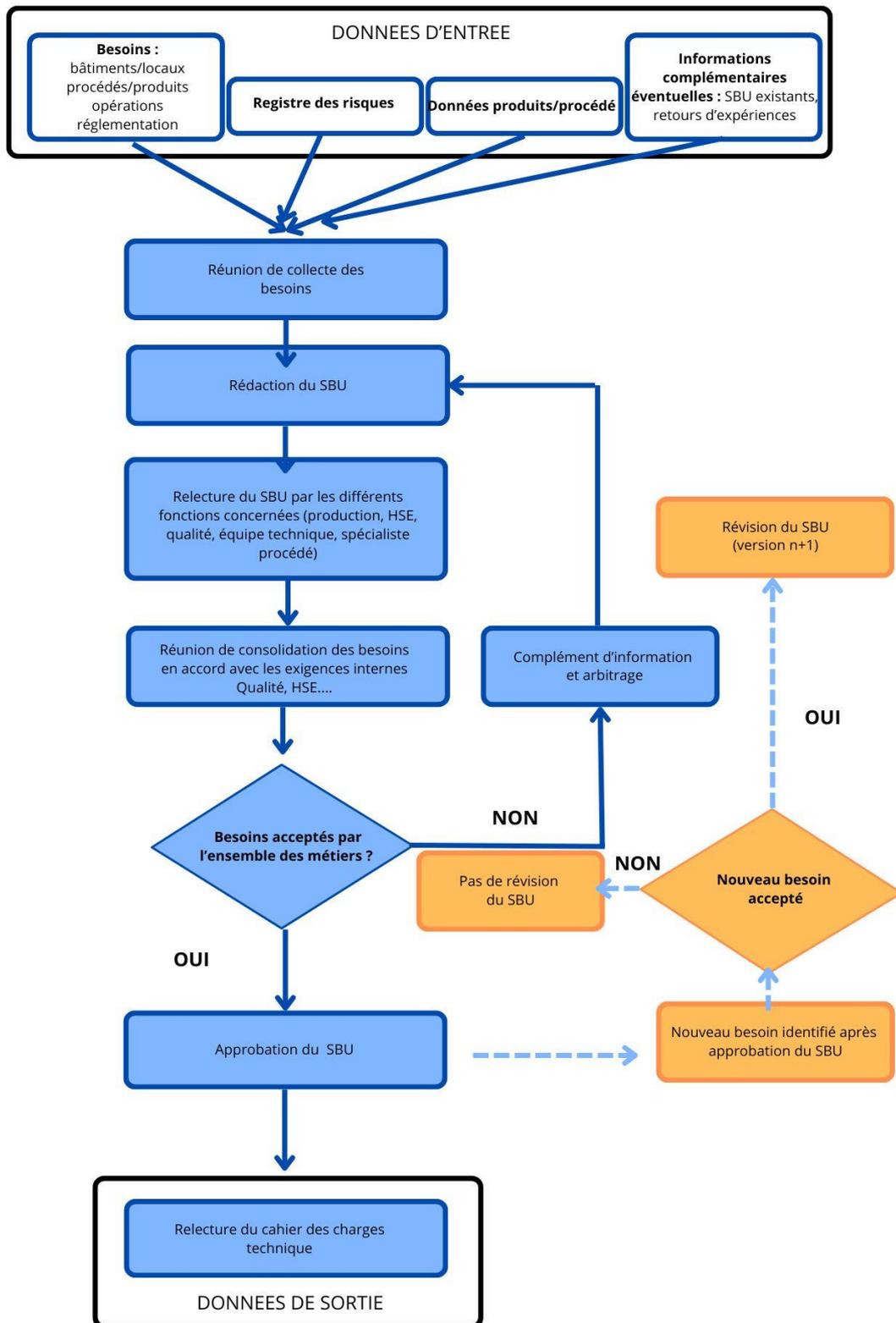
- À la connaissance du produit et des procédés ;
- Aux exigences de qualité réglementaires et de l'entreprise ;
- Aux exigences en termes de sécurité, d'opération, de performances et de maintenance.

Elles ne doivent pas spécifier, ni présumer des méthodes ou des solutions techniques requises pour répondre aux besoins. Aussi, les SBU n'ont pas uniquement vocation à définir les fonctions requises et l'utilisation prévue du système informatisé. Elles spécifient les exigences fonctionnelles liées au processus, détaillant les fonctionnalités nécessaires pour accomplir les actions requises, les paramètres à contrôler et les objectifs de l'implémentation ainsi que les critères d'acceptabilité.<sup>25</sup>

Cette démarche de constitution d'une SBU, détaillée en figure 5, permet d'établir clairement les objectifs à atteindre pour le projet de digitalisation, en fournissant des directives précises pour sa mise en œuvre.

Pour ce faire, diverses méthodes sont employées, telles que des entretiens approfondis, des questionnaires ciblés et d'autres techniques de collecte d'informations. Ces méthodes permettent de comprendre les besoins spécifiques des utilisateurs finaux dans le contexte numérique, et de les intégrer de manière proactive dans la conception et la planification du projet. Il est essentiel que ce processus de recueil des besoins soit dynamique et s'adapte aux changements et aux évolutions tout au long du cycle de vie du projet de digitalisation. Les technologies, les exigences légales et les attentes des utilisateurs peuvent évoluer, nécessitant ainsi des révisions régulières de l'expression des besoins. Cette expression des besoins joue un rôle fondamental :

- D'une part en servant de fondement solide pour la conception, le développement, la mise en œuvre et la validation du projet de digitalisation ;
- D'autre part en garantissant ainsi son alignement continu avec les attentes des parties prenantes et des utilisateurs finaux.



**Figure 5 : Processus de constitution d'une SBU**

#### 4) La conception du dossier de lot digital

La phase de conception fait suite à la phase de spécifications des besoins utilisateurs (SBU). Elle permet de traduire le besoin exprimé en spécifications fonctionnelles (SF) ou functional design specification (FDS) et spécification de conception (SC) ou design specification (DS).

Tout d'abord, les spécifications fonctionnelles ont pour but de décrire et de détailler comment le futur dossier de lot répondra aux SBU. Ces spécifications fonctionnelles explorent les fonctionnalités techniques permettant de satisfaire les exigences de l'utilisateur, les éléments interactifs, le fonctionnement de chaque étape utilisateur lors de la production.

Il est à noter qu'il existe deux types de spécifications fonctionnelles :

- Les spécifications fonctionnelles générales (SFG) sont la représentation fonctionnelle des besoins utilisateurs ;
- Les spécifications fonctionnelles détaillées (SFD) précisent les fonctionnalités listées dans les SFG et présentent une ébauche de ce que sera le dossier de lot digital.<sup>26</sup>

Dans un second temps, les spécifications de conception sont les réponses techniques aux spécifications fonctionnelles. Elles définissent le moyen pour mettre en œuvre les fonctions en détaillant les informations sur le système à acquérir, y compris l'ensemble des modifications, la documentation requise et les préconisations en matière d'infrastructure informatique. (serveurs, ordinateurs, réseaux, etc...)

Lorsque toutes les spécifications sont rédigées, la conception comprend une phase de gap analysis en parallèle d'une phase de simplification du dossier de lot.

Ces deux activités sont réalisées par l'utilisateur final du système afin de clarifier ce que sera le dossier de lot digital.

Le gap analysis est une méthode d'évaluation qui consiste à analyser l'écart entre un état actuel et un état cible.

L'objectif du gap analysis est de s'assurer que les éléments constitutifs du dossier de lot « papier » sont en accord avec le cadre fixé des exigences relatives à la constitution d'un dossier de lot de production, afin de digitaliser ces derniers.

Pour chacune de ces exigences, l'analyse consiste à caractériser les besoins du futur dossier de lot digital avec une projection de la situation future et d'évaluer l'effort de modifications requis.

Dans un premier temps, il est nécessaire de s'assurer que l'ensemble des éléments requis est présent dans le dossier de lot « papier ».

Dans un second temps, au regard des différences identifiées, l'analyse a consisté à définir un plan d'action à prendre en compte en vue de la digitalisation des dossiers de lot dans le système. Ceci permettra de s'assurer que tous les éléments attendus dans un dossier de lot seront bien présents dans le futur dossier de lot électronique.

Lorsque cette analyse est terminée, il est primordial de coter le niveau d'effort à fournir pour passer des réponses actuellement présentes dans le dossier de lot « papier » aux besoins identifiés pour digitaliser les dossiers de lot.

En parallèle de ce travail de gap analysis, la conception du dossier de lot électronique nécessite la simplification du dossier de lot. Le but est de définir les données minimales requises dans le dossier de lot pour la libération du produit. Cette étape sert notamment à délimiter les activités manuelles maintenues dans le futur dossier de lot électronique, les connexions à créer par le service informatique entre le DDL digital et son environnement, ainsi que d'établir si des contrôles basés sur la source d'acquisition des données doivent être effectués.

Afin de réaliser l'étape de simplification, les données contenues dans les DDL sont rassemblées dans un document de simplification permettant leur analyse dans le but de décider si elles sont conservées, ou non, selon l'impact potentiel produit/patient de ces dernières. Ce travail est pluridisciplinaire et nécessite de nombreux échanges et discussions afin de s'assurer que seront conservées les données :

- Indispensables au bon déroulement du procédé de fabrication ou dont la suppression pourrait avoir une incidence sur la qualité du produit ;
- Réglementaires, celles qui sont renseignées dans le dossier d'AMM ;
- Obligatoires selon les BPF ;

- Obligatoires selon les procédures internes de l'industrie utilisatrice.

Ce processus doit conserver un dossier clair pour l'utilisateur qui contient les instructions essentielles. La traçabilité doit aussi être suffisante car améliore l'efficacité opérationnelle.

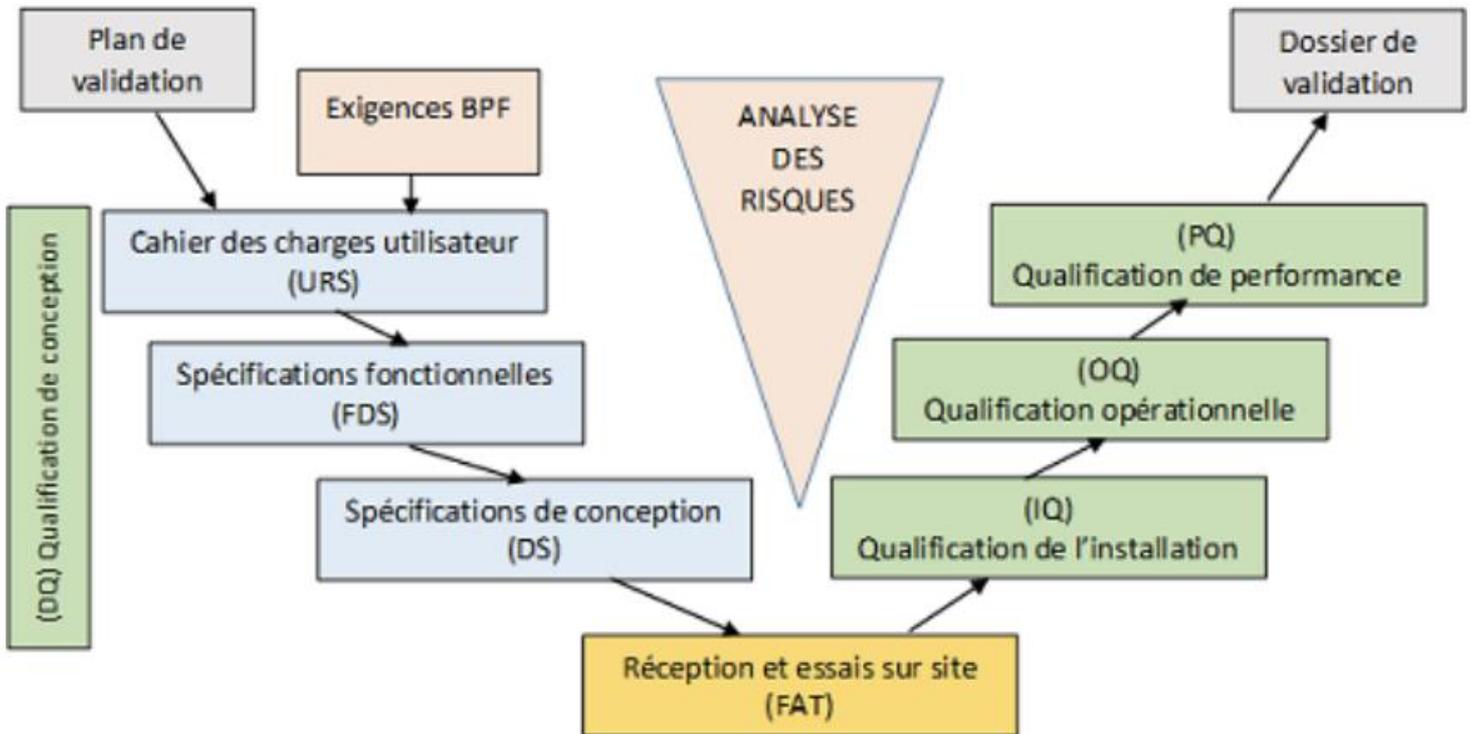
La simplification a pour but de réduire la quantité de données à digitaliser et d'identifier les données pertinentes à conserver. Ainsi, toutes les données non essentielles au bon déroulement de la fabrication du lot ou qui ne sont pas obligatoires, et toutes les données redondantes, sont supprimées. Le dossier conçu sera moins volumineux, moins complexe et plus facile à digitaliser.

