



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 17 mars 2017 à POITIERS
par Monsieur HAEGEL Rémi
24/10/1990

Mise en place d'un système informatisé en production pharmaceutique :
application avec le dossier de lot électronique

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard
Pharmacien Chercheur et Professeur de toxicologie à la faculté de pharmacie de Poitiers

Membres : Monsieur OLIVIER Jean-Christophe
Pharmacien et Responsable de la filière industrie à la faculté de pharmacie de Poitiers
Madame DUHAMEL Céline
Pharmacien et Responsable Support-Amélioration au laboratoire LFB aux Ulis.

○ Directeur de thèse : Monsieur OLIVIER Jean-Christophe

LISTE DES ENSEIGNANTS (Université de Poitiers)

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Gylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie

DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques

- DEJEAN Catherine, Pharmacologie

- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

LISTE DES ENSEIGNANTS (Ecole des Mines-Albi)

Professeurs

- ALDANONDO Michel Génie Industriel
- DOLMIERE Danielle Génie Industriel
- GOURC Didier Génie Industriel
- FONTANILI Franck Génie Industriel
- LAURAS Matthieu Génie Industriel
- MARMIER François Génie Industriel
- ORTEU Jean José Automatique
- TRUPTIL Sébastien Génie Industriel
- VAREILLES ELISE Génie Industriel
- COURTNEY DUNDERDALE Jonathan Anglais

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier dans le désordre et par conséquent sans favoritisme les personnes qui suivent. Leur point commun à tous est l'affection que je leur porte après ces moments de partage heureux qui nous rassemble. Cet ouvrage aurait pu être fait sans elles et il a été écrit sans elles d'ailleurs, mais leur présence, soutien, amour ou encore sens de l'humour m'ont permis d'aller au bout de cette aventure.

- Claudie Dugue et Yves Haegel, Marine Haegel, Benoit, Romain Pardenaud, François-Xavier Coindreau, Lucile Penaud, Maud Madeleinat, Julien Billon, Elie Contard, Adrien Poirier, Timothé Garcia Thomasson, Charlotte Baker, Juliette Guyaunnaud, François Vigneron, Clément Dubois, Simon Feidt, Leslie Huor, Sabine Lannes, Adeline Gazeau, Charlotte Meunier, Lucie Leroy, Charles Lacarin, Laura Jourdain, Zakaria Fellah, Cécile Lannes, Joséphine Thebault, Nicolas Barthomeuf, Helena Lebouteiller, Richard Grondin, Inès Galter d'Auriac, Elie Berard, Thomas Bougataya, Charles Beck, Juliette Mompeysson, Laure Charrier, Claire Décupère, Anouchka Paupe, Céline Leboullenger, Anthony Dubost, Ramsey Fortuin, Céline Duhamel, Anne Lise Chantereau, Angélique Hercouët, Najeh Ben-Lahkal, Charlotte Bianconi, Valérie Tran tan, Yanis Ait Mansour, Valentine Hervé, Julien Revire, Etienne Goetz, Claire Dubois, Marine Veron, Murielle Pras, Jean-Michel Lefevre, Laurent Guenver
- Moi-même pour avoir été assez fou d'aller jusqu'au bout.

ABBREVIATIONS

AQ	Assurance Qualité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPC	Bon du Premier Coup
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CQU	Control Qualité Unit
DMAIC	Define Measure Analyse Improve Check
DSI	Directions des Systèmes Informatisés
ERP	Entreprise Ressource Planning
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
LEAN	LEAN Management du mot anglais “lean” qui signifie amincir.
MES	Manufacturing Execution System
OF	Ordre de Fabrication
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d’Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
QQOCQP	Quoi Qui Ou Comment Quand Pourquoi
PDV	Plan de Validation
SAT	Site Acceptance Test

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
PARTIE I LE DOSSIER DE LOT	9
Chapitre 1 : Généralités	10
a. Définition	10
b. Composition.....	11
c. Rôle	11
d. Problématiques liées au format papier	11
Chapitre 2 : Le dossier de lot électronique	13
a. Les intérêts	13
b. Les inconvénients	14
Chapitre 3 : Réglementation du dossier de lot électronique	16
a. La sauvegarde des données.....	16
b. La double vérification	17
c. Le personnel	17
d. Signatures électroniques	17
e. Gestion des accès	18
Chapitre 4 : Enjeu et évolution du dossier	19
PARTIE II GESTION DE PROJET : DE L'IDENTIFICATION DU PROJET A LA MISE EN EXPLOITATION DU SYSTEME	21
Chapitre 1 : Cycle de vie	22
a. Cycle de vie standard d'un projet.....	22
b. Cycle de vie d'un projet informatique en industrie pharmaceutique.....	23
c. Cycle en V	24
Chapitre 2 : Création, validation et planification du projet	25
a. Objectifs du plan de validation.....	25
b. Analyse de risque.....	25
c. Validation.....	25
Chapitre 3 : Définition du besoin : rédaction des cahiers des charges	26
a. Cahier des charges utilisateur : Définitions des besoins utilisateur.....	26
b. Cahier des charges système : Définition des besoins systèmes.....	28
Chapitre 4 : Sélection de la solution système	29
a. Développement interne	29

b.	Développement externe.....	30
c.	Processus de sélection de l'éditeur et de l'intégrateur.....	31
	Chapitre 5 : Développement	32
	Chapitre 6 : Validation pharmaceutique	33
a.	Organisation et planification du processus de qualification & validation	33
b.	Les grandes étapes de la qualification	34
c.	Qualification de Conception : QC	35
d.	Factory Acceptance Test : FAT.....	36
e.	Site Acceptance Test : SAT.....	36
f.	Qualification d'Installation : QI.....	36
g.	Qualification Opérationnelle : QO	37
h.	Qualification de Performance : QP	37
i.	Rapport de validation	38
	Chapitre 7 : Mise en exploitation	39
a.	Sélection du matériel requis – Mise en place, changements infrastructure	39
b.	Formation des utilisateurs	41
c.	Maintenance du système	42
d.	Evolution et mise à jour du système	43
	PARTIE III MISE EN PLACE D'UN DOSSIER DE LOT ELECTRONIQUE : PROBLEMATIQUES PHARMACEUTIQUES	45
	Chapitre 1 : Problématiques documentaires, gestion de la traçabilité.....	46
a.	Commentaire obligatoire en cas de modification	46
b.	Mode dégradé	46
c.	Nouveau circuit d'approbation.....	48
d.	Archivage des dossiers électroniques :	50
	Chapitre 2 : Problématique de sécurité informatique	51
a.	Sécurité des serveurs.....	51
b.	Gestion des droits.....	51
c.	- Gestion des accès, système tutorat	52
d.	- Double signature.	53
e.	Reprocessing.....	53
	Chapitre 3 : Changement d'organisation des ressources humaines	54
a.	Circuit de vérification d'un dossier de lot	54
b.	Circuit d'édition d'un dossier de lot	57

c. Service support informatique.....	58
Chapitre 4 : Acquisition, Adaptation du Hardware requis :	59
a. Etude des besoins : cahier des charges fonctionnel	59
b. Etude des besoins : cahier des charges technique.....	59
c. Contraintes pharmaceutiques	60
d. Tests.....	61
Chapitre 5 : Formation du personnel	62
Chapitre 6 : Procédures	64
CONCLUSION	66
LISTE DES FIGURES	67
BIBLIOGRAPHIE.....	68
SERMENT DE GALIEN.....	70
RESUME.....	71

INTRODUCTION

L'objectif d'une entreprise pharmaceutique est de fournir un médicament au patient en l'accompagnant et en lui garantissant son efficacité et son innocuité. Ce service doit être identique pour chaque malade qui prend des médicaments quotidiennement. Une question peut alors se poser : comment concevoir des médicaments à l'échelle industrielle en s'assurant que chaque unité produite ne présente aucun risque pour le patient ? En se reposant sur un système qualité robuste qui assure que les médicaments ont été produits conformément à l'attendu. Chaque jour dans le monde, des centaines de lots pharmaceutiques sont libérés par des pharmaciens en s'appuyant sur les données de fabrication qui prouvent que la formule de fabrication a été appliquée conformément à l'original. Ces données sont collectées et rassemblées dans ce qu'on appelle le dossier de lot.