En combinant l'analyse des écarts avec la simplification des dossiers de lot, les entreprises pharmaceutiques peuvent concevoir des dossiers de lot électroniques qui sont à la fois conformes aux normes réglementaires et efficaces sur le plan opérationnel, garantissant ainsi la qualité et la sécurité des produits.

#### 5) La qualification et la validation du dossier de lot digital

Le cycle en V est le modèle le plus répandu pour la qualification et la validation des systèmes informatisés, il est la base de la définition de la documentation du processus de traitement de l'information. Ce dernier, communiqué en Figure 6, permet de représenter tout d'abord les étapes de conception jusqu'à l'installation du SI mais surtout les différentes étapes de la phase de tests du SI.<sup>27</sup> Le déploiement en production d'un système informatisé dans une industrie pharmaceutique nécessite une phase de qualification validation. En effet selon l'annexe 11 des BPF rapporte : « *En ce qui concerne la validation de systèmes informatisés sur mesure ou personnalisés, un processus doit être mis en place afin de garantir une évaluation formelle et des retours d'information sur la qualité et les mesures de performance, et ce, pour toutes les étapes du cycle de vie du système.* »<sup>17</sup>

En d'autres termes, les résultats des tests doivent prouver que le système est robuste et fiable et qu'il a été développé en respectant les spécifications fonctionnelles et les spécifications des utilisateurs.

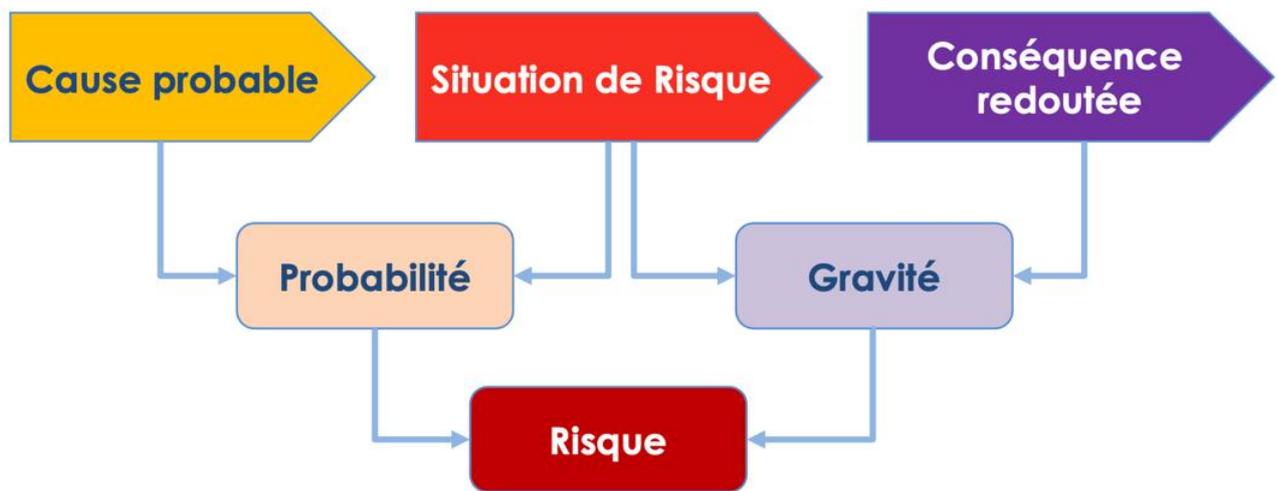


**Figure 6 : Représentation du cycle en V**

## A) L'analyse du risque

Le management du risque est une spécificité de l'industrie pharmaceutique puisque la maîtrise du risque patient est liée à la qualité du produit pharmaceutique.

Un risque constitue une situation d'écart à la normale du fait. Il se caractérise par sa probabilité d'occurrence et par sa gravité, tel que représenté dans la figure ci-dessous.



**Figure 7 : Représentation graphique de la définition du risque**

L'exercice de validation d'un système informatisé exige une approche de gestion du risque qualité. L'analyse du risque fonctionnel dans le cadre du déploiement du dossier de lot digital consiste à évaluer la criticité de chaque exigence des SBU afin de spécifier le cadre de réalisation et d'acceptation des résultats des différents tests de qualification.

Ainsi, afin d'évaluer la criticité du risque fonctionnel, la méthode « analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de criticité » (AMDEC) est couramment utilisée dans une démarche d'analyse et de prévention dans l'industrie pharmaceutique. Cette démarche est préconisée par le GAMP 5<sup>28</sup> et par l'ICH Q9 des BPF<sup>29</sup> afin d'identifier les modes de défaillance potentiels et les mesures à prendre pour atténuer les dysfonctionnements. Par cette méthode, les modes de défaillance sont jaugés selon la gravité de leur effet, la probabilité de leur occurrence mais également par leur détectabilité si des contrôles sont mis en place.

Les trois paramètres clés de cette AMDEC sont la détermination de la probabilité, de la gravité et de la détectabilité. Ces paramètres peuvent être analysés comme suit :

- La probabilité de survenue du risque est la fréquence et l'occurrence de ce dernier. Dans le cadre d'un système informatisé la probabilité dépend de la maturité et de la complexité du système ;
- La gravité est dans l'ICH Q9 « *la mesure des conséquences possibles d'un danger* » ;<sup>30</sup>
- La détectabilité selon le même référentiel est « *la capacité à mettre en évidence ou d'identifier un danger* ».

Ces trois paramètres donnent lieu à une cotation des risques selon leur importance dans le but de maîtriser le risque fonctionnel.

Ainsi, la qualification du SI contribuant à la gestion des dossiers de lot s'appuie sur cette cotation pour valider ou invalider les résultats des tests.

#### B) La planification de la validation

La première étape de la validation d'un système informatisé est la création du plan directeur de validation (PDV). Le PDV a pour objectif d'assurer que le processus de contrôle qualité est maîtrisé et d'expliquer la démarche générale de validation du SI. Il est adressé aux responsables et aux acteurs de la validation.

Selon l'annexe 15 des BPF : « *Les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou document équivalent.* » <sup>31</sup>

Cette annexe précise également les éléments que le PDV doit au minimum contenir, tout en étant bref, clair et concis :

- « *i. La politique de qualification et de validation ;*
- ii. La structure organisationnelle incluant les rôles et responsabilités pour les activités de qualification et de validation ;*
- iii. Le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site et leur statut de qualification et de validation ;*

iv. *La maîtrise des changements et la gestion des déviations appliquées à la qualification et la validation ;*

v. *Les recommandations pour la détermination des critères d'acceptation ;*

vi. *Les références aux documents existants ;*

vii. *La stratégie de qualification et de validation, incluant la requalification, le cas échéant».*<sup>31</sup>

La rédaction du PDV est basée sur une analyse de risque du système qui permet de s'assurer de l'exhaustivité des tests à effectuer. Le PDV précise les documents requis pour chaque test exécuté :

- Un protocole de test donne les informations sur le déroulé des tests ;
- Des fiches de tests décrivent les opérations à effectuer, les résultats et les preuves attendues ;
- Un rapport présente, analyse les résultats et permet de juger de l'état qualifié/validé du système.

### C) La qualification de conception

La Qualification de Conception (QC) est rapportée comme la « *vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé.* »<sup>24</sup>

Lors de l'élaboration des spécifications fonctionnelles le fournisseur du système recommande des équipements informatiques (en nombre, puissance, capacité mémoire, etc...) nécessaires pour assurer le fonctionnement et la sécurité du système informatisé projeté. La qualification de conception sera donc le document qui établira formellement que les spécifications fonctionnelles, les spécifications de conception et les préconisations d'équipements sont conformes aux exigences des spécifications du besoin utilisateurs.

La QC permet de vérifier que chaque exigence formulée dans les SBU est bien respectée par le système. Ceci permet de s'assurer que les spécifications sont prises en compte et d'éviter la découverte d'une non-prise en compte d'un besoin essentiel pour le système lors d'une étape plus avancée dans la qualification. Chaque besoin exprimé par l'utilisateur fait référence à une solution technique proposée par le fournisseur. Toute exigence, partiellement ou non couverte, doit faire l'objet d'une mesure corrective ou d'une justification pour être acceptée. La fin de la

QC permet de cibler correctement la fabrication du système selon les conclusions et solutions retenues.

#### D) Les essais à réception

Les tests d'Acceptation en Usine (TAU) et les Tests d'Acceptation sur Site (TAS) sont des étapes importantes pour vérifier la conformité de la conception et de la documentation du système fourni par le fabricant par rapport au besoin initial exprimé dans les SBU. Cette vérification s'opère avant de procéder à des tests et qualifications QI/QO supplémentaires. Mais aussi avant la mise en production du SI.

Les tests d'acceptation en usine sont effectués directement chez le fournisseur du système dans le but de fournir la preuve documentée que le système a été fabriqué et fonctionne selon les spécifications demandées. Selon l'annexe 15 des BPF traitant de la qualification et de la validation : « *Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.* » <sup>24</sup>

La finalité de ces tests est d'autoriser la livraison du système sur le site du client.

Lorsque le logiciel est livré, des tests d'acceptation sur le site (TAS) sont effectués ; l'utilisateur final du système démontre que ce dernier fonctionne selon les spécifications qu'il a établi et qu'il est installé et paramétré en conformité avec ses attentes. Les tests sont réalisés en présence du client ou d'un représentant et ont pour but d'autoriser la réception de l'équipement chez ce dernier. Lorsque les tests à réception permettent d'établir un rapport de test concluant, une phase de qualification d'installation débute.

#### E) La qualification d'installation

La Qualification d'Installation (QI) doit être effectuée sur les système informatisés, leur but est de vérifier que le système est « *conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.* » <sup>24</sup>

La QI permet de s'assurer que l'installation du système chez le client et les interactions du système avec d'autres systèmes ou équipements sont en conformité avec la conception du système, les préconisations du fabricant et l'environnement du client.

Elle permet de s'assurer que sont bien respectées les exigences liées à l'environnement :

- D'exploitation qui sont associées à l'alimentation électrique, à l'humidité, aux zones de production ;
- Informatique, lesquelles sont rattachées à l'infrastructure informatique : serveurs, réseaux et aux périphériques : imprimantes, scannettes.

Grâce à l'établissement du rapport de tests écarts, une phase de qualification opérationnelle peut débiter.

#### F) La qualification opérationnelle

La Qualification Opérationnelle (QO) correspond aux tests fonctionnels et permet d'évaluer le système sur son lieu d'utilisation final, en d'autres termes que le système fonctionne comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées, qu'il est opérationnel. L'annexe 15 des BPF en matière de qualification/validation précise : « *la QO doit comporter les éléments suivants :*

- *Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;*
- *Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas.»*<sup>24</sup>

L'analyse du risque fonctionnel détaille les différents types de tests fonctionnels qui peuvent être réalisés en QO afin de répondre aux exigences des BPF décrites ci-dessus.

Des tests aux limites pour contrôler le fonctionnement standard dans les limites minimales et maximales du système, des tests en conditions normales, ont vocation de montrer que le système permet de faire ce qu'il est supposé faire en réponse à des données d'entrées cohérentes. Des tests en conditions anormales mettent en lumière que le système est capable de ne pas faire ce qui n'est pas attendu en réponse à des données d'entrées incohérentes.

À ces trois tests peuvent s'ajouter les tests de stress qui précisent la capacité du système à continuer de fonctionner dans des conditions anormales et sa capacité de récupération des données lorsque les conditions sont retournées à la normale.

Dès lors que ces différents tests fournissent des résultats concluants, par rapport aux conditions d'utilisation attendues du système, la phase de qualification de performance peut débuter.

#### G) La qualification de performance

La qualification de performance (QP) permet d'apporter la preuve documentée que le système est capable de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opératoire et des spécifications approuvées.

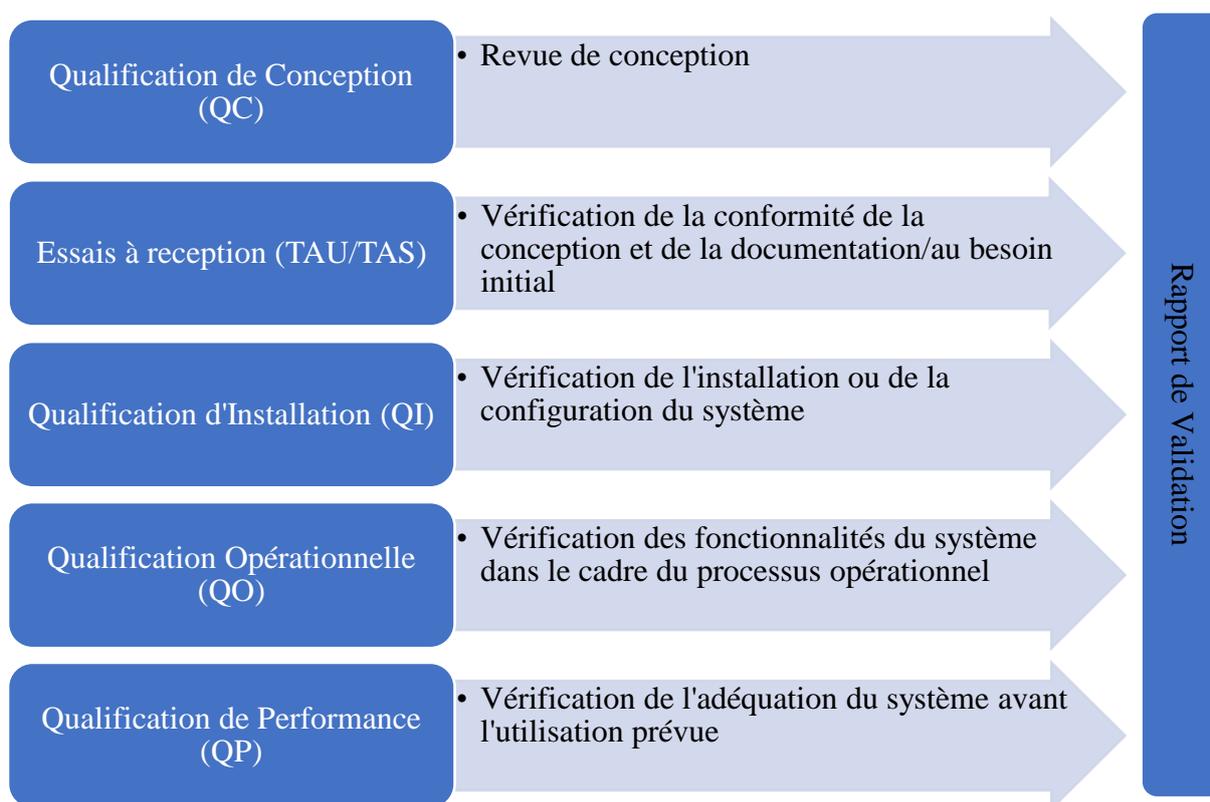
Ces tests de performance, basés sur l'analyse du risque fonctionnel, sont réalisés par l'utilisateur final du système afin de s'assurer que le système opère selon les spécifications des utilisateurs et les spécifications techniques.

La QP se divise en deux étapes :

- La première a pour but de procéder à des vérifications avant la mise en production dans l'environnement de validation (en préproduction) afin de prouver que le système est prêt et correctement paramétré pour être utilisé en production ;
- La seconde phase de QP est quant à elle réalisée dans l'environnement de production validé pour s'assurer que le système fonctionne conformément aux exigences et de manière reproductible dans l'environnement définitif.

#### H) Le rapport de validation

A l'issue, des différentes phases de qualification synthétisées en figure 8, le rapport de validation doit être rédigé et signé.



**Figure 8 : Synthèse des étapes de qualification d'un système informatisé**

Le rapport de validation réalise la synthèse de l'ensemble des fiches de tests exécutés lors des différentes phases de qualification. Ce rapport constitue le résultat final de l'étape de validation du SI. Il statue sur les différentes activités et les points clés relevés dans les fiches de test et de conclure sur l'état validé du système.

Lorsque le système informatisé est validé, il devient fonctionnel en activité de routine et peut être utilisé dans l'environnement de production. La formalisation de cette étape finale se traduit par l'approbation d'une autorisation de mise en production.

#### 6) La mise en production du dossier de lot digital

La phase de mise en production du dossier de lot digital fait suite à la signature du rapport final de validation. Elle constitue l'étape charnière du déploiement du SI. Cette mise en production se fait dans un système qui est validé de façon documentée et correspond à l'utilisation en routine.

La mise en production suppose un certain nombre de prérequis :

- Un processus établi permet de gérer le changement et les non-conformités en production ;
- La documentation est mise à jour et approuvée ;
- Les utilisateurs du système sont formés à l'utilisation du SI et la formation est documentée ;
- Les droits d'accès sont configurés dans le système.

### 1. La gestion du changement en production

L'ICH Q10, relatif au système qualité pharmaceutique, évoque le système de gestion des changements et précise : « *Afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements (...) Le système de gestion des changements permet d'asseoir une amélioration continue, entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements.* »<sup>32</sup>

La gestion des changements est également décrite comme : « *Une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements.* »<sup>33</sup>

Un changement se définit comme toute modification planifiée pouvant influencer sur la Qualité du produit ou la reproductibilité du procédé : toute addition, remplacement ou suppression d'un process de fabrication et/ou de contrôle, de matières/produits, de locaux/bâtiments, équipements, utilités ou d'une pratique opérationnelle.

La gestion du changement concourt à :

- Évaluer l'impact des changements sur la conformité du produit fini ;
- Évaluer l'impact sur la qualité du médicament, des changements intervenus en matière de locaux, d'équipements, de matières, de procédé de fabrication ou dans le cas du dossier de lot électronique de transferts de technologie ;
- Déterminer les actions nécessaires à la mise en œuvre d'un changement ;
- S'inscrire dans une démarche d'amélioration continue.

La gestion du changement en production, dans le cadre du déploiement du dossier de lot digital, est nécessaire afin de mettre en production ce changement. Cette gestion se compose en différentes étapes dont la finalité est d'assurer la maîtrise des changements.

Le processus de gestion d'un changement débute par la demande/description du changement, qui précise tous les éléments permettant de définir l'état futur, de justifier le changement ou d'évaluer le risque dans cette situation.

Lorsque le changement est décrit, une évaluation par des experts spécialistes dans leur domaine d'activité. Les objectifs de cette évaluation sont de :

- S'interroger sur l'impact et sur les étapes en amont, jusqu'au produit fini ;
- Identifier les livrables/actions à réaliser afin de maîtriser l'impact de ce changement.

Les actions constituent un plan d'action sur la base des livrables requis dans les évaluations des différents experts.

La réalisation de l'ensemble des actions tend à implémenter le changement en production de routine en conservant la continuité de la qualité. Lorsque le changement est mis en production il est alors clôturé.

## 2. La gestion des non-conformités en production

Une non-conformité s'analyse comme tout écart, toute déviation ou toute situation d'anomalie par rapport à la réglementation en vigueur ou aux attentes établies dans les documents du système qualité de la société. Les non-conformités peuvent survenir à différents stades de la production et peuvent avoir différentes causes, notamment des défaillances du matériel, des erreurs humaines, des défauts de conception ou des problèmes de conformité réglementaire... Ces non-conformités peuvent se manifester sous différentes formes : variation dans les propriétés physiques ou chimiques, des erreurs documentaires, des situations d'écart par rapport aux procédures.

Il est nécessaire de mettre en place un processus rigoureux pour détecter, documenter, évaluer et corriger les déviations.

Le processus de gestion des non-conformités débute par sa détection qui peut se faire par plusieurs manières. Et ce, notamment par le biais de contrôles qualité réguliers, de système de surveillance en temps réel ou même de signalement. Lorsque l'anomalie est détectée, elle est documentée de manière détaillée dans le système de gestion de la qualité de l'entreprise. Cela inclut des informations telles que la nature de l'anomalie, sa gravité potentielle, la partie du processus impactée et les circonstances de sa découverte. La non-conformité est ensuite évaluée de façon approfondie pour comprendre les causes racines de l'anomalie. Les méthodes d'investigation sont diverses, les plus connues sont les « 5M » (Matière, Main d'œuvre,

Méthode, Matériel et Milieu), « QQQCCP » (Qui, Quoi, Où, Combien, Pourquoi) ou encore les « 5 Pourquoi » qui est une technique de résolution de problèmes qui utilise la répétition de la question « pourquoi » pour explorer les relations de cause à effet qui contiennent un problème particulier.

Sur la base des résultats de l'évaluation, des actions correctives et préventives (CAPA) sont déterminées pour résoudre l'anomalie et prévenir sa récurrence. Les CAPA peuvent inclure des modifications des procédures opérationnelles, des ajustements d'équipement, des formations du personnel, des révisions des spécifications du produit, etc...

Leur mise en place peut faire intervenir différents acteurs tels que : la production, la qualité opérationnelle, les affaires réglementaires...

Le progrès des actions correctives et préventives sont suivis pour s'assurer qu'elles sont mises en œuvre de manière efficace, conforme et pérenne. Un suivi d'efficacité des actions peut également être instauré. Dès lors que les actions correctives et préventives sont exécutées, le dossier de l'anomalie est clôturé.

En synthèse, toute non-conformité doit être documentée, évaluée et traitée de manière appropriée pour minimiser les risques pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

Dans le cadre du déploiement du dossier de lot électronique, la mise en place d'un processus de gestion approprié des non-conformités, documenté et compatible avec son utilisation, est nécessaire à la phase de déploiement.

### 3. La mise à jour documentaire

Selon les BPF : « Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF (...) Tous les types de documents doivent être définis et respectés. Les exigences s'appliquent de la même manière à toutes les formes de supports documentaires mis en œuvre. Les systèmes complexes doivent être compris de tous, bien documentés, validés et des contrôles appropriés doivent être mis en place (...) Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. »<sup>5</sup>

Le texte réglementaire précise donc qu'une documentation complète, revue et à jour doit être en place afin d'assurer la conformité des opérations. Cette documentation doit être approuvée par une personne formée à l'approbation des documents qualité, laquelle est bien souvent une

personne du service qualité. Le déploiement du dossier de lot digital implique un changement dans la pratique de routine ainsi un vaste travail de révision de la documentation de production doit être accompli.

Cette documentation doit être constituée d'au minimum deux éléments :

- Les procédures qui ont pour but de décrire le processus de gestion de la production avec le dossier de lot électronique, de délimiter l'utilisation de ce système et d'en expliciter l'organisation. Elles ont également pour finalité de décrire les rôles et responsabilités des différents utilisateurs du SI.
- Les instructions ou les modes opératoires sont des documents opérationnels. Elles décrivent les opérations à réaliser et la manière de le faire. Leur rédaction nécessite une bonne connaissance du fonctionnement du dossier de lot digital car elles permettront aux personnes de réaliser différentes tâches de façon guidée.<sup>5</sup>

La documentation relative au déploiement du dossier de lot digital doit également décrire toutes les modalités transverses. A titre d'exemple, le système documentaire prévoit la gestion des accès, la gestion des signatures électronique, la gestion des modifications, la gestion des déviations et la gestion des données ainsi que la gestion des formations au nouvel outil.

#### 4. La formation des utilisateurs du système

Le déploiement du dossier de lot électronique est responsable d'une nouvelle façon de travailler pour l'ensemble des utilisateurs du nouveau système, ainsi il est nécessaire de dispenser une formation initiale adaptée aux besoins des différents types d'utilisateurs.<sup>34</sup>

Un plan de formation individuel doit être édité et cohérent avec les compétences nécessaires à l'exécution des opérations de l'utilisateur.

La formation est également importante car elle assure l'employabilité des salariés. En effet, elle concourt à améliorer l'adaptabilité de l'utilisateur quant à ses fonctions.<sup>35</sup>

Les utilisateurs ont donc l'occasion, lors des entretiens professionnels se réalisant tous les deux ans, de solliciter auprès de l'employeur un plan de formation spécifique.<sup>36</sup>

Dans le même sens, le bilan de compétences, qui se réalise au bout de six années d'ancienneté, développe les stratégies en ressources humaines.<sup>37</sup>

L'utilisateur peut, à cet effet, faire valoir ses demandes de mobilité sur ses fonctions ou de bénéficier de formations diplômantes et qualifiantes.

Les supports de formation théorique, les évaluations et les preuves de formation font partie de la documentation nécessaire. Une formation pratique doit également être dispensée.

L'accompagnement des utilisateurs peut prévoir la présentation sur le terrain des instructions au poste de travail afin de les familiariser à leur utilisation et à leur respect qui permettra de garantir la qualité requise des différentes opérations.

## 5. La configuration des droits d'accès

L'annexe 11 traitant des systèmes informatisés précise : « *afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies.* » <sup>17</sup>

Les droits d'accès attribués sont définis compte tenu de l'utilisation des fonctionnalités par l'utilisateur du système. Différents profils d'acteurs sont ainsi précisés. Selon le profil attribué à l'utilisateur en corrélation avec ses missions, ce dernier pourra les effectuer sur le système. Tout utilisateur possédant un droit d'accès au système dispose d'un identifiant unique de connexion.

La création des accès suppose la formation de l'utilisateur aux tâches qui lui incombent. Cette classification des utilisateurs permet de limiter les accès et sécuriser l'utilisation du système.

## 7) La maintenance de ce système informatisé

La pérennité d'un système informatisé est assurée par sa gestion appropriée tout au long de son cycle de vie. La maintenance logicielle a pour but de rétablir les composants du système informatique et de les maintenir dans un état spécifié pour un service déterminé. La maintenance se divise en trois phases :

- Préventive : effectuée avant la détection d'une défaillance, elle est effectuée à des intervalles déterminés. Elle est destinée à réduire la probabilité de défaillance du système ainsi qu'à maintenir le système dans un état validé. Le maintien en état validé,

passer par la maintenance préventive en complément d'un processus robuste de gestion des changements. L'objectif est de surveiller et d'évaluer une possible dérive du système.<sup>38</sup>

L'évaluation périodique du SI est une exigence formulée dans les BPF selon : « *Les systèmes informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation afin de s'assurer qu'ils restent dans un état validé et conforme aux BPF.* »<sup>17</sup>

- Corrective : vise à corriger les défauts de fonctionnement ou les non-conformités détectées du système informatisé. C'est une maintenance effectuée après la détection d'une défaillance et destinée à remettre un outil informatique dans un état lui permettant d'accomplir la fonction pour laquelle il a été validé.
- Évolutive : consiste à modifier progressivement le SI en l'enrichissant de fonctions ou de modules supplémentaires, ou en remplaçant une fonction existante par une autre, voire en proposant une approche différente, cette modification du système initialement validé conduit à une reprise de qualification du système.

#### 8) La mise hors service de ce système informatisé

Le déploiement d'une solution digitale implique, à terme, son obsolescence et causera l'arrêt de système pour un remplacement ou un arrêt total de la solution.