Le dossier de lot est un outil de traçabilité qui a longtemps perduré au format papier. Ce format présente de nombreuses contraintes qui peuvent ralentir la libération des lots. Désormais, les avancées informatiques rendent possible la dématérialisation des dossiers.

L'objectif de cette thèse est de fournir une base d'informations, une méthode et des conseils afin de réaliser au mieux un projet d'implémentation de logiciel de production pharmaceutique. Elle s'adresse à l'ensemble des personnes qui sont concernées où intéressées par de tels projets : des industriels pharmaceutiques qui souhaitent réaliser un projet, des éditeurs informatiques qui sont intéressés par ces solutions, des chefs de projet ou équipiers qui travaillent déjà dans ce type de chantier.

La thèse débute par exposer le dossier de lot papier et ses problèmes pour présenter ensuite le format électronique avec ses avantages et ses contraintes. Elle abordera également sa réglementation et les enjeux du dossier de lot dans le futur.

Elle poursuit en définissant la gestion d'un projet de mise en place de logiciel en production pharmaceutique. Elle apporte une méthode générique et des informations qui peuvent s'appliquer à un éventail de projets informatiques. Elle présente pour finir les problématiques liées au dossier de lot électronique à travers les aspects documentaire, sécurité informatique, ressource humaine et matériel tout en apportant des recommandations.

PARTIE I
LE DOSSIER DE LOT

Chapitre 1 : Généralités

a. Définition

Qu'est-ce que le dossier de lot ?

Le dossier de lot est un ensemble de documents de traçabilité dans lesquels sont inscrits le détail des informations de fabrication, de conditionnement et de contrôle d'un médicament. 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 »¹

Il y a un dossier de lot par lot fabriqué.

Où et quand est-il utilisé ?

1. Elaboration du dossier avant la production et le conditionnement
2. Approbation du dossier avant la production et le conditionnement
3. Génération de l'ordre de fabrication et du dossier de fabrication nominatif associé
4. Saisie du dossier durant les étapes de production, conditionnement et contrôle du médicament
5. Compilation du dossier et contrôle par le service d'assurance/contrôle qualité
6. Validation du dossier et libération du lot

Qui l'utilise ?

- Le service des procédés industriels qui rédige les trames de dossiers.
- Le service production qui renseigne le dossier de fabrication.
- Le service conditionnement qui renseigne le dossier de conditionnement.
- Le service d'assurance/contrôle qualité qui vérifie que le produit a été fabriqué conformément aux résultats attendus, c'est-à-dire les spécifications de l'AMM.
- Le pharmacien responsable qui après le travail de revue du service d'assurance/contrôle qualité, s'engage sur la conformité du lot pour que le lot soit libéré puis commercialisé
- Les autorités de santé peuvent contrôler un dossier de lot qui doit être conservé selon les BPF «au moins un an après la date de péremption du produit fini et au moins 5 ans après la libération du lot. »² Cette durée de conservation est de 40 ans pour les médicaments dérivés du sang.

b. Composition

Selon le chapitre 4 « Documentation » du guide des BPF, le dossier de lot est constitué des éléments suivants³:

- Le dossier de fabrication
- Le dossier de conditionnement
- Le dossier des essais de contrôle de la qualité
- Le dossier de libération des lots
- Le dossier d'expédition des lots

Le dossier de lot doit également contenir tous les « enregistrements, données, relevés ou comptes-rendus » qui renseignent sur l'historique du lot et « influencent sur la qualité du produit ».

c. Rôle

Le rôle du dossier de lot est d'assurer la traçabilité des données qui prouvent que le médicament a été produit conformément à l'AMM.

C'est le document sur lequel un pharmacien responsable de libération s'appuie pour établir que les opérations de fabrication, conditionnement, les essais de contrôles et les résultats de ces opérations sont conformes aux spécifications de l'AMM afin de libérer le lot sur le marché avant commercialisation. Il permet d'assurer au patient un risque qualité conforme aux exigences actuelles de la qualité pharmaceutique.

Il permet également de remonter l'historique de fabrication d'un médicament afin d'expliquer le lien de cause à effet en cas d'accident dû à l'usage du médicament.

d. Problématiques liées au format papier

Le dossier de lot pose de nombreux problèmes en industrie pharmaceutique. Nombre d'entre eux sont liés au format papier du dossier qui est le format majoritairement utilisé aujourd'hui.

Voici les problèmes générés par le format papier du document ^{4 5}:

- Perte de dossiers (un dossier de lot est composé de nombreuses données découpées en plusieurs dossiers)
- Perte de document (documents volants insérés dans un dossier) et des données associées
- Lisibilité difficile des données saisies liée à l'écriture des différents intervenants
- Données manquantes (Erreurs humaines au contrôle des dossiers)
- Pas de blocage à la saisie possible. Des renseignements peuvent être entrés a posteriori ou dans un ordre non chronologique.
- Archivage : coûts de stockage importants : volumétrie importante, conditions de conservation contraignantes
- Circulation physique lente du dossier

- Emplacement unique de l'information : il n'existe pas de copies et il ne peut donc être consulté par plusieurs personnes simultanément. L'accès à l'information est difficile et chronophage, l'entreprise a besoin de retranscrire informatiquement les données si elle désire avoir une sauvegarde électronique des données pour faire des analyses de tendance par exemple.
- Circuit de correction et de validation des nouvelles versions complexe et contraignant.

Voici les conséquences associées aux problèmes ci-dessus :

- **Allongement du temps de cycle du dossier de lot.** La recherche d'informations manquantes ou erronées est une opération qui demande du temps. Le temps de revue du dossier par les services qualités est allongé. La libération du lot est décalée et la disponibilité des produits sur le marché est retardée.
- **Perte de temps des techniciens de production.** Le personnel de production consacre du temps à rechercher des informations manquantes, des documents manquants, retranscrire des données dans l'ordinateur pour des fins statistiques.
- **Coût humain :** La revue humaine des dossiers par les services qualités et production est une tâche longue, répétitive et qui demande de nombreuses ressources.
- **Coût matériel :** L'entreprise pharmaceutique qui ne peut pas prouver qu'un médicament a été produit conformément à l'AMM car des données critiques sont absentes doit détruire le lot fabriqué.
- Critiques lors d'audits d'agences gouvernementales.

Chapitre 2 : Le dossier de lot électronique

A l'ère du numérique et des avancées technologiques de ces dernières années, dématérialiser le dossier de lot semble être une solution incontournable pour certains industriels du médicament. D'autant plus que les solutions informatiques se multiplient et tendent à répondre au plus près du besoin utilisateur. Il est important de se renseigner sur les avantages et les inconvénients de ce type de système avant de se lancer dans un tel projet.

a. Les intérêts

Voici ci-dessous les avantages à dématérialiser le dossier de lot ^{6 7}:

- **Fiabilisation des données à travers les sauvegardes informatiques**
- **Fiabilisation des données via l'intégration des données issues d'automates**
Grâce à la communication entre systèmes informatiques, le système de dossier de lot électronique peut récupérer les données qui proviennent des automates de production (Cuves automatisées, filtres presses, centrifugeuses...). Ce qui évite la recopie d'informations par les techniciens.
- **Meilleure maîtrise statistique des données**
Les données sont enregistrées dans des bases de données. Ces bases de données sont paramétrables et peuvent générer des compilations de données statistiques sous forme graphique etc...
- **Absence de données manquantes**
Certains systèmes obligent l'utilisateur à saisir les données selon un ordre établi. Des verrous empêchent l'utilisateur de poursuivre la saisie si l'exhaustivité des données des étapes précédentes n'est pas respectée.
- **Rapidité des échanges d'informations**
Les utilisateurs peuvent consulter instantanément les informations des dossiers depuis des terminaux informatiques. Ce qui évite de faire transiter des dossiers papiers pour accéder à l'information.
- **Remplissage du dossier en concurrence de saisie par plusieurs utilisateurs**
Certains systèmes permettent la saisie des dossiers par plusieurs utilisateurs en simultané. Ce qui permet de remplir deux parties différentes d'un dossier en même temps.
- **Unicité de l'information**
Les informations n'ont plus besoin d'être recopiées.
- **Typographie unique et lisible**
Les utilisateurs n'ont plus de problèmes à la relecture pour comprendre les saisies antérieures.
- **Reproductibilité de la saisie**