Dans le cas d'un remplacement du SI par une nouvelle solution, la migration des données est un élément clé du changement de système encadrée par un plan de migration. Les données migrées doivent être intactes et complètes, lorsque la migration s'achève. Un rapport de migration est alors généré et approuvé.

L'arrêt du système informatisé doit être planifié et documenté. De plus, il est nécessaire d'assurer la conservation des données qui ont été traitées dans le DDL électronique.

L'annexe 11 des BPF relative aux systèmes informatisés précise : « *Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée.* »<sup>17</sup>

Cette précision dans l'annexe 11 introduit la notion de disponibilité au long terme de la donnée, notion explicitée dans le paragraphe ci-après.

## 9) L'intégrité des données dans ce système informatisé

Pour rappel, un système d'information possède 4 fonctions :

- L'acquisition de la donnée ;
- Le stockage de la donnée ;
- Le traitement de la donnée ;
- La restitution de la donnée.

Comme nous pouvons le constater la donnée est l'élément central d'un SI.

L'intégrité des données, contenues dans le système informatique déployé pour la gestion électronique des dossiers de lot, est un enjeu majeur du projet puisque celles-ci supportent une décision pharmaceutique.

L'intégrité des données est un axe important amenant à une convergence internationale sur les attendus réglementaires en la matière.

En effet, depuis de nombreuses années, à la suite d'un certain nombre de lettres d'avertissement ou « warning letters » adressées par la FDA, de nombreuses recommandations ont été publiées pour encadrer le sujet. La publication de ces nombreuses recommandations et l'intérêt apporté à la notion d'intégrité des données est également la résultante du développement de la digitalisation des processus et de l'augmentation de l'utilisation des systèmes.

En juillet 2021, a été publié le « PIC/S Guidance Good Practices for Data Management and Integrity in regulated GMP/GDP Environments » lequel sert de référence en matière d'intégrité des données ou data integrity.

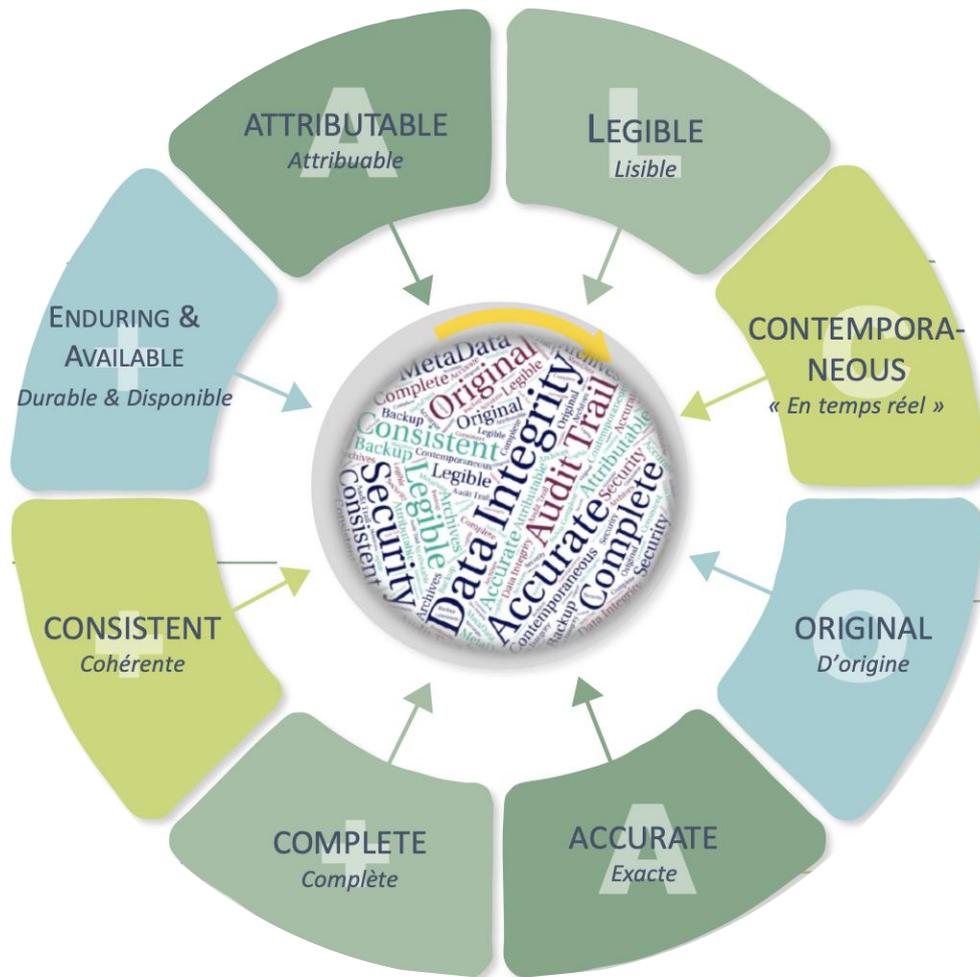
Ce texte précise en la matière : « *le système de qualité pharmaceutique doit tenir compte du traitement des données tout au long de leur cycle de vie. La surveillance des processus et des systèmes permet de respecter les principes de la protection des données et de se conformer aux principes de l'intégrité des données, y compris le contrôle des erreurs intentionnelles et non intentionnelles.* »<sup>19</sup>

Le cycle de vie de la donnée commence par l'acquisition, dans le cadre du dossier de lot électronique, des données électroniques des équipements, des fichiers Excel, des entrées manuelles, puis le traitement de ces données par calcul, par modification/ correction, par l'analyse et par la transformation. Ensuite, vient une étape d'utilisation des données avec leur impression, la génération des alertes/contrôles automatisés, pour la prise de décision et le suivi

de performance. Lorsque les données ont été utilisées, elles sont archivées donc sauvegardées et stockées.

Les données sont considérées comme intègres dès lors qu'elles respectent l'acronyme ALCOE+, à savoir : Attribuables, Lisibles, Contemporaines, Originales et Exactes. Le « + » fait référence à : Complètes, Cohérentes, Durables et Disponibles. Ce principe d'ALCOE+ est schématisé en figure 9 :

- Attribuables : les données collectées sont attribuables à une personne donnée et doivent lui être reliées au moyen d'un identifiant unique ;
- Lisibles : les données doivent être lisibles visuellement ou électroniquement et ne peuvent être altérées ;
- Contemporaines : les données doivent être enregistrées au moment où elles sont générées, soit en temps réel ;
- Originales : les données doivent être dans leur format d'origine ou être une copie certifiée ;
- Exactes : les données sont conformes à la donnée d'origine ;
- Complètes : toutes les données, incluant par exemple chaque tentative, réanalyse ou répétition d'une séquence, sont présentes et disponibles ;
- Cohérentes : tous les éléments constituant les données, tels que la séquence des événements, doivent être datés dans l'ordre prévu ;
- Durables et Disponibles : Les données doivent être stockées sur un support de stockage validé et durable et doivent être disponibles pour revue toute leur durée de vie.



**Figure 9 : Principes de l'ALCOE+ pour l'intégrité des données**

Le terme « attribuable » introduit la notion de signature électronique. En effet, pour que la donnée soit attribuable, il est nécessaire d'identifier et d'imputer une donnée à un utilisateur. Le texte réglementaire 21 CFR, partie 11 éditée par la FDA « Enregistrements électroniques et signatures électroniques », définit une signature électronique comme « *une compilation de données informatiques de tout symbole ou série de symboles validée, adoptée ou autorisée par un individu constituant un engagement légal équivalent à la signature manuscrite d'un individu.* » En la matière, cette réglementation précise que chaque signature électronique doit être unique pour une personne donnée et ne peut être réutilisée par une autre personne.<sup>16</sup>

Dans les BPF, l'annexe 11 dans sa partie relative à la signature électronique prévoit que : « *Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :*

- *avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;*
- *être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;*
- *comprendre l'heure et la date de leur application. »*<sup>17</sup>

Ainsi, les signatures électroniques doivent démontrer qu'elles sont aussi fiables, aussi dignes de confiance qu'une signature manuscrite sur papier qui elle ne s'efface pas, ne se copie pas, ne se transfère pas, qui est unique pour une personne donnée et qui est liée aux documents signés.

La donnée doit être exacte, ce qui suppose que lorsque des données critiques impactant la libération du lot sont saisies, un second utilisateur différent de celui qui a réalisé la saisie effectue une double vérification en temps réel de la saisie qui ne sera pas retrouvable et donc une double signature. Ces deux vérifications permettent de valider la saisie et d'attester de la véracité de la donnée renseignée dans le système.

La donnée doit être complète et disponible, ce qui suppose que toute modification ayant été apportée doit être retrouvable. Pour cela, est mis en place un journal d'audit ou « audit trail » qui est un enregistrement électronique sécurisé et généré par un système informatisé. Il est horodaté et permet de reconstruire le déroulement des événements liés à la création, la modification ou la suppression d'un enregistrement électronique.

Il permet également de tracer la chronologie des actions sur les données et de répondre aux questions : « Qui ? Quoi ? Quand ? Pourquoi ? » concernant un enregistrement. « L'audit trail » doit être revu à fréquence définie dans la procédure d'utilisation du système.

La disponibilité de la donnée suppose son archivage. Le système d'archivage et de récupération des données, post libération du lot - soit des années plus tard -, doit être testé et garanti.

De plus, lorsqu'une opération est de nouveau effectuée suite à la suite d'un défaut d'opération ou d'équipement, la donnée de l'opération, n'ayant pu aboutir, doit rester disponible sans être écrasée par la nouvelle saisie lors du retour en situation normale du système. Cela permet de garder les données complètes et disponibles et donc de garantir l'intégrité totale de ces dernières.

Enfin, les données informatiques vont poser des difficultés dans le sens de la réglementation européenne de protection des données (gestion des données par les salariés, type de données collectées, sensibilité des éléments inscrits informatiquement, etc.).

Pour aider les entreprises, la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), qui est une autorité administrative indépendante, publie de nombreux guides et bonnes pratiques.

Ainsi, la CNIL fixe plusieurs objectifs pour protéger les données et transmettre les précautions élémentaires afin d'écartier tout risque de piratage.

Par exemple, plusieurs fiches concrètes sont détaillées par la CNIL, à l'instar des objectifs suivants :

- Piloter la sécurité des données (recenser les données grâce à un registre, formaliser les schémas d'interconnexions et de flux des données, définir un plan d'action de sécurité informatique, contrôle périodique des mesures, assurer le suivi avec la Direction de l'entreprise) ;
- Définir un cadre pour les utilisateurs (rappel des règles, mise en place d'une charte des modalités d'utilisation des moyens informatiques, information sur les responsabilités et les sanctions encourues en cas de non-respect de la charte, former les utilisateurs) ;
- Authentifier les utilisateurs (définir un identifiant unique, stocker l'empreinte des mots de passe, changer régulièrement ces mots de passe avec complexité, communiquer sur la gestion d'un mot de passe robuste) ;
- Protéger le réseau informatique (limiter l'accès internet, et le réseau wi-fi, privilégier le protocole avec un accès direct pour l'administration du réseau, sécuriser les serveurs avec des comptes nominatifs et des logiciels de détection puis de suppression de programmes malveillants) ;
- Sécuriser les locaux (badgeage, clé numérique, élément anti intrusion) ;
- Cloud (cartographier les données, évaluer le mode de déploiement s'il doit être privé/public ou hybride, chiffage des données au repos avec des clés cryptographiques).

**PARTIE 3 : DIGITALISATION DU DOSSIER**  
**DE LOT VERS L'AMELIORATION**  
**CONTINUE : OPPORTUNITES, LIMITES ET**  
**PERSPECTIVES**

## **I. Problématiques du dossier de lot papier face aux opportunités et limites du dossier de lot électronique : analyse comparative de l'impact du déploiement au regard de l'amélioration continue.**

Pour rappel, le dossier de lot papier est constitué de l'ensemble des dossiers de production, de conditionnement et des résultats des tests de contrôle émis pour un lot fabriqué.

Le constat des problématiques du dossier de lot papier nous amène à évoquer les opportunités apportées par le dossier de lot électronique.

Le déploiement du dossier de lot électronique est processus long, nécessitant différentes ressources tant sur le plan financier, que sur le plan humain et technique.

Le déploiement de cette nouvelle façon d'enregistrer et de conserver les données de production n'est pas seulement une transposition du format papier mais est une véritable innovation technologique qui apporte de nombreux avantages. Les avantages de ce déploiement sont réglementaires, qualitatifs, financiers et ont également des atouts directs sur la production.

Les bénéfices apportés par le dossier de lot électronique s'inscrivent dans la démarche d'amélioration continue de l'industrie pharmaceutique.

L'amélioration continue occupe une place prépondérante dans l'industrie pharmaceutique, où la qualité des produits et la sécurité des patients sont des priorités absolues. Les entreprises pharmaceutiques s'engagent dans des processus d'amélioration continue pour optimiser leurs pratiques de fabrication, de contrôle qualité et de gestion des risques. Cette approche vise à identifier constamment les opportunités d'optimisation afin d'améliorer la qualité, l'efficacité et la conformité réglementaire. Dans l'industrie pharmaceutique, où les enjeux en termes de santé publique sont élevés, l'amélioration continue est non seulement une pratique commerciale, mais aussi une obligation morale et réglementaire pour garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques fournis aux patients. En intégrant l'amélioration continue dans leur culture d'entreprise, les entreprises pharmaceutiques peuvent maintenir un haut niveau de performance et de compétitivité tout en répondant aux exigences réglementaires et en assurant la confiance des patients et des autorités de réglementation.<sup>39</sup>

De plus, cet investissement financier supporté par les industries pharmaceutiques doit faire l'objet de retombées économiques afin d'être rentable. La mise en place à des avantages financiers sur le long terme.

Le déploiement du dossier de lot électronique représente souvent un projet d'envergure, nécessitant des ressources importantes en termes de temps, de main-d'œuvre et de budget. Toutefois, malgré ces défis initiaux, il est crucial de reconnaître que cet investissement est conçu pour générer des retours sur investissement à long terme, visant à assurer la rentabilité du projet.

Bien que le DLE présente de nombreuses forces et opportunités il révèle toutefois certaines limites.

Cette analyse comparative permettra d'étudier les réponses bénéfiques apportées par le DLE face aux problématiques du dossier de lot papier. Dans un troisième temps, les limites du dossier de lot qu'elles soient liées aux facteurs humains, techniques et technologiques seront exposées. Ces difficultés suggérées par le DLE sont des axes d'amélioration pour les années à venir dans le déploiement généralisé dans les industries pharmaceutique de cette traçabilité dématérialisée.

Problématiques du dossier de lot papier	Opportunités du dossier de lot électronique	Limites du dossier de lot électronique
Traçabilité et intégrité des données		
Problématique : la multitude des supports	Réponse bénéfique : un document unique	Limite : la résistance au changement face à cette différence de support de la donnée
<p>La multitude de supports, sur lesquels l'information est stockée, favorise la possibilité de perte physique de l'un des documents au cours des différents flux. Cela conduit aussi à la perte d'une ou de plusieurs données nécessaires à la libération du lot sur le marché avec la qualité requise.</p> <p>Chaque élément, constituant le dossier de lot dans son intégralité, est un exemplaire unique. Ce qui implique qu'en cas de perte, ou même de détérioration, il ne peut être réédité ou retrouvé.</p> <p>Il en est de même pour l'ensemble des documents annexes pouvant être volant dans le dossier de lot</p>	<p>Le DLE est un document informatique qui centralise l'ensemble des documents du dossier de lot et est accessible tout en étant identique à partir de divers appareils et localisations.</p>	<p>L'une des limites majeures du déploiement du DLE est la résistance au changement.</p> <p>Pour rappel, un changement est défini comme toute modification planifiée pouvant influencer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé. La résistance au changement peut se manifester lorsque ce dernier altère les habitudes établies ou lorsque les collaborateurs ne comprennent pas le sens des innovations proposées par l'entreprise. Les causes de résistance au</p>

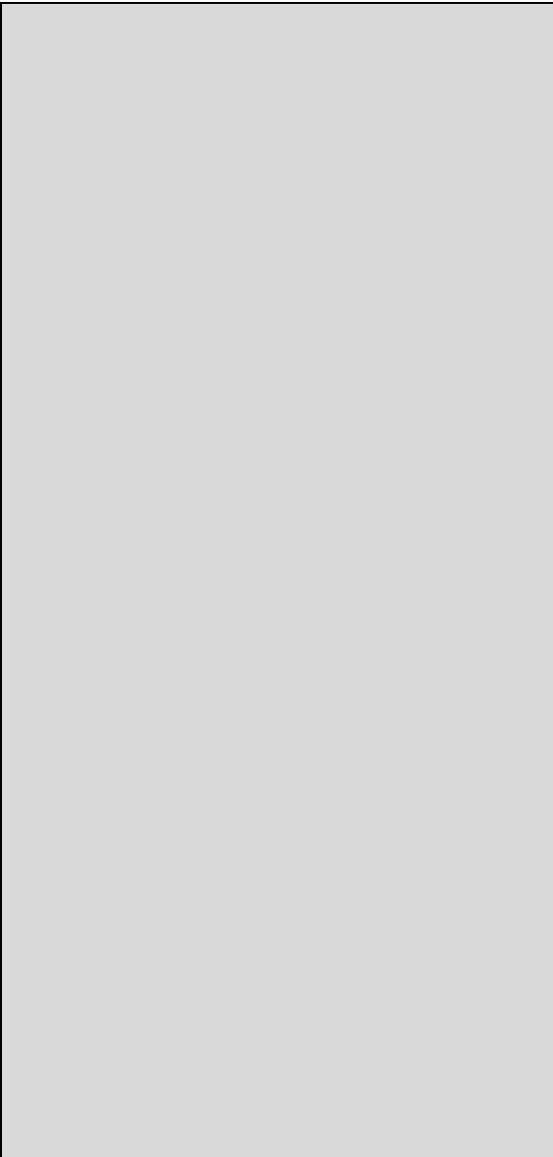
<p>comme les courbes de température ou les tickets de pesés.</p>		<p>changement sont multiples et peuvent être de façon non exhaustive : la peur de l'inconnu, la mécompréhension, un manque de motivation, un manque de compétences, une mauvaise communication.</p>
<p>Problématique : la perte de données brutes</p>	<p>Réponse bénéfique : une meilleure conformité aux principes ALCOE+</p>	<p>Le changement se représente par un graphique, en 5 étapes, nommé « la courbe du changement ». Cependant lorsqu'il s'agit d'un projet informatique tel que le déploiement du dossier de lot électronique une courbe en 7 étapes est plus adaptée. Cette courbe, communiquée en figure 11 représente les différentes phases lors d'un changement majeur, avant d'accepter la nouvelle situation.</p>
<p>La traçabilité de la production, transcrite sur le dossier de lot papier, est responsable d'un grand nombre de risques de perte de données. L'intégrité des données peut être compromise par une erreur d'inscription dans le cas où l'opérateur, qui documente le dossier de lot papier, fait une erreur. Ici, il inscrit donc manuellement une donnée qui n'est pas la donnée réelle. Pour autre exemple, l'opérateur peut inverser deux chiffres. Ce qui ne favorise pas la bonne conservation de la donnée exacte et ce qui induit un non-respect du principe de l'ALCOE+ pour l'intégrité des données. L'opérateur peut également omettre de remplir un champ requis dans le dossier de lot, certaines informations ne sont pas documentées. Dans ce dernier cas, l'information n'est pas complète ce qui entrave</p>	<p>Par la mise en place du dossier de lot électronique, la data integrity est améliorée.</p> <p>La donnée est toujours parfaitement lisible puisqu'elle est au format numérique et n'est pas sujette à interprétation.</p> <p>Il permet de diminuer considérablement le nombre d'événements qualité liés à la perte ou à la transformation de données brutes. Les omissions lors du remplissage du dossier de lot sont supprimées par le caractère bloquant de certains champs.</p> <p>La séquentialité des tâches est ainsi assurée et l'ensemble des données requises sont bien présentes lors du passage d'étape en étape. Les erreurs de retranscription sont elles aussi</p>	<p>Le changement se représente par un graphique, en 5 étapes, nommé « la courbe du changement ». Cependant lorsqu'il s'agit d'un projet informatique tel que le déploiement du dossier de lot électronique une courbe en 7 étapes est plus adaptée. Cette courbe, communiquée en figure 11 représente les différentes phases lors d'un changement majeur, avant d'accepter la nouvelle situation.</p>

<p>l'un des principes de l'ALCOE+. La donnée écrite manuellement peut être illisible ou équivoque en raison de l'écriture des différentes personnes intervenant dans le remplissage de dossier de lot. L'illisibilité de la donnée ne permet de répondre à l'ensemble des principes de l'ALCOE+.</p>	<p>diminuées car le dossier de lot électronique communique avec les autres systèmes en place (exemple : le système de contrôle commande), il est également interfacé avec les différents équipements tels que les balances ou les pH-mètres. La transmission entre le dossier de lot électronique et les différents éléments présents en production permettent de diminuer la retranscription de données brutes et certifie l'exactitude de la donnée intégrée dans le DLE car il s'agit de la donnée brute extraite.</p>	<p>Les différentes étapes de la courbe du changement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La phase de descente : <ul style="list-style-type: none"> <li>● La phase de choc : liée à l'annonce qui est une source de sidération et de déstabilisation.</li> <li>● La phase de déni : lorsque le changement est nié, qu'il n'est pas accepté.</li> <li>● La phase de colère : lorsque née l'idée de la résistance, le refus d'accepter la situation.</li> <li>● La phase de peur : lorsque le changement est un sujet qui suscite l'angoisse et une</li> </ul> </li> </ul>
<p>Problématique : l'absence de suivi des modifications</p>	<p>Réponse bénéfique : un enregistrement de l'ensemble des modifications</p>	
<p>La modification de données ne peut être suivie sur un support papier, si l'information est modifiée de façon non conforme aux pratiques de gestion documentaire, la donnée peut être falsifiée et nous ne pourrions pas retracer cet événement qui met en échec les principes d'originalité et d'exactitude de l'intégrité des données.</p>	<p>La donnée, lorsqu'elle est enregistrée de façon électronique, est toujours originale et exacte. Elle ne peut pas être falsifiée puisque toute modification est enregistrée et sera visible sur l'« audit trail ». Également, la donnée est contemporaine, complète et cohérente puisque le dossier de lot</p>	

<p>Les informations peuvent être donc être effacées, modifiées ou ajoutées sans laisser de traces facilement détectables.</p>	<p>électronique s'enregistre en temps réel. D'une part, l'horodatage du système qui apparaît sur l' « audit trail » ne permet de pas d'antidater la donnée ; et d'autre part, le caractère bloquant de certains champs au cours de la fabrication garantit un enregistrement contemporain. En ce sens, la personne, ayant apportée des modifications, sera traçable grâce à son identifiant unique. Le dossier de lot électronique valide de façon automatique la donnée saisie en entrée, la non-conformité est détectée par le système par le caractère non attendu d'une donnée.</p> <p>Plus encore, ce déploiement assure le caractère attribuable de la donnée car l'auteur de la donnée est identifié puisqu'il dispose d'un accès unique. La signature électronique est également une fonction du dossier de lot électronique qui permet d'identifier la personne qui s'est engagée sur la véracité de la donnée en y apposant sa signature.</p>	<p>situation moralement inconfortable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phase de tristesse : correspond au moment où le changement devient une réalité et s'impose.</li> </ul> <p>○ La phase de remontée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La phase d'acceptation : la réalité du changement est éprouvée et acceptée.</li> <li>• La phase de quête de sens : lorsque le changement est accepté, il faut lui donner du sens afin de le considérer avec ses bénéfices.</li> <li>• La phase de sérénité et de croissance : il s'agit du moment où l'évolution vers</li> </ul>
---	---	---

	La figure 10 synthétise les avantages en matière d'intégrité des données du DLE.	<p>autre chose et où la prise de conscience que la situation problématique est l'occasion de faire des choses qu'on ne se serait pas permis dans la « situation d'avant ». À ce stade, les personnes se sont adaptées, ont changé les façons de faire, retrouvent confiance et énergie.</p> <p>Ces différentes étapes doivent être accompagnées. Une conduite de changement doit donc se mettre en place passant par la communication, le support émotionnel, l'orientation et les conseils. Cette conduite de changement permet de diminuer la résistance au changement et ainsi favoriser le déploiement et l'implémentation du dossier de lot électronique.<sup>45</sup></p>
Problématique : la possible détérioration physique	Réponse bénéfique : aucune détérioration d'un élément immatériel	
<p>Les documents papier sont vulnérables aux dommages physiques tels que les déchirures, les taches d'eau, les décolorations, etc. Ces dommages peuvent compromettre l'intégrité des données et rendre certaines informations illisibles ou incomplètes.</p> <p>Ces différents cas de figure peuvent générer des incohérences des données, des informations manquantes ou incorrectes, cela compromet l'intégrité des dossiers de lot et in fine la qualité des produits.</p>	<p>Le DLE n'est pas un document physique, il s'agit d'un document informatique immatériel donc non exposé à la possible détérioration physique. Cela sous réserve de l'absence de détérioration physique du support de sauvegarde (disque de sauvegarde, sauvegarde en réseau...)</p>	

Processus de revue complexe et fastidieux		
Problématique : l'absence de contrôle de données en temps réel	Réponse bénéfique : un contrôle de la donnée automatique en temps réel	
<p>La revue du dossier de lot papier est un processus complexe et fastidieux, ce processus nécessite l'intervention d'un grand nombre d'acteurs de différents secteurs tels que la production, la qualité et la personne qualifiée à la libération du lot sur le marché.</p> <p>L'utilisation du dossier de lot papier ne permet pas la réalisation d'un contrôle de données en temps réel, la revue du dossier de lot se fait à posteriori de la réalisation des actions.</p> <p>Les données liées à l'action en production doivent être remplies dans l'ordre chronologique. Toutefois, l'opérateur peut remplir, sur le support papier, la donnée bien après la réalisation de l'action car l'utilisation du papier ne permet de verrouiller cette possibilité.</p>	<p>Les erreurs de saisie sont également diminuées car le système électronique est doté d'une capacité de détection des erreurs en comparaison en temps réel de la donnée aux spécifications établies. Lors d'une erreur de saisie l'opérateur pourra voir apparaître une alerte lui indiquant que la valeur renseignée n'est pas la valeur attendue et ce dernier pourra corriger la donnée.</p> <p>Par conséquent, la donnée originale n'est pas supprimée pour autant, l'ensemble du processus sera retracé sur l'audit trail. L'automatisation et la validation intégrée des données dans les DLE réduisent considérablement les erreurs manuelles. Cela assure l'exactitude et l'intégrité des données, ce qui améliore la qualité du produit et accentue une meilleure conformité.</p>	