- **Diminution des erreurs de saisie et de la variabilité**
Les saisies peuvent être préconfigurées, en laissant au technicien le choix entre des possibilités de réponses déjà enregistrés.
- **Contrôle des valeurs saisies en temps réel**
Les systèmes peuvent remonter des non-conformités si on les configure de telle sorte qu'ils ont en mémoire les intervalles de valeurs attendues.
- **Gain de temps pour le personnel de production**
Les utilisateurs peuvent saisir en même temps le dossier et éviter d'attendre la fin de saisie de son collègue. Ils ne passent plus de temps à la recherche des dossiers. Les données manquantes sont réduites, les temps de recherche associés également.
- **Diminution du nombre de déviations**
Les erreurs de saisies sont diminuées, les données manquantes aussi.
- **Diminution du temps de libération**
Le service de qualité qui effectue un travail de revue des dossiers avant de les libérer peut anticiper cette tâche en consultant les dossiers informatiques au lieu d'attendre la fin de fabrication et le dossier papier.
- **Renforcement du niveau de sécurité lié à l'archivage**
- **Coûts d'archivage diminués⁸**
Bien que des salles dédiées aux serveurs de sauvegarde soient nécessaires, l'espace requis est moindre et il n'y a plus de transport de dossiers.

b. Les inconvénients

Liés à l'utilisation.

- **Déresponsabilisation.**
En contrôlant les saisies de l'opérateur et en guidant ce dernier dans le suivi des saisies, le système informatique assiste le personnel de production et l'opérateur peut passer d'un état actif à un état passif où il fait confiance au système sans le remettre en cause.
- **Une perte de savoir-faire** de l'opérateur vis-à-vis des opérations que le système effectue à sa place (calculs...)
- **Résistance au changement** lié à l'outil informatique

Liés au projet.

- **Coût matériel important**
 - Conception ou achat du système informatique
 - Coût du logiciel
 - Coût des licences
 - Evolution/remplacement du parc informatique existant.
Les terminaux informatiques sur lesquels la solution est installée doivent répondre aux exigences fonctionnelles du logiciel.

Les terminaux choisis nécessitent éventuellement une modification de l'infrastructure informatique comme l'élargissement de la couverture wifi.

- Maintenance adaptée et réactive pour contrer les incidents éventuels

- **Cout humain**

Mettre en place un dossier de lot informatique dans une usine est un projet conséquent qui demande d'importantes ressources humaines sur une longue durée.

- L'entreprise peut faire le choix de faire appel à des consultants pour l'aider dans ce projet.
 - Avantage : Ne pas emboliser la routine opérationnelle puisqu'elle ne fait pas appel à des ressources internes à plein temps.
 - Inconvénient principal : Le manque de connaissances des consultants externes du besoin utilisateur.
- L'entreprise peut faire le choix au contraire de réquisitionner des ressources en interne
 - Avantage : Les opérationnels en interne ont une connaissance fine et profonde de leurs besoin
 - Inconvénient : Risque de freiner les routines opérationnelles dans lesquelles ces ressources étaient habituées à participer.

Liés à l'informatique

- **Impact fort en cas d'échecs à l'installation.**

Installer un système informatique dans une industrie pharmaceutique n'est pas sans risques, notamment lorsque le système en question agit sur des données de traçabilité de production. Installer un nouveau système d'informations qui génère une dérive dans la traçabilité des données peut mener à des conséquences dramatiques pour la santé publique et l'industriel en question^{9 10}. C'est pourquoi il est important d'accorder du temps à mesurer et analyser les risques dans l'avant-projet.

- **Maintenance régulière requise**

Les systèmes informatiques doivent être maintenus pour conserver leurs performances. C'est une activité support supplémentaire pour l'équipe informatique ou support.

Mettre un place un système informatisé de dossiers de lots n'est pas une finalité : les entreprises qui souhaitent réduire leur temps de cycle de libération peuvent travailler sur le flux papier existant. C'est souvent ce que font les entreprises dans un premier temps pour bénéficier de gains notables en efficacité sans investir d'importantes sommes^{11 12 13 14}. Une démarche LEAN ou DMAIC avec une première phase de définition du problème puis d'analyse pour remonter aux causes racines peut être génératrice de gains sensibles sans faire appels à des investissements importants.

Chapitre 3 : Réglementation du dossier de lot électronique

Le dossier de lot électronique étant arrivé sur la scène de l'industrie pharmaceutique il y a déjà plusieurs dizaines d'années, les réglementations européenne et américaine ont évolué pour définir un cadre d'exigences particulières à l'emploi de ces systèmes :

- Les réglementations européenne (à travers les directives du parlement, du conseil ou de la commission) et américaine ont évoluées
- La réglementation française à travers l'annexe 11 des BPF sur les systèmes informatisés revue en mars 2014 ¹⁵
- La réglementation américaine à travers le texte « 21 CFR part 11 » rééditée en août 2003 ¹⁶

Les différents points sont présentés ci-dessous par thématique :

a. La sauvegarde des données

La commission européenne précise dans son article 9 « Documentation » de la Directive 2003/94/CE :

« Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande aux autorités compétentes. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour »

Les données doivent :

- Etre sauvegardées à intervalles réguliers dans des emplacements sûrs
- Etre contrôlées afin d'assurer leur fiabilité
- Pouvoir être retrouvées en cas de panne. Un plan de secours ou « mode dégradé » doit permettre d'accéder rapidement aux données. *« Le temps nécessaire à la mise en place de ces mesures de remplacement doit être en rapport avec le degré d'urgence »*
- Pouvoir être copiées et protégées

Texte 21 CFR part 11 : *« Le système doit être en mesure de générer des copies sous forme lisible (c'est-à-dire sous forme de texte en clair) et électronique qui soient exactes et complètes. »*

Toutes ces mesures nécessitent la mise en place de procédures spécifiques.

b. La double vérification

Lorsque des données critiques sont saisies par l'utilisateur, une vérification de la saisie est nécessaire. Cette vérification peut se faire par un autre utilisateur à travers un système informatique validé. L'identité du vérificateur doit être contrôlée et sauvegardée.

c. Le personnel

Les BPF ¹⁷ précisent que :

- Les utilisateurs doivent être formés :
« Toutes les personnes assumant des responsabilités doivent recevoir une formation appropriée en vue de la gestion et de l'utilisation de systèmes informatisés dans leur domaine de responsabilité »
- Toutes les phases du projet ainsi que le fonctionnement en routine doit être suivi par un personnel compétent
« Il est nécessaire de s'assurer que la compétence appropriée est disponible et mise à profit pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de la validation, de l'installation et du fonctionnement des systèmes informatisés »

d. Signatures électroniques

Selon la réglementation 21 CFR partie 11¹⁸ de l'agence américaine des médicaments FDA (Food and Drug Administration). La signature électronique est « 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. »

- *« Chaque signature électronique utilisée doit être unique pour chaque individu et ne peut être réutilisée ou affectée à un autre individu*
- *Les organisations doivent vérifier l'identité de l'individu avant de lui attribuer une signature électronique*
- *Les organisations doivent également certifier par écrit (sur support papier) à la FDA qu'elles souhaitent utiliser leur signature électronique comme l'équivalent légal de leur signature manuscrite, et, le cas échéant, soumettre des attestations supplémentaires de leur intention à la FDA »*

L'annexe 11 des BPF quant à elle déclare :

« Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

- a- avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite
- b- être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent
- c- comprendre l'heure et la date de leur application. »

e. Gestion des accès

La solution informatique choisie doit gérer les accès des utilisateurs pour

- Que les données saisies ne puissent être modifiées que par des personnes autorisées
- Que deux utilisateurs ne puissent se connecter/signer électroniquement à l'aide d'une même combinaison (identifiant et mot de passe)
- Assurer que le mot de passe soit d'une longueur minimale et qu'il soit régulièrement modifié
- Qu'une déconnexion automatique puisse empêcher la saisie d'un utilisateur différent de celui connecté

Chapitre 4 : Enjeu et évolution du dossier

Dans un contexte où l'industriel cherche à se démarquer de ses concurrents, le circuit de dossier de lot constitue un levier de performance pour réduire le temps de cycle de fabrication-libération. En effet, son flux est parallèle à celui de la fabrication et les deux circuits doivent être synchronisés sous peine de ralentir la libération du produit.