<p>Il en est de même pour les erreurs d'exécution qui ne peuvent être détectées en temps réel et pour lesquelles il est nécessaire d'attendre le processus de revu pour les détecter.</p>	<p>Le dossier de lot électronique permet également une fluidification du procédé par la séquentialité des étapes.</p> <p>L'adoption du dossier de lot électronique représente une avancée majeure dans la gestion des opérations de production. Ce système guide efficacement la production en séquençant les différentes étapes de manière logique et intuitive. En effet, le dossier de lot électronique fournit une structure claire et organisée, présentant les étapes à suivre dans l'ordre chronologique optimal. Cette séquentialité des étapes permet aux opérateurs de savoir exactement quelles actions entreprendre à chaque étape du processus, réduisant ainsi les risques d'erreurs et de confusion. De plus, cette approche séquentielle favorise une progression fluide et régulière de la production, en minimisant les temps d'attente et en optimisant l'utilisation des ressources disponibles. Les opérateurs peuvent ainsi se concentrer</p>	
---	---	--

	<p>pleinement sur les tâches à accomplir, en étant guidés de manière claire et précise tout au long du processus. Cette fluidification du procédé grâce au dossier de lot électronique contribue à accroître l'efficacité qualitative et opérationnelle et une cohérence accrue dans la réalisation des tâches.</p> <p>En résumé, l'adoption du dossier de lot électronique permet d'optimiser la gestion des opérations de production en fournissant un guide séquentiel précis, favorisant ainsi une progression fluide et efficace du processus.</p>	
<p>Problématique : la difficulté dans la gestion des annotations</p>	<p>Réponse bénéfique : un audit trail retraçant l'historique des modifications</p>	
<p>Lors de la revue d'un dossier de lot papier, les différents participants au circuit de revue peuvent être amenés à faire des annotations, des corrections ou des commentaires directement sur les documents. La gestion des annotations dans le</p>	<p>La gestion des annotations n'est plus un processus complexe et fastidieux puisque, comme évoqué ci-dessus, l'« audit trail » permet d'accéder à l'entièreté de l'historique des modifications, ce dernier est accessible par</p>	

<p>processus de revue implique l'identification, l'ajout, la conservation, la révision et le suivi des annotations ajoutées aux documents examinés. Cela peut être complexe et nécessiter des procédures supplémentaires pour assurer la cohérence et l'intégrité des données.</p>	<p>l'ensemble des utilisateurs possédant les droits d'accès requis tels que les personnes relectrices du dossier de lot.</p>	
<p>Problématique : la consultation multiple sur un document unique</p>	<p>Réponse bénéfique : la consultation multiple en une multitude de postes informatiques</p>	
<p>L'unicité du document papier est un inconvénient de plus du dossier de lot papier car il ne permet pas une consultation du document par plusieurs personnes dans une même temps, ce qui rend le processus de revue plus long dans le temps et plus complexe en termes de logistique.</p>	<p>Le dossier de lot digital permet la multiplication de la consultation de ce dernier et cela en n'importe quel lieu. Dès lors que le système est configuré et installé sur un poste informatique, toute personne ayant des identifiants peut accéder à tout moment au dossier de production. La consultation multiple du dossier de lot électronique en temps réel fait référence à la capacité pour plusieurs utilisateurs d'accéder simultanément aux informations contenues dans le dossier de lot électronique et de voir les mises à jour en temps réel. La visualisation en temps réel correspond au fait que toutes les</p>	

modifications apportées au dossier de lot, que ce soit l'ajout de nouveaux documents, la mise à jour des données ou les commentaires, sont instantanément visibles pour tous les utilisateurs connectés, sans avoir besoin de rafraîchir la page ou de quitter et de revenir dans le dossier. Cette consultation en temps réel permet une collaboration efficace, les membres de l'équipe peuvent travailler de manière collaborative en consultant et en discutant des informations en temps réel, ce qui facilite la prise de décision, la résolution de problèmes et la coordination des activités de production.

La consultation multiple du DLE en temps réel permet également d'obtenir un aperçu de la progression de la production pour les responsables. Cette visibilité accrue permet aux responsables d'avoir une vision claire et précise de ce qui se passe sur le terrain. Cela leur permet de prendre des décisions éclairées et de réagir

rapidement aux éventuels problèmes ou retards. En surveillant chaque phase du processus de production, il est possible de détecter les anomalies ou les défauts dès qu'ils surviennent. Ce qui permet de prendre des mesures correctives immédiates pour garantir la qualité du produit final. Cette consultation en temps réel contribue également une optimisation des ressources, telles que la main d'œuvre ou les équipements et d'améliorer la planification en identifiant et en anticipant les pics de production.<sup>41</sup>

En résumé, la consultation multiple en temps réel du dossier de lot électronique favorise la collaboration, la réactivité et l'efficacité au sein de l'équipe de production mais également pour l'encadrement en permettant aux utilisateurs d'accéder et de partager les informations de manière synchronisée et instantanée.

Archivage du dossier de lot		
Problématique : un espace physique nécessaire coûteux avec un impact environnemental	Réponse bénéfique : aucune infrastructure physique nécessaire au stockage	Limite : problème de compatibilité des fichiers sauvegardés
<p>Les dossiers de lot papier peuvent nécessiter des quantités considérables d'espace de stockage physique. Les entreprises doivent souvent allouer des salles dédiées ou des entrepôts pour archiver ces documents, ce qui peut être coûteux en termes d'immobilier, surtout pour les entreprises ayant de grandes quantités de dossiers à conserver.</p> <p>L'archivage papier a également un impact environnemental dans le coût de fonctionnement d'une entreprise. En effet, cette dernière doit trouver un espace suffisamment important qui va venir consommer de l'énergie et de la matière papier.</p>	<p>L'élimination du support papier par le dossier de lot électronique réduit les coûts liés à la location ou au transport des documents papiers.</p> <p>La mise en œuvre d'une politique de digitalisation des dossiers de lot aurait l'intérêt de réduire le coût énergétique pour une entreprise et de limiter la production de papier.</p> <p>La numérisation a l'intérêt d'avoir recours à des centrales informatiques d'archivage qui vont être moins impactant pour le coût énergétique d'un bâtiment.</p> <p>Cet enjeu de la consommation est assez contemporain car les entreprises décident d'en faire des objectifs de performance et de calcul pour déterminer les primes d'épargne salariale comme l'intéressement.</p> <p>De la même manière, la transition écologique est aujourd'hui un indicateur de plus en plus présent</p>	<p>Les formats de fichiers utilisés pour stocker les dossiers de lot électroniques peuvent devenir obsolètes avec le temps, ce qui rend difficile l'accès et la lecture des données archivées.</p> <p>De plus, différents logiciels peuvent interpréter les formats de fichier de manière différente, ce qui peut entraîner des problèmes de compatibilité et de lecture des documents archivés.</p> <p>Ce risque de problème lié à la compatibilité est d'autant plus grand que les années vont passer puisque les équipements, interfaces et logiciels ont tendance à rapidement évoluer. Cela pourrait rendre difficile dans le temps la consultation des données ou le maintien du système sur de nombreuses années.</p>

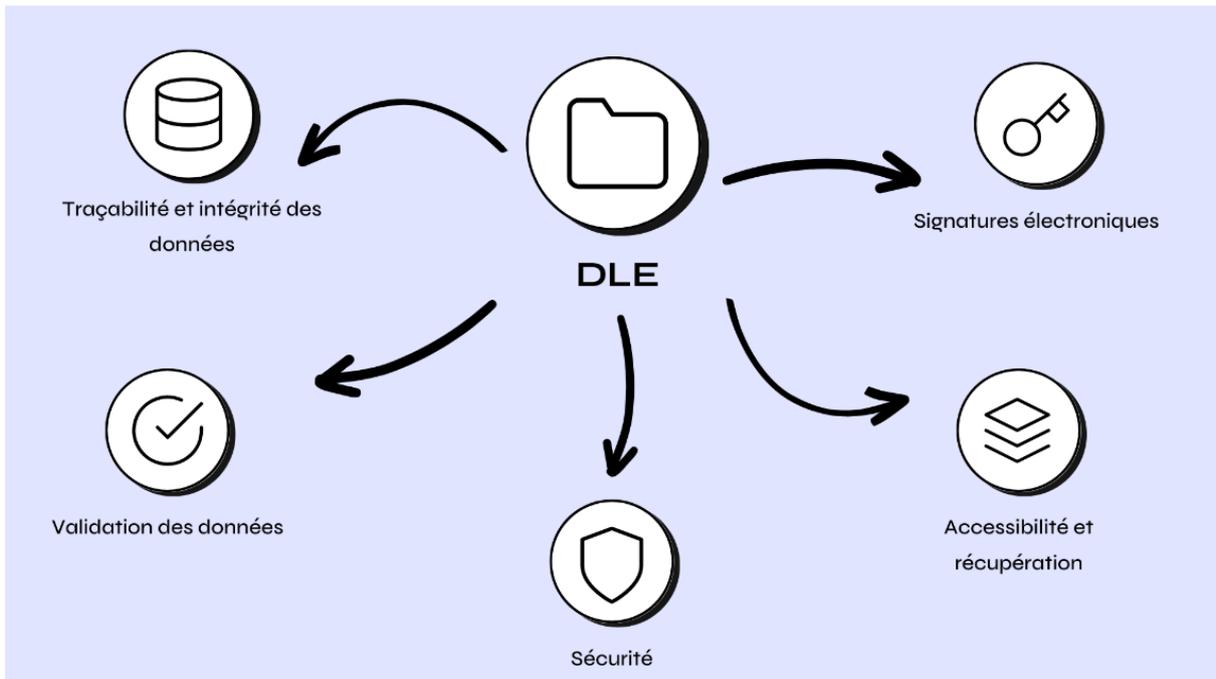
	<p>dans la gestion économique et stratégie qu'une entreprise.</p> <p>Pour les employeurs, dont l'effectif est supérieur à 300 salariés, ces derniers doivent négocier un accord d'entreprise relatif à la gestion des emplois et des parcours professionnels. Une des thématiques comprend la transition écologique depuis la loi climat en 2021.<sup>42</sup></p> <p>Les entreprises sont donc sujettes à fixer des objectifs environnementaux pour améliorer leur responsabilité sociale et leur communication officielle auprès des clients, des fournisseurs et de leurs partenaires.</p> <p>Ce coût lié à l'archivage, ou aux évolutions environnementales, est également vérifié par l'intermédiaire des salariés eux-mêmes. En effet, les représentants du personnel (le Comité social et économique) sont consultés sur les conséquences environnementales de la gestion</p>	<p>Lors de la mise à niveau des systèmes informatiques ou des logiciels, il peut être nécessaire de migrer les données des anciens dossiers de lot vers les nouveaux systèmes. Cette migration peut entraîner des pertes de données ou des erreurs si elle n'est pas réalisée correctement.</p>
--	--	---

	générale de l'entreprise et cette instance peut comporter une commission environnementale chargée de suivre ces questions. <sup>43</sup>	
Problématique : la difficulté d'organisation de la zone d'archivage	Réponse bénéfique : l'organisation de la sauvegarde est paramétrée	
Sans un système de classement et d'indexation efficace, la gestion des dossiers de lot papier est susceptible de devenir rapidement compliquée. Les documents doivent être triés, étiquetés et rangés de manière cohérente pour faciliter l'accès et une récupération ultérieure. Cela nécessite un investissement de temps et de ressources considérables, et même avec une organisation minutieuse. Il peut être difficile de trouver rapidement des informations spécifiques parmi une grande quantité de papiers notamment lors d'audit ou d'inspection.	L'organisation de la zone d'archivage n'est plus nécessaire car les données sont stockées sur un environnement informatique sécurisé, durable et qualifié pour remplir cette fonction. Ce dernier est paramétré pour sauvegarder selon un modèle décidé les DLE.	
Problématique : un risque de perte ou de dommage lors du stockage	Réponse bénéfique : un stockage sur un environnement qualifié, sécurisé et durable	
Les dossiers de lot papier sont exposés à divers risques de perte ou de dommages. Les incendies,	La durabilité et la disponibilité de la donnée sont des avantages majeurs du dossier de lot	

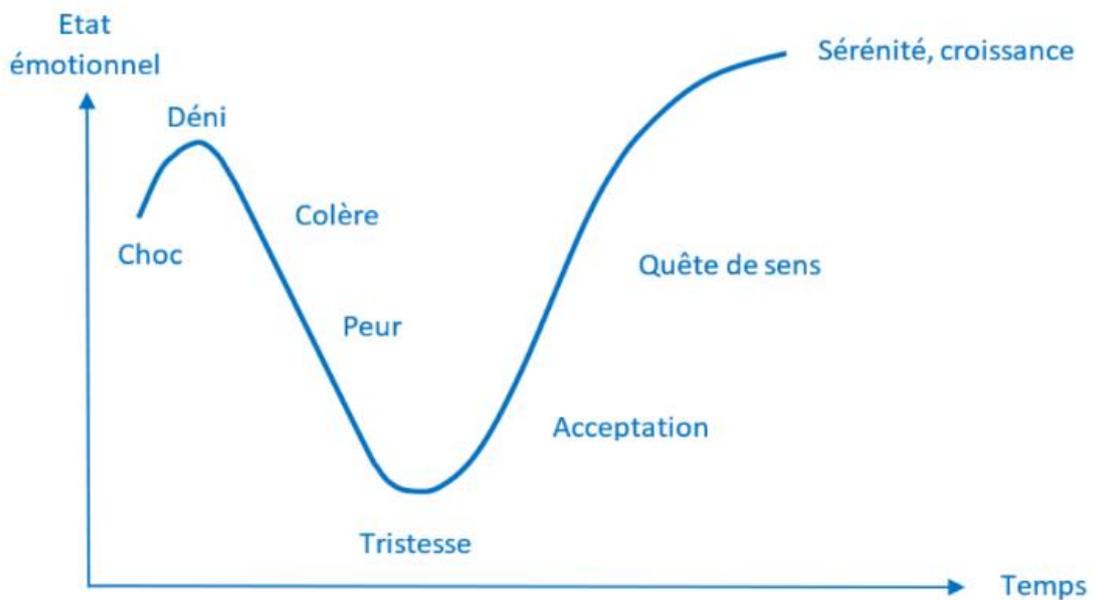
les inondations, les fuites d'eau, les dégâts causés par les insectes ou les rongeurs, ainsi que d'autres catastrophes naturelles ou incidents peuvent entraîner la perte irréparable de données.	électronique puisque la donnée est stockée sur un environnement qualifié, sécurisé et durable pour cette fonction.	
Problématique : un accès limité aux zones de stockage	Réponse bénéfique : un stockage avec un accès largement facilité	
L'accès aux dossiers de lot papier peut être restreint en raison de leur nature physique. Seules les personnes habilitées ont accès aux locaux de stockage peuvent consulter les documents. Cela peut donc être un inconvénient pour les employés non autorisés ou les parties prenantes externes. Cela peut également compliquer la collaboration entre les équipes dispersées géographiquement, car l'accès aux documents est limité à un emplacement physique spécifique.	Le stockage sur un serveur des dossiers de lots « archivés » permet d'apporter une réponse positive à la notion d'accès limité par le caractère physique de la donnée. La possession d'identifiants et de droits suffisant permettent d'accéder facilement aux anciennes données. Le dossier de lot électronique renforce également la sécurisation des données. Les données stockées sur un dossier de lot électronique sont sécurisées à l'aide de mesures de protection appropriées telles que des sauvegardes régulières, des autorisations d'accès restreintes et des protocoles de cryptage, ce qui préserve leur intégrité et leur confidentialité.	

<p>Problématique : la difficulté de recherche et de récupération</p>	<p>Réponse bénéfique : une recherche rapide et intuitive</p>	
<p>Trouver des informations spécifiques dans un dossier de lot papier au sein d'une multitude de dossier de lot papier peut être une tâche laborieuse et chronophage. Les employés doivent parcourir manuellement les documents pour localiser les données nécessaires, cela entraîne des retards et des inefficacités dans le processus de recherche et de récupération de l'information. Il en est de même au cours des audits et inspections menés.</p>	<p>La base de données désormais informatique permise par le déploiement du dossier de lot facile amplement la recherche, tant pour des besoins internes ou bien externes. Il suffit d'interroger le système à l'aide de filtres tels que la date de début de production ou encore le numéro de lot pour accéder directement au dossier concerné.</p> <p>Lors d'audit ou d'inspection, il est plus facile de rechercher une information car la base de données est unique et est accessible depuis n'importe quelle source. Elle est retrouvable bien plus facilement que lors de la recherche d'un document papier. Par l'intermédiaire de ce procédé les inspecteurs trouvent plus rapidement les informations pertinentes. Cela réduit les temps d'attente et accélère le processus d'audit tout en transmettant à l'inspecteur un</p>	

	sentiment de confiance quant à la maîtrise du système documentaire du DLE.	
Problématique : la durabilité complexe à long terme	Réponse bénéfique : l'archivage n'est pas impacté par le temps	
Les documents papier sont sujets à la détérioration physique au fil du temps. Les encres peuvent s'estomper, le papier est exposé à se déchirer ou se décomposer, et les reliures contraintes de se briser. Ainsi ce type de stockage compromet l'intégrité et la lisibilité des données à long terme.	Tel qu'évoqué précédemment, la durabilité à long terme de la donnée stockée informatiquement est un avantage très important du DLE.	



**Figure 10** : Schématisation des avantages en matière d'intégrité des données du DLE<sup>40</sup>



**Figure 11** : Courbe du changement

Au-delà des réponses bénéfiques apportées par le DLE face aux problématiques du dossier de lot papier, la digitalisation du dossier de lots papier génère deux nouveaux avantages en matière d'amélioration continue :

1) Un accès aux documents qualité au cours de la production.

La mise en place du dossier de lot électronique permet également d'accéder aux procédures et modes opératoires. Cela est essentiel pour garantir la qualité de la production pharmaceutique. Ces documents détaillent les bonnes pratiques et la façon dont les tâches doivent être réalisées tout au long du processus de fabrication. En intégrant ces procédures dans le dossier de lot, les opérateurs peuvent s'assurer que chaque étape de production est conforme aux standards établis dans leur système documentaire. Ces références mises à disposition des opérateurs sont précises et à jour à tout moment, ce qui réduit les risques d'erreur et d'incohérences dans le processus de fabrication.

De plus, la disponibilité de ces documents dans le dossier de lot facilite les audits internes/externes et les inspections en permettant aux inspecteurs de vérifier directement la conformité des opérations de fabrication vis-à-vis des procédures applicables.

Cet accès aux documents opérationnels tels que les procédures ou les modes opératoires permet une nette fluidification des opérations de production.

En effet, chaque opérateur peut aisément et rapidement consulter les informations nécessaires directement depuis son poste de travail, en quelques clics seulement.

Cette accessibilité immédiate élimine la nécessité pour l'opérateur de quitter son poste, de parcourir des couloirs à la recherche d'un document physique ou même de solliciter l'aide d'un autre collaborateur, ce qui réduit considérablement les temps d'attente et les interruptions de tâche dans le processus de production.

En conclusion, cet accès direct et rapide aux informations essentielles sur l'écran de travail de l'opérateur représente un pilier fondamental dans l'amélioration continue des opérations de production.

2) Diminution des coûts liés à la non-qualité et au temps de cycle

La non-qualité en industrie pharmaceutique se réfère à tout produit ou processus qui ne répond ni aux normes de qualité externes établies par les autorités réglementaires ni aux normes qualité

internes définies au sein de l'entreprise. Cela peut inclure divers éléments tels que des erreurs de fabrication, des défauts de conception, des contaminations, des défauts d'emballage, des déviations par rapport aux normes de fabrication, des problèmes de contrôle qualité, etc.

La non-qualité est une notion récente souvent définie par un ensemble d'évènements qui conduit à générer un écart vis-à-vis d'un processus inscrit dans la démarche qualité. Le coût associé à cette non-qualité est le coût pour résoudre cet écart.<sup>44</sup>

Le but de la qualité répond au principe de faire les choses bien et du premier coup, souvent défini par l'acronyme FCPC : Fait Correctement du Premier Coup.

Les bénéfices qualité du dossier de lot électronique permettent de diminuer le coût de la non-qualité. Le traitement des déviations ainsi que la revue du dossier de lot papier sont des processus améliorés par la DLE ce qui permet de limiter la perte de temps qui a une valeur financière par le temps passé par les personnes. De plus, la revue par exception permet de détecter l'erreur au plus près, ainsi une plus une erreur est détectée rapidement moins sa correction coutera cher.

Malgré ces nombreux avantages en comparaison au dossier de lot papier, le dossier de lot électronique fait face à une limite majeure lié à la technologie informatique

Bien que l'ère des nouvelles technologies soit porteuse de promesses, ces avancées présentent également des inconvénients tels que la dépendance à l'égard des technologies ou encore les attaques informatiques.

La dépendance à l'égard des technologies : les pannes de systèmes, les erreurs du logiciel peuvent entraîner des interruptions dans la production, compromettant ainsi la disponibilité du dossier de lot électronique. Dans ce cas de défaillance du système, il est crucial d'établir un mode dégradé. Dans les dossiers de lot électroniques, le mode dégradé permet de garantir la continuité des opérations et minimiser les interruptions en cas de dysfonctionnement du système. Ce mode assure au système de fonctionner avec des fonctionnalités réduites ou alternatives lorsque des problèmes surviennent. Dans le cas du DLE, le mode dégradé peut activer des fonctionnalités de sauvegarde qui permettent aux opérations essentielles de se poursuivre de manière limitée mais fonctionnelle.

Les attaques informatiques (ou cyberattaques), ciblant les dossiers de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique, représentent une menace croissante et significative. Ces attaques

visent souvent à compromettre l'intégrité des données critiques liées à la production et à la qualité des médicaments. Comme évoqué au fil de ce travail, les dossiers de lot électronique contiennent des informations essentielles sur les processus de fabrication, les tests de qualité et les résultats d'analyse. Une violation de ces données peut avoir des conséquences dévastatrices, compromettant la sécurité des patients et l'intégrité des produits pharmaceutiques. Les cybercriminels peuvent exploiter ces failles pour voler des informations confidentielles, modifier les données ou même saboter les opérations de fabrication. Pour contrer cette menace, l'industrie pharmaceutique doit renforcer ses mesures de sécurité informatique, mettre en place des protocoles de protection des données robustes et sensibiliser ses employés aux risques associés aux cyberattaques. De plus, une collaboration étroite entre les entreprises pharmaceutiques, les autorités réglementaires et les experts en cybersécurité est essentielle pour développer des stratégies efficaces de prévention et de réponse aux cybermenaces dans le domaine de la santé.

## **II. Perspectives du dossier de lot électronique**

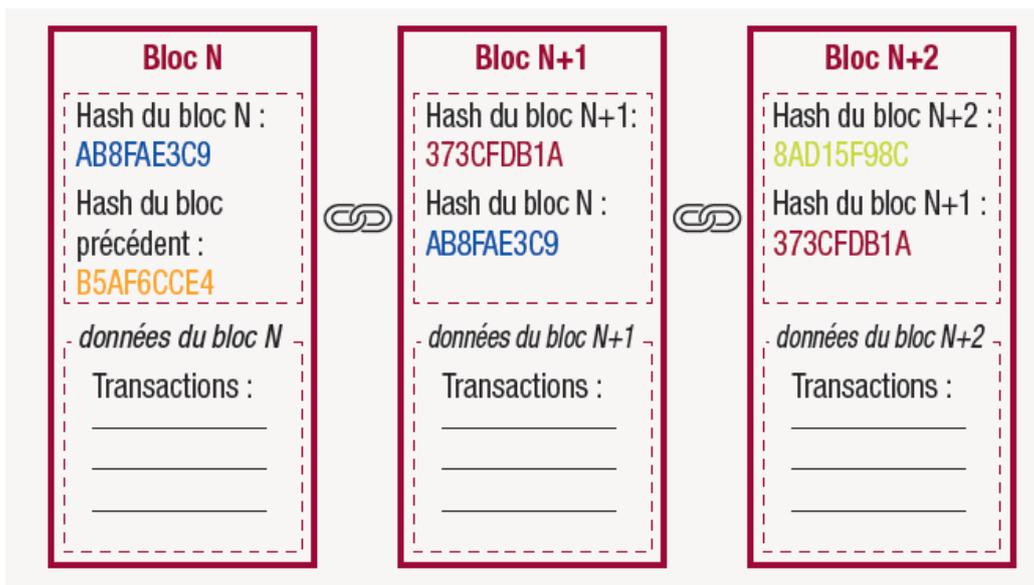
Le dossier de lot électronique présente un éventail d'opportunités considérables, qu'elles soient de nature réglementaire, qualité, production ou financière. Cependant, il convient de reconnaître que le paysage technologique est en constante évolution. Les progrès technologiques actuels garantissent que le déploiement actuel du dossier de lot électronique évoluera inévitablement au fil du temps. Cela étant dit, le futur du dossier de lot électronique s'annonce extrêmement prometteur. Les développements rapides dans les nouvelles technologies ouvrent la voie à une myriade de possibilités pour améliorer encore davantage la gestion des documents électroniques. L'utilisation et la gestion des dossiers de lot électronique va être transformée par de nombreuses innovations :

### 1) La technologie du Blockchain

La « blockchain », traduite en français par chaîne de blocs, est une technologie de stockage et de transmission d'information qui fonctionne sans organe central de contrôle telle que représentée en figure 12.

Elle constitue une base de données accessibles par une communauté d'utilisateurs. Cette base aussi appelée registre garde en mémoire l'historique de tous les échanges effectués entre les utilisateurs depuis sa création. Les transactions sont regroupées au sein d'une succession de blocs reliés les uns aux autres par un procédé cryptographique.

La cryptographie permet de transformer une donnée entrante en un identifiant numérique unique, le « hash », garantissant l'intégrité de la donnée.



**Figure 12 : Schéma d'une chaîne de blocs**

La première fonction de la blockchain est l'enregistrement et le stockage. Cette technologie enregistre et stocke des valeurs et des transactions. Cet ensemble de valeurs et de transactions est inclus dans un bloc qui est relié cryptographiquement aux autres blocs. En réalité, les blocs ne peuvent pas être modifiés. La blockchain est ainsi une base de données immuable et inviolable.

La seconde fonction est l'émission et la transmission. En s'appuyant sur cette capacité de stockage de données, les actifs numériques natifs peuvent être émis et transmis.

Par ces deux fonctions d'enregistrement/stockage et d'émission/transmission, la technologie de la blockchain permet à des personnes connectées en réseau de s'affranchir des intermédiaires et de s'assurer de la fiabilité et de la sécurité de leurs opérations. La future intégration de la technologie blockchain dans les dossiers de lot électronique offre un potentiel énorme pour renforcer la traçabilité des opérations. La technologie de la blockchain permet de créer des registres immuables et transparents avec une visibilité de l'ensemble des opérations par l'ensemble de utilisateurs à tout moment.<sup>46</sup>

## 2) L'analyse prédictive et l'intelligence artificielle

L'analyse prédictive et l'intelligence artificielle sont deux notions différentes mais complémentaires.