Comment optimiser ce flux ? Dans le futur, on peut envisager deux axes principaux d'optimisation :

Le premier axe est l'intégration des données^{19 20 21}. C'est-à-dire l'interfaçage entre les automates et le système informatisé de dossier électronique afin d'utiliser les données informatisées et éviter la recopie des données par les opérateurs. Cet axe répond à des questions de qualité puisque les systèmes intégrés permettront de réduire le nombre d'erreurs de recopie d'information et des questions de productivité puisqu'ils permettent de diminuer le temps de saisie en réduisant le nombre d'information à saisir.

Ci-dessous un exemple de système intégré, chaque flèche représentant un flux de données.

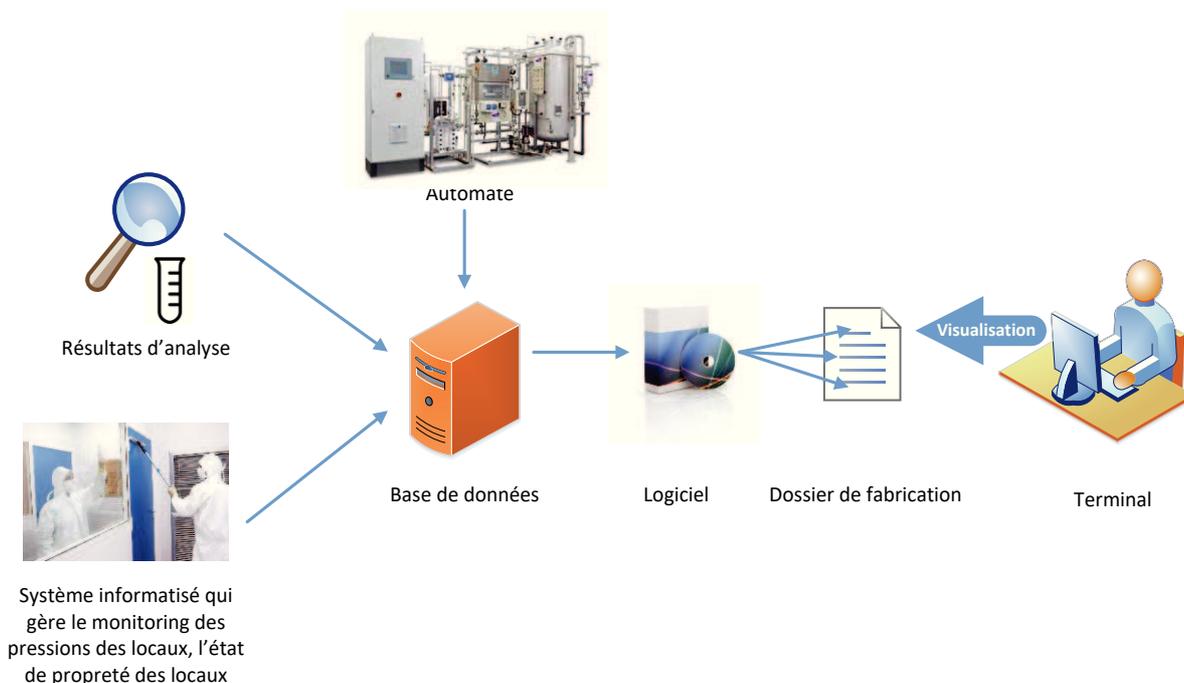


Figure 1 : Principe d'un système intégré appliqué au dossier de fabrication

Le deuxième axe s'articule autour de l'optimisation de la saisie humaine. Les dossiers de lots permettant de tracer l'ensemble des opérations de fabrication sont souvent volumineux et on peut dénombrer dans un dossier jusqu'à plusieurs milliers d'informations à saisir par l'opérateur. Au fur et à mesure des apparitions des nouvelles technologies, de nouvelles solutions vont s'offrir aux industriels pharmaceutiques pour diminuer les contraintes de la saisie humaine. On peut envisager par exemple que dans plusieurs années, les données d'un dossier de lot soient recueillies par les techniciens via un système de reconnaissance vocal qui guide l'opérateur et synthétise les données dans une base.

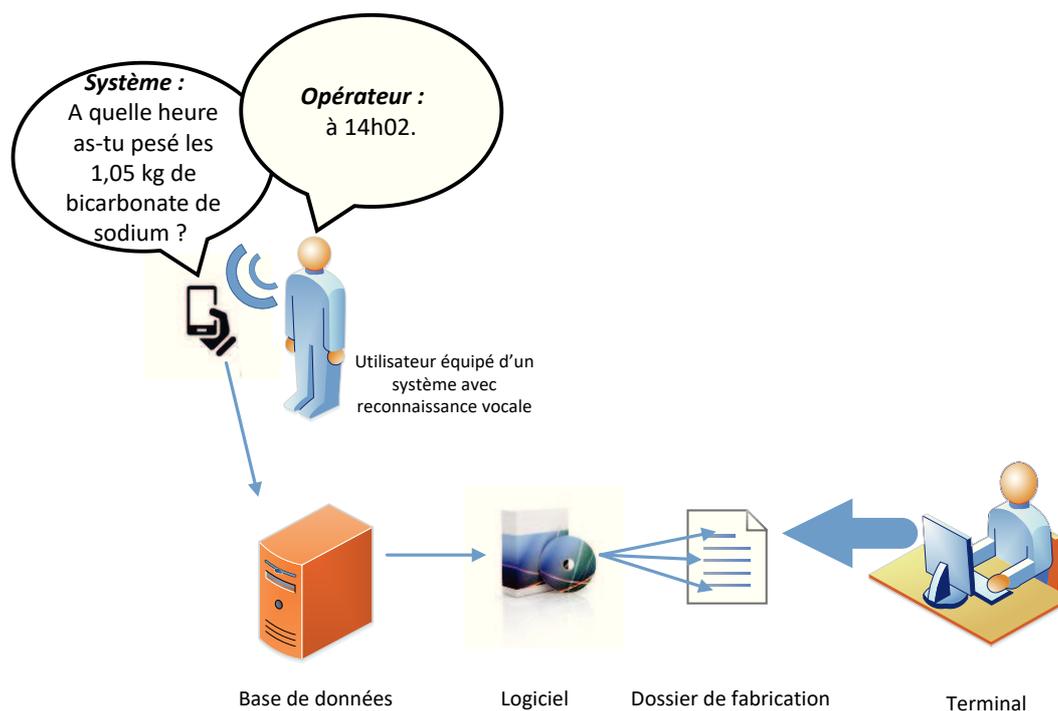


Figure 2 : Intégration de la reconnaissance vocale dans le dossier de lot électronique

PARTIE II

GESTION DE PROJET : DE

L'IDENTIFICATION DU

PROJET A LA MISE EN

EXPLOITATION DU

SYSTEME

Chapitre 1 : Cycle de vie

Concevoir et valider un système informatisé dans l'industrie est un projet long et complexe. Pour que le projet soit effectué dans un souci de qualité et qu'il réponde à la satisfaction du client, il suit différentes phases. Les différentes phases d'un projet suivent un cheminement appelé cycle de vie.

Nous allons voir ci-dessous plusieurs exemples de cycles de projet en partant d'un cycle standard macroscopique pour expliquer les principales étapes d'un projet pour arriver vers le cycle spécifique du projet informatique en industrie pharmaceutique.

a. Cycle de vie standard d'un projet

Le cycle ci-dessous s'applique à n'importe quel projet. Il est composé de 4 étapes majeures.

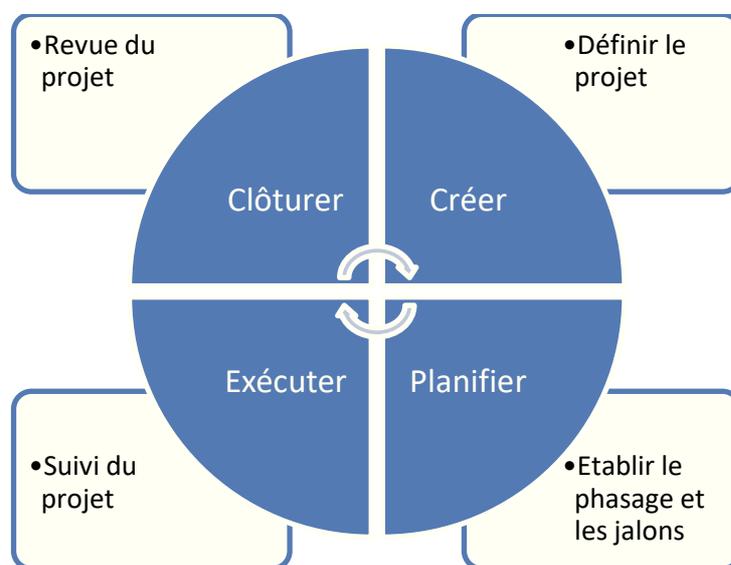


Figure 3 : Cycle de vie standard d'un projet

- 1) La **création/définition** du projet
On établit l'objectif, les enjeux, le périmètre, les intervenants, les ressources etc.
- 2) La **planification** du projet
On définit :
 - Les différentes phases/étapes du projet
 - Des jalons. Ils permettent de rythmer le projet et de s'assurer à chaque fin de phase que toutes les conditions sont requises pour passer à la phase suivante.
 - Des livrables. Le livrable doit être validé pour passer à la phase suivante. Cette étape permet de déceler les non-conformités et de s'adapter aux aléas rencontrés.
- 3) L'**exécution** du projet en tant que tel
- 4) La **clôture**
On revient sur le projet pour dresser le bilan vis-à-vis des objectifs fixés. Ils permettent également de revenir sur les points qui ont fonctionné et ceux qui peuvent être optimisés.

b. Cycle de vie d'un projet informatique en industrie pharmaceutique

Ce schéma permet de visualiser les étapes macroscopiques d'un projet d'installation de logiciel en industrie pharmaceutique. Chacune de ces étapes (exceptée la désinstallation) sera approfondie dans les chapitres qui suivent.

Pour faire le lien avec le cycle de vie standard vu précédemment, voici comment peuvent se recouper les étapes :

- Les étapes en vert correspondent à la « création » et la « planification ».
- Les étapes en bleu correspondent à « l'exécution »
- Les étapes en orange correspondent à la « clôture »

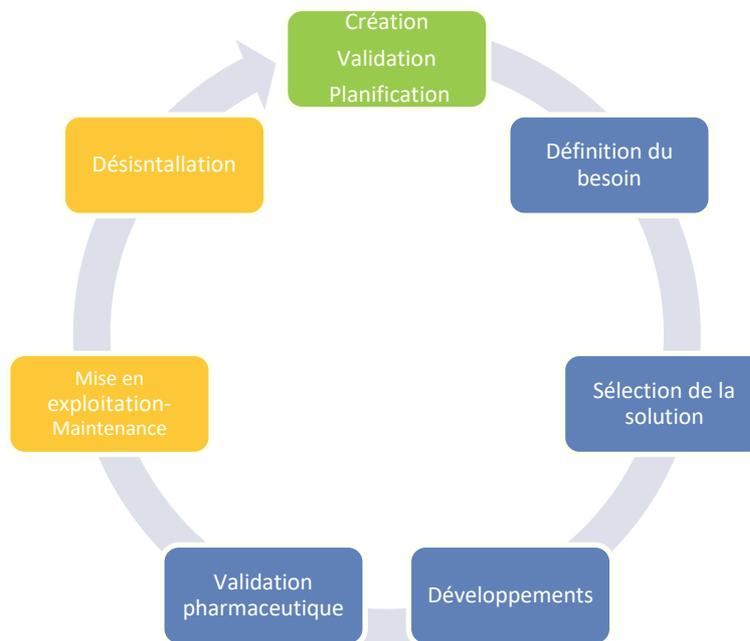


Figure 4 : Cycle de vie de validation pharmaceutique

c. Cycle en V

Le cycle en V est le modèle le plus répandu dans le secteur de la validation des systèmes informatisés. Il met en avant l'essentiel des étapes depuis la conception jusqu'à l'installation de logiciel. Il ne détaille pas les phases amont comme la création, la planification et la définition ni les phases aval comme la maintenance et la désinstallation du système.

Pour faire le lien avec le cycle précédent, le cycle en V détaille les activités de « Développement » et « Validation pharmaceutique »

Son avantage est de :

- Symboliser l'imbrication des phases entre elles pour mettre en avant l'anticipation et la préparation des phases.
- Montrer quels sont les intervenants en fonction des étapes (utilisateur ou fournisseur).
- Afficher l'échelle de niveau de détail en fonction des étapes.

Les flèches vertes ont été rajoutées pour afficher les étapes de validation pharmaceutique nécessaires à l'installation du logiciel. Ces étapes sont spécifiques à l'industrie pharmaceutique.

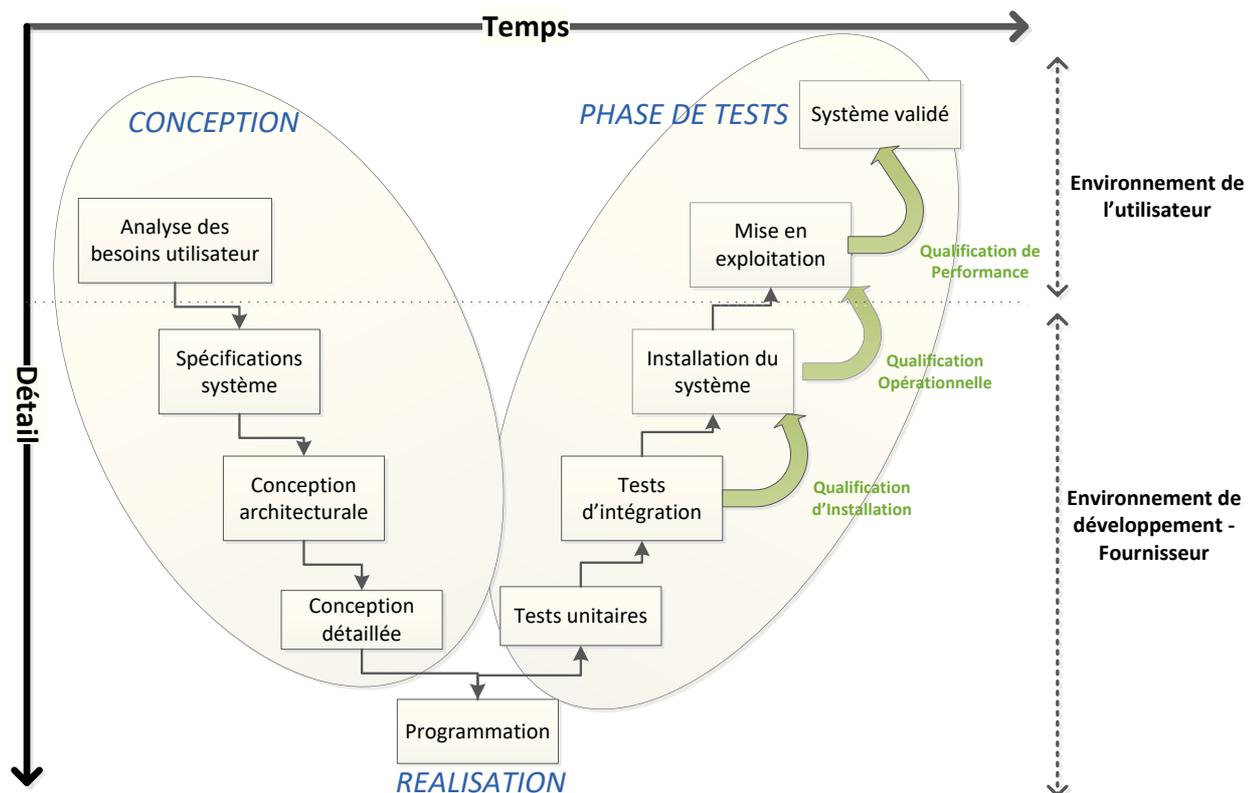


Figure 5 : Cycle en V

Chapitre 2 : Création, validation et planification du projet

C'est la première phase du projet. Elle a pour but de vérifier la pertinence du projet par rapport à la stratégie de l'entreprise et sa faisabilité.