L'analyse prédictive se base sur des informations historiques ou sur l'analyse comportementale pour tirer des conclusions sur des événements futurs. En utilisant des techniques d'analytique prédictive dans le cadre de l'utilisation des dossiers de lot électronique, il sera possible anticiper les problèmes potentiels dans leurs processus de production. Cela permettrait d'optimiser les opérations, de réduire les temps de cycle en diminuant les temps d'arrêt et d'améliorer la qualité des produits.

L'intelligence artificielle (IA) occupe une place de plus en plus prépondérante dans le domaine de l'analyse prédictive. Elle alimente la création de modèles et d'algorithmes sophistiqués, en mesure de traiter des quantités massives de données avec exactitude et rapidité. L'IA apporte une dimension cognitive à l'analyse prédictive, permettant ainsi de dépasser les limitations des méthodes traditionnelles.

L'utilisation de l'intelligence artificielle dans les dossiers de lot électronique pourrait permettre une analyse avancée des données, identifiant des tendances, détectant des anomalies et prédisant des problèmes potentiels. Cela contribuerait à améliorer la qualité, la conformité et l'efficacité opérationnelle. Plus loin, l'utilisation de l'IA pourrait également réduire le temps de revue des dossiers électronique, la revue par exception pourrait être en partie ou totalement traitée par l'IA au moyen d'une programmation vis-à-vis des différents cas de figure. Nous pourrions également envisager que l'IA pourrait également proposer des solutions proactives.<sup>47</sup>

### 3) L'internet des objets

L'internet des objets, ou « internet of things » (IoT), est un réseau interconnecté de dispositifs physiques (ordinateurs, équipements, machines) et de logiciels (applications) qui fonctionnent ensemble pour automatiser et pour rationaliser les processus. Ce réseau échange des informations et des commandes à travers internet permettant ainsi une communication entre nos biens dits physiques et leurs existences numériques.

Dans le cadre de l'utilisation du dossier de lot électronique dans l'industrie pharmaceutique l'IoT, par des capteurs peuvent être intégrés dans les équipements de fabrication pour surveiller en temps réel les paramètres critiques tels que la température, la pression ou encore la masse. Cette mise en place généralisée sur l'ensemble des objets servant à la production en lien avec le logiciel de traçabilité qui est le DLE permettra de détecter rapidement tout écart par rapport aux spécifications et de corriger rapidement les écarts.

Ces différentes perspectives ouvrent la voie à des améliorations significatives en termes d'efficacité opérationnelle, de qualité des produits, de conformité réglementaire et de gestion financière. En somme, le futur du dossier de lot électronique est non seulement prometteur mais également passionnant, car il ouvre la voie à une ère de gestion des documents plus intelligente, plus sécurisée et plus efficace.

## **CONCLUSION**

La recherche de compétitivité et l'attrait pour le domaine numérique poussent les industries pharmaceutiques à révolutionner leurs dossiers de lot regroupant la traçabilité de l'ensemble des opérations.

Le dossier de lot occupe une place centrale dans l'industrie pharmaceutique. Sa composition et sa complétude sont régis par de nombreuses normes et réglementations. Des éléments permettant d'attester de la qualité, de l'efficacité ainsi que de la sécurité doivent réglementairement y figurer.

Le cycle de vie du dossier de lot dans l'industrie pharmaceutique, crucial pour assurer la qualité et la conformité des produits, suit un processus rigoureux. Depuis l'édition et la compilation des données de production, en passant par les examens et approbations internes, jusqu'à l'archivage, chaque étape est méticuleusement gérée.

Les opérateurs de production renseignent les données avec précision, le service qualité supervise l'exactitude et la conformité tandis que la personne qualifiée libère le lot sur le marché. Cette collaboration étroite entre les différents acteurs garantit la traçabilité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques, reflétant ainsi l'importance d'une gestion optimale du cycle de vie des dossiers de lot.

La transition de format papier du DDL au DLE est un processus long et complexe incluant différentes phases de projets dont l'une des principales est la qualification/validation du système informatisé. L'annexe 11 des BPF précise les différents éléments en la matière.

Le dossier de lot électronique relève l'enjeu majeur de l'intégrité des données, garantissant ainsi la traçabilité complète et la conformité des processus de fabrication. Il permet non seulement de renforcer la transparence et la sécurité des opérations, mais aussi d'optimiser les contrôles de qualité et d'assurer une conformité stricte avec les réglementations en vigueur. Cette évolution, vers une gestion numérique des dossiers de lot représente une avancée significative dans l'amélioration de l'efficacité opérationnelle et la réduction des risques liés aux erreurs humaines.

En conséquence, la digitalisation des dossiers de lot pharmaceutiques offre des avantages significatifs et variés, allant de la conformité réglementaire améliorée à l'optimisation de la

production et à la réduction des coûts, contribuant ainsi de manière substantielle à l'amélioration continue de l'industrie pharmaceutique.

Le DLE a également un impact positif sur l'environnement. En effet, avec l'évolution des normes au sein de l'Union européenne, le secteur pharmaceutique se voit contraint de respecter des indicateurs environnementaux en matière de Taxonomie ou de règles de conformité diverses.

Les dossiers de lot électroniques, bien que bénéfiques, présentent certaines limites. La résistance au changement parmi le personnel peut freiner leur adoption. La compatibilité informatique est un autre défi, avec des systèmes existants parfois incompatibles avec les nouvelles technologies. De plus, la technologie informatique elle-même peut être une contrainte, avec des risques de pannes, de cyberattaques ou d'obsolescences rapides des équipements et logiciels. Ces facteurs peuvent compliquer l'implémentation et la maintenance des dossiers de lot électroniques dans l'industrie pharmaceutique.

Cependant, le futur du dossier de lot est prometteur grâce à des innovations telles que la blockchain, l'analyse prédictive, l'intelligence artificielle et l'Internet des Objets. Ces technologies réunies transformeront et sécuriseront certainement davantage la gestion des dossiers de lot, augmentant la fiabilité et la performance de l'industrie pharmaceutique.

En conclusion, l'adoption du dossier de lot électronique s'impose comme une solution incontournable pour répondre aux exigences croissantes de l'industrie pharmaceutique et garantir la fiabilité des produits mis sur le marché.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Guide BPF - Partie II - Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments - 20. Glossaire. [Cité 20 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (2) Directive 2001/83/EC. [Cité 20 novembre 2023] Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:fr:PDF>
- (3) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - chapitre 4 : documentation - Dossier de Fabrication de Lot - 4.20. [Cité 20 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
- (4) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain chapitre 4 : documentation - Documentation BPF nécessaire (par type) [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
- (5) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - chapitre 4 : documentation. [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (6) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - chapitre 4 : documentation - dossier de conditionnement de lot.4.21. [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (7) Guide BPF - Partie II - Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments 6. Documentation et enregistrements 6.6 enregistrements Des Contrôles de Laboratoire 6.60. [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (8) Guide BPF - partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain chapitre 4 : documentation - bonnes pratiques documentaires. [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (9) Guide BPF - Annexe 16 : certification par une personne qualifiée et libération des lots. [Cité 22 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (10) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - chapitre 4 : documentation - archive des documents .4.11. [Cité 27 novembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (11) LaVagueN°60\_A3P - Article : Sauvegarde, Réplication et Archivage... Quelles Mesures Prendre Pour Préserver l'intégrité de Vos Données - Par Jean-Louis JOUVE - COETI 2.

Sauvegarde et Archivage. [Cité 27 novembre 2023] Disponible sur : [https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2019/02/LaVague\\_60.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2019/02/LaVague_60.pdf)

(12) Digitaliser Son Système d'information : Les Avantages - SI Digital : Fluidité et Réactivité. [Cité 19 décembre 2023] Disponible sur : <https://www.path-tech.fr/digitaliser-son-systeme-d-information-les-avantages/>

(13) Guide BPF - Glossaire. [Cité 19 décembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>

(14) Robert Reix, Un fondateur de la discipline des systèmes d'information en France Bernard Fallery, Florence Rodhain - partie 1. Le fondement des travaux de Robert Reix : le modèle des besoins/ressources en capacités d'organisation. [Cité 19 décembre 2023] Disponible sur : <https://hal.science/hal-03126081v1/file/2018%20Reix.pdf>.

(15) 21 CFR Part 211 - 211.68 Automatic, Mechanical, and Electronic Equipment. [Cité 19 décembre 2023] Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>.

(16) 21 CFR Part 11 - Electronic Records; Electronic Signatures. [Cité 22 décembre 2023] Disponible sur : <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-11>

(17) Guide BPF - Annexe 11 : systèmes informatisés. [Cité 22 décembre 2023] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>

(18) *About Us | ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering*. [Cité 22 décembre 2023] Disponible sur : <https://ispe.org/about>

(19) *PIC/S Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)*. [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://picscheme.org/en/about-introduction-in-french>

(20) Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme - PI 0011-3. [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://picscheme.org/docview/3444>

(21) *Qu'est-ce qu'un projet, en gestion de projet ?* [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://www.wrike.com/fr/project-management-guide/faq/quest-ce-quun-projet-en-gestion-de-projet/>

(22) *Planification de projet : 6 étapes clés pour la réussir*. [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://blog-gestion-de-projet.com/gestion-de-projet/planification-de-projet/>

(23) *Diagramme de Gantt : définition, étapes et exemples*. [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://everlaab.com/diagramme-de-gantt/>

(24) Guide BPF - Annexe 15 - Partie 3 : étapes de la qualification pour le matériel, les installations, les utilités et les systèmes. [Cité 5 février 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>

- (25) Rusjan, B. Computer System Validation: Example of Quality Management System Design and Process Implementation. *Management* 2020, 25 (2), 1–23. [Cité 12 mars 2024] Disponible sur : <https://doi.org/10.30924/mjcmi.25.2.1>.
- (26) *Que sont les spécifications fonctionnelles en gestion de projet ?* [Cité 12 mars 2024] Disponible sur : <https://www.reussirsesprojets.com/specifications-fonctionnelles/>
- (27) La validation des SI.pdf [Cité 12 mars 2024] Disponible sur : <https://www.oralogsoft.com/static/La%20validation%20des%20SI.524fe271.pdf>
- (28) *ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems [French Translation]*. GAMP. [Cité 28 mars 2024] Disponible sur : <https://guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781936379378>
- (29) Guide BPF - Partie III - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication - Gestion du risque qualité (ICH Q9) - 5. Méthodologie de gestion du risque. [Cité 16 avril 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (30) Guide BPF - Partie III - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication - Gestion du risque qualité (ICH Q9) - 7. Définitions. [Cité 16 avril 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (31) Guide BPF - Annexe 15 - 1. Organisation et planification de la qualification et de la validation. [Cité 27 avril 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
- (32) Guide BPF - Partie III - Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication - Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10). [Cité 19 mai 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (33) Guide BPF - Partie III- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication -Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) - 5. Glossaire. [Cité 19 mai 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (34) Guide BPF - Partie I - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 2 : Personnel. [Cité 19 mai 2024] Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (35) *Article L6321-1 - Code du travail - Légifrance*. [Cité 4 juin 2024] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000049049416](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000049049416)
- (36) *Article L6315-1 - Code du travail - Légifrance*. [Cité 4 juin 2024] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038610069](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038610069)
- (37) *Article L6313-1 - Code du travail - Légifrance*. [Cité 4 juin 2024] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037385660](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037385660)

- (38) Yende, R. G. Support de cours de maintenance informatique.
- (39) Author, A. T. S. *Le MES a-t-il atteint sa maturité dans l'industrie pharmaceutique ?* ATS Global. [Cité 15 juin 2024] Disponible sur : <https://www.ats-global.com/fr/le-mes-a-t-il-atteint-sa-maturite-dans-lindustrie-pharmaceutique/>
- (40) Une traçabilité optimale grâce au dossier de lot électronique. [Cité 18 juin 2024] Disponible sur : <https://www.juno.tech/journal/une-tracabilite-optimale-le-role-cle-du-dossier-de-lot-electronique>.
- (41) Dossiers de lots originaux. MasterControl. [Cité 18 juin 2024] Disponible sur : <https://www.mastercontrol.com/fr/manufacturing/master-batch-lot-history-record>
- (42) Article L2242-20 - Code du travail - Légifrance. [Cité 20 juillet 2024] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043975202](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043975202)
- (43) *Article L2312-8 - Code du travail - Légifrance.* [Cité 20 juillet 2024] Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000043975196](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043975196)
- (44) Article\_scientifique\_vague36\_0pdf\_articles\_36pdf5. [Cité 30 juillet 2024] Disponible sur:[https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article\\_scientifique\\_vague36\\_0pdf\\_articles\\_36pdf5.pdf](https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf5.pdf)
- (45) *Plus de bien-être au travail dans un contexte de crise : quatre pistes.* [Cité 30 juillet 2024] Disponible sur : <https://equationdecARRIERE.com/quatre-pistes-pour-plus-de-bien-etre-au-travail-dans-un-contexte-de-crise/>
- (46) 822165\_blockchain. [Cité 30 juillet 2024] Disponible sur : [https://abc-economie.banque-france.fr/sites/default/files/medias/documents/822165\\_blockchain.pdf](https://abc-economie.banque-france.fr/sites/default/files/medias/documents/822165_blockchain.pdf)
- (47) R, V. *Quelle est la différence entre l'analyse prédictive et l'IA ?* Intelligence-artificielle.com. [Cité 6 Août 2024] Disponible sur :<https://intelligence-artificielle.com/analyse-predictive-ia-difference/>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