a. Objectifs du plan de validation

Le plan de validation projet a pour but de définir :

- l'identification du projet : la référence, l'origine de la demande
- les objectifs et enjeux
- le périmètre d'application
- les coûts
- le temps nécessaire
- les différentes phases et le planning associé
- les ressources correspondantes
- les documents de validation nécessaires
- les responsabilités des services et ressources concernés
- les livrables
- les références des procédures appliquées
- les références des plans de validation associés
- les facteurs de succès et de risque

b. Analyse de risque

Parallèlement au plan de validation projet, doit être effectuée une analyse de risque afin d'évaluer les impacts du projet sur la qualité du produit. Une évaluation de la criticité des impacts est effectuée, ainsi qu'un plan d'action afin de couvrir les risques les plus critiques.

Une analyse de risque sur le processus projet doit également être menée. Elle permet d'identifier les risques que le projet peut rencontrer au cours de sa réalisation afin de les prévenir et de les corriger.

c. Validation

C'est le service d'assurance qualité qui approuve ce plan et l'analyse de risque associée.

Tout écart avec le plan de validation projet validé doit être dûment justifié et documenté.

Chapitre 3 : Définition du besoin : rédaction des cahiers des charges

Il existe deux types de cahier des charges : Le cahier des charges utilisateur qui permet au client de définir son besoin en termes de fonction et le cahier des charges système qui traduit les besoins utilisateurs en termes techniques.

a. Cahier des charges utilisateur : Définitions des besoins utilisateur

Le cahier des charges utilisateur permet d'établir le besoin utilisateur. Il peut aussi être appelé cahier des charges fonctionnel pour marquer la différence avec le cahier des charges systèmes ou cahier des charges techniques.

Le cahier des charges utilisateur intervient en premier puisque c'est lui qui sera utilisé par les équipes techniques qui rédigeront le cahier des charges systèmes afin de répondre au besoin exprimé. Le cahier des charges utilisateurs ne contient pas d'éléments techniques. En effet ce sont les utilisateurs ou équipes métiers qui rédigent ce livrable et ce ne sont pas des experts en système informatisé.

C'est une étape très importante du projet qui participe au succès de la mise en place du logiciel si elle est faite correctement²².

QUI ?

Ce sont les utilisateurs ou équipes métiers qui rédigent cet ouvrage car ce sont ceux qui connaissent le mieux le besoin, ce sont les demandeurs. Cependant, tous les acteurs intervenant dans les processus de fonctionnement du système actuel peuvent être impliqués afin d'établir le besoin de façon exhaustive.

Il est signé par les rédacteurs, vérifié par l'assurance qualité et approuvé par le service de validation pharmaceutique.

COMMENT ?

Analyse de l'existant

Afin d'exprimer le plus clairement son besoin, le client décrit son environnement actuel et les problèmes qu'il rencontre. C'est l'analyse de l'existant. L'utilisation de schémas permet de décrire de façon synthétique les processus en cours chez le client. Les points à définir sont les suivants :

- Acteurs et organisation
- Flux d'informations
- Technologies, systèmes techniques utilisés
- La réglementation utilisée

Les différents points peuvent être abordés par processus chronologiques ou par thématique.

Contraintes et exigences du système cible

Les besoins doivent :

- être définis par thématique ou par processus fonctionnel
- couvrir l'ensemble du cycle de vie du système (du paramétrage du système à l'archivage des documents)
- être référencés afin de garantir la traçabilité des spécifications tout au long du cycle de vie
- Être hiérarchisés selon leur nécessité fonctionnelle et réglementaire.
- pouvoir être testés et mesurés
- être basés sur une évaluation documentée du risque et de l'impact BPF²³

Les besoins exprimés sont d'ordre :

- Fonctionnel. Ce sont les besoins d'utilisation, applicatifs. *Par exemple : « pouvoir saisir des données numériques »*
- Réglementaires. *Par exemple : « Le système doit répondre aux exigences du texte 21 CFR Part 11 de la FDA »*
- Budgétaires. *Par exemple : « La licence du système par terminal ne doit pas excéder 3000€ » ou « La mise en place du système hors maintenabilité ne doit pas excéder 150 000€ »*
- Interfaces. *Par exemple : « Le système doit pouvoir être utilisé sur des terminaux type écran PC et sur des tablettes de 10 pouces » ou encore « Le système doit pouvoir interagir avec les données du logiciel X »*
- Sauvegarde. *Par exemple : « Les données doivent s'enregistrer automatiquement toutes les minutes sur deux serveurs distincts »*
- Archivage. *Par exemple : « Le système doit générer des documents en PDF »*
- Sécurité. *Par exemple : « Le système doit disposer d'un système de déconnexion automatique dont la durée est paramétrable »*
- Support et Assistance. *Par exemple : « Le système doit pouvoir être contrôlé à distance via un système de commande virtuelle »*

Le cahier des charges doit faire apparaître le besoin de manière fonctionnelle, indépendamment de toute solution technique.

b. Cahier des charges système : Définition des besoins systèmes

Sont rédigés dans le cahier des charges système les besoins techniques qui permettent de répondre aux besoins utilisateur. Ils permettent de préciser les exigences du client en termes techniques afin d'être utilisés par des équipes informatiques.

QUI ?

C'est le fournisseur du système qui rédige les besoins du système informatisé. Ainsi, ce sont les équipes informatiques internes de l'entreprise qui le rédigent si le développement est fait en interne, ou les équipes informatiques de l'éditeur dans le cas où l'entreprise choisit une solution d'une entreprise extérieure.

COMMENT ?

En redéfinissant les besoins du cahier des charges fonctionnel avec l'utilisateur afin de vérifier que le fournisseur a bien compris les contraintes et de demander des détails sur les exigences du client.

Chapitre 4 : Sélection de la solution système

L'industriel désireux d'obtenir un dossier de lot électronique a le choix entre deux options : Développer sa propre solution technique à l'aide de ses équipes internes ou faire appel à des entreprises extérieures pour mettre en place une solution qui répond à ses besoins. Chacune de ces options a des avantages et des inconvénients qui sont expliqués ci-dessous :

a. Développement interne

Avantage :

- Ressources compétentes sur le besoin
 - o Les équipes projet étant des ressources internes à l'entreprise, elles peuvent faire profiter de leurs connaissances de l'entreprise et de son fonctionnement pour aboutir à une solution la plus adaptée au besoin client.
- Coût moindre pour le développement du logiciel
 - o Développer un logiciel en interne est une opération plus économique que de faire appel à des entreprises extérieures.
- Expertise du logiciel interne et disponibilité des équipes
 - o En cas d'interventions urgentes, les équipes peuvent résoudre plus facilement les problèmes rencontrés.

Inconvénients :

- Diminution de la disponibilité des équipes internes.
 - o Les équipes en interne (AQ, informatique et production) doivent investir de leur temps pour faire avancer le projet, ce qui peut emboliser les routines opérationnelles dans lesquelles elles sont fonctionnelles. Le choix de réquisitionner certaines ressources à 100% ou de les faire participer au projet tout en maintenant leurs fonctions doit être murement réfléchi dans la phase d'avant-projet.
- Délai de développement plus long
 - o Le métier de l'industrie pharmaceutique n'étant pas de développer des logiciels informatiques, la conception d'un logiciel en interne même avec des équipes informatiques dédiées peut être chronophage. Ce temps est d'autant plus long que les équipes sont grandes et donc difficiles à coordonner.
- Nécessité de maintenir l'expertise acquise du logiciel
 - o Le savoir acquis sur le fonctionnement du logiciel doit être préservé.

b. Développement externe

Plusieurs entreprises se sont spécialisées dans le développement d'outils d'aide au pilotage des activités de production comme le « MES » (Manufacturing Execution System) ou le dossier de lot électronique.

Certaines d'entre elles proposent des solutions sur mesure pour répondre au plus près du besoin client mais il existe aussi des entreprises qui se proposent d'adapter une solution déjà existante.

Avantage :

- La prise en charge des exigences réglementaires et la mise en conformité est effectuée par le fournisseur.
- Garder de la disponibilité dans ses équipes internes. Les équipes internes réquisitionnées sur le projet sont moins sollicitées. Les routines opérationnelles sont donc moins impactées.
- Diminuer le temps de développement. Sa maîtrise et sa disponibilité permettent de faire avancer le développement des fonctionnalités rapidement.
- L'expertise du fournisseur ou intégrateur. Pour la plupart, les éditeurs ont l'expérience de la mise en place de logiciels industriels. Ils connaissent les facteurs de risque et de succès pour faire avancer le projet dans la bonne direction.

Inconvénients :

- Délai important
 - o Pour le dépannage du logiciel
 - o Pour des modifications requises du logiciel
- Coût important
 - o Des développements du logiciel pour que la solution choisie colle au plus près du besoin client.
 - o D'achat du système et des licences.
 - o De la maintenance du logiciel
- Dépendance du client vis-à-vis du fournisseur.
 - o Professionnalisme du fournisseur requis
Le choix d'une solution doit être effectué en fonction des fonctionnalités du système mais aussi en tenant compte du professionnalisme du fournisseur. Mettre en place un dossier de lot électronique est un projet chronophage, collaborer avec une entreprise à l'écoute et réactive est un avantage indéniable pour réussir un tel projet. L'entreprise devra se montrer au rendez-vous lors des phases de développement et de qualification mais aussi lors de la maintenance suite à la mise en exploitation. Un benchmark auprès des industriels du secteur permet d'obtenir des renseignements sur la réputation d'un système déjà mis en place dans des usines et permet de rassurer l'industriel avant d'établir un contrat.
 - o Pérennité du fournisseur

Similaire au point précédent, il est crucial de vérifier que le fournisseur soit pérenne financièrement etc... et que la durée de vie de son système soit suffisante pour le client.

- Expertise du logiciel extérieure à l'entreprise.

L'entreprise détient le savoir-faire. Ce qui peut induire une dépendance vis-à-vis du fournisseur en cas de panne du système et des impacts de forte gravité. Lors de l'établissement du contrat, il est nécessaire de s'attarder sur les aspects de transfert de connaissance et les délais et coûts de maintenance.

c. Processus de sélection de l'éditeur et de l'intégrateur

Dans le cas où l'industriel décide de faire appel à un éditeur et non à une solution interne, un processus de sélection se met en place afin de choisir la solution la plus adaptée.

Suite à la rédaction du cahier des charges, des critères sont sélectionnés pour choisir :

- **la solution système la plus adaptée**

- Les critères pour sélectionner le système sont par exemple :
 - Les fonctionnalités du système
 - La conformité aux normes
 - Le coût
 - les langues...

- **les entreprises intervenantes les plus adaptées**, le fournisseur (ou éditeur) qui fournit le logiciel et l'intégrateur qui installe l'outil sur le site. Le fournisseur pouvant être aussi l'intégrateur.

- Les critères à vérifier pour sélectionner les entreprises intervenantes sont :
 - La santé financière de l'éditeur et de l'intégrateur
 - Les références de ces entreprises dans le domaine pharmaceutique
 - La compréhension de votre activité et de vos besoins
 - Les technologies utilisées et la mise à niveau de la solution
 - La capacité à gérer et piloter des projets stratégiques

L'appel d'offres permet au maître d'ouvrage (l'entreprise client) de choisir le fournisseur le plus adapté aux besoins du client en positionnant plusieurs entreprises en concurrence.

Après réception de l'appel d'offres et analyse du cahier des charges, les entreprises ciblées répondent avec une proposition. Le client évalue ensuite les propositions et une phase de négociation commence. Après sélection du prestataire, le contrat est réalisé et signé par les deux parties.

Chapitre 5 : Développement

La programmation désigne les activités qui consistent à écrire des programmes informatiques. L'écriture est effectuée sur un logiciel en utilisant un langage informatique précis.

Cette phase est nécessaire :

- pour un développement interne ou l'entreprise décide qu'une équipe informatique interne à l'entreprise initie le projet.
- pour un développement externe

C'est le fournisseur ou l'équipe informatique de l'entreprise (en cas de développement interne) qui est responsable de cette activité. Les développeurs doivent s'assurer de respecter les standards de programmation spécifiques aux outils utilisés.

Voici ci-dessous un schéma entrée/sortie qui représente les entrées d'une activité ou *inputs* et les sorties ou *outputs*.



Figure 4 : Diagramme Entrées/Sorties du processus de programmation

Une revue de code est assurée suite à la programmation. C'est une étape obligatoire qui permet de vérifier que la programmation s'est effectuée correctement. Une analyse des parties sensibles du code est effectuée et tracée dans un rapport. Le rapport contient une analyse globale de la revue et une liste de remarques éventuelles concernant les parties sensibles.

L'étape de revue est réalisée avant les tests par un développeur différent de celui qui a effectué le code.

Les actions identifiées pour rectifier le code doivent être réalisées avant le test du système.

Chapitre 6 : Validation pharmaceutique

L'industriel pharmaceutique qui souhaite installer ou réviser un système informatique manipulant des données sensibles pharmaceutiques, doit qualifier et valider son installation.

La qualification du système permet de prouver et de documenter que le système est correctement installé et qu'il répond aux attentes.

La validation est un processus documenté qui permet d'assurer que le système fournit un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

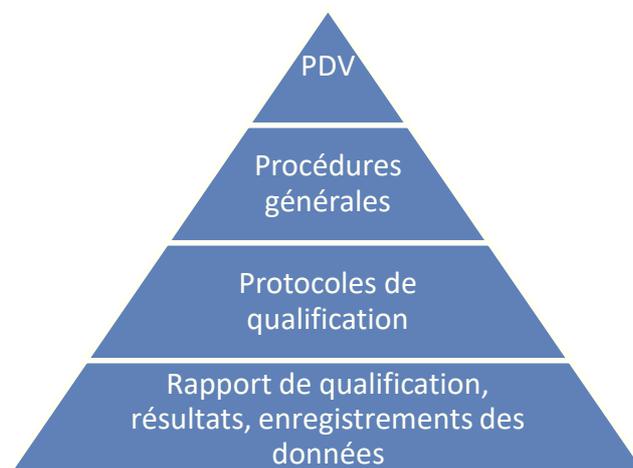
a. Organisation et planification du processus de qualification & validation

Les activités de qualification et validation doivent :

- Etre définies, documentées et planifiées dans le **Plan Directeur de Validation (PDV)**
- Réalisées par une personne formée

Le **PDV** permet de présenter le système à valider, planifier les différentes phases de qualification, présenter les documents requis (procédures, protocoles, rapports) et définir les rôles et responsabilités de tous les intervenants.

Préalablement à la rédaction du PDV, une analyse de risque du système est effectuée afin de s'assurer de l'exhaustivité des tests à réaliser. Cette analyse de risque sert de base pour rédiger les différents documents de qualification.



Chaque série de tests doit faire l'objet :

- d'un **protocole de tests**
- de **fiches de tests** ou **fiches essai**
- d'un **rapport**

Le **protocole** qui donne les instructions pour dérouler les tests :

- permet d'identifier le système/périmètre du système à valider
- présente le système et le mode de test
- est le support aux fiches de tests

Les **fiches de tests** décrivent les opérations à effectuer, les résultats attendus, les preuves demandées.

Des **fiches écarts** sont ouvertes lorsqu'une non-conformité est décelée. La non-conformité est jugée bloquante ou non pour la validation finale du système en fonction de son impact sur le produit final. Si elle est jugée bloquante comme pour tout écart rencontré sur un besoin d'ordre réglementaire, l'écart devra être corrigé avant de valider le système.

Le **rapport**

- présente / analyse les résultats des tests
- permet de statuer sur l'état qualifié / validé du système testé

Ces 3 éléments sont revus et approuvés avant leur exécution.

b. Les grandes étapes de la qualification

Voici un logigramme de la qualification d'un système dans l'industrie pharmaceutique. Les abréviations correspondent chacune à une étape de qualification qui sont décrites ci-après.

On voit sur ce schéma que le rédacteur s'appuie sur les spécifications du besoin utilisateur (SBU), c'est-à-dire le cahier des charges et l'analyse de risque pour rédiger les protocoles et les fiches de tests.

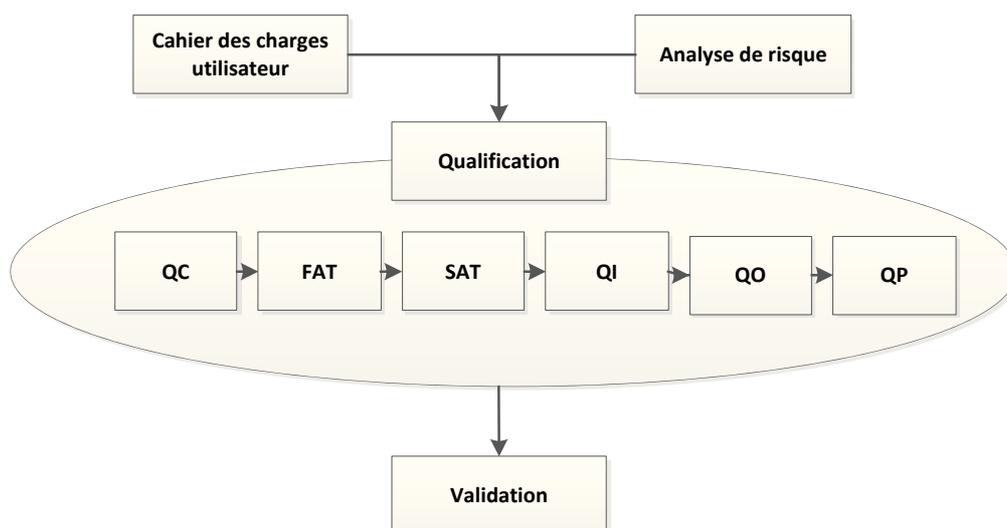


Figure 6 : Logigramme de qualification

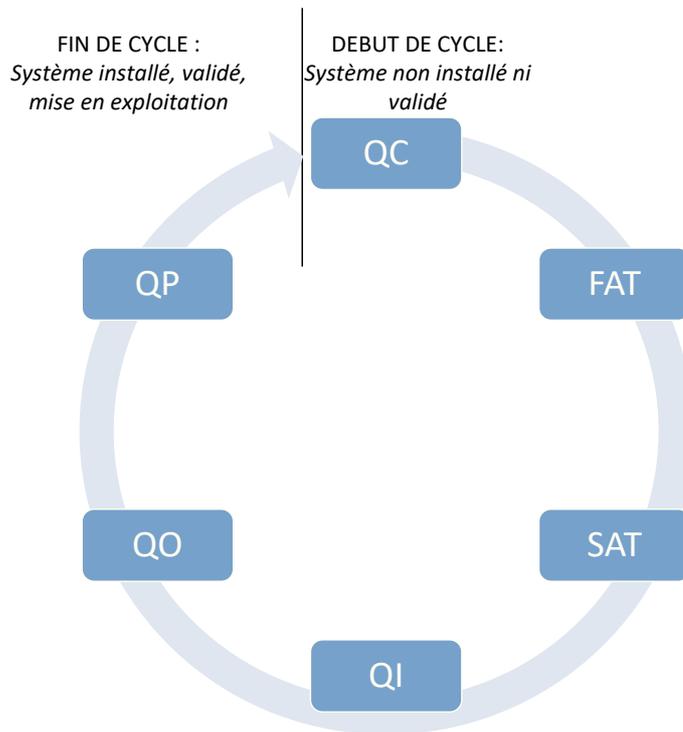


Figure 7 : Cycle de validation pharmaceutique d'un système informatisé

c. Qualification de Conception : QC

La qualification de conception ou QC est une vérification documentée attestant que la documentation élaborée durant la phase de rédaction du cahier des charges est :

- Exhaustive. Les besoins rédigés doivent être clairs, et couvrir l'ensemble des fonctionnalités requises du système.
- Mesurable. Les besoins cités doivent être mesurables selon des critères définis.
- Adaptée aux réglementations. Le système doit répondre aux exigences réglementaires et procédurales (internes à l'entreprise). Les exceptions doivent être identifiées, évaluées et traitées.
- A jour.

La revue de conception permet de s'assurer que la conception proposée pour le système répond aux risques et exigences rapportées dans le plan de validation.

Elle fait l'objet d'un rapport approuvé où chaque décision est justifiée et explicitée. Ce rapport permet de :

- Statuer si la conception répond effectivement qualitativement et quantitativement au plan de validation.
- Etablir les manquants
- Rédiger un plan d'action permettant de les résoudre.

C'est le service de l'Assurance Qualité qui approuve ce rapport.

d. Factory Acceptance Test : FAT

La FAT pour « Factory Acceptance Test » correspond à la deuxième phase de qualification d'un équipement comme un système informatique. La FAT est réalisée chez le fabricant du logiciel. Celui-ci déroule un protocole de test afin de :

- Vérifier la conformité du système au cahier des charges sur le site du fournisseur
- Vérifier la construction du système
- Vérifier la documentation (manuel de maintenance et de l'utilisateur)

La FAT permet également :

- D'effectuer une première vérification des fonctions une à une
- D'effectuer une première prise de connaissance de l'équipement par les futurs utilisateurs

Le but est d'autoriser la livraison du système sur le site du client.

e. Site Acceptance Test : SAT

Après la FAT est déroulée une SAT pour « Site Acceptance Test ». La SAT correspond à la phase de test où le système est testé chez le client afin de vérifier qu'il est installé et paramétré en conformité avec les attentes du client décrites dans un protocole de SAT.

Le protocole de SAT peut correspondre aux tests fournisseur si le client est en accord avec les spécifications décrites dans le protocole.

Les tests sont réalisés en présence du client ou d'un représentant.

Ce qui est testé :

- Les fonctionnalités du système
- L'interface d'utilisation, l'ergonomie
- Les performances du système installé dans son environnement définitif

Le but est d'autoriser la réception de l'équipement chez le client.

f. Qualification d'Installation : QI

La QI pour « Qualification d'Installation » permet de vérifier 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.

Ce qui est testé :

- Les exigences liées à l'environnement d'exploitation (alimentation électrique, humidité...)
- Les exigences liées à l'environnement informatique. Des indicateurs de performance permettent de vérifier ces éléments (vitesse d'exécution du serveur...)
 - o De l'infrastructure (serveurs, réseaux)
 - o Des périphériques (imprimante...)
 - o Des terminaux (mémoire des ordinateurs...)

Dans le cas où les fiches de tests sont déroulées sans émettre de fiches écarts, la qualification du système peut poursuivre et entre en QO.

g. Qualification Opérationnelle : QO

La QO pour « Qualification Opérationnelle » correspond à l'évaluation du système sur son lieu d'utilisation industrielle final. Elle permet de s'assurer du fonctionnement du système, des installations et équipements afin qu'ils soient en conformité avec les spécifications attendues.

L'objectif est d'éprouver le système afin de s'assurer que les fonctionnalités répondent aux besoins opérationnels de l'utilisateur.

Ce qui est testé :

- Les fonctionnalités décrites dans le cahier des charges et le dossier de spécifications
- Les développements en cas d'évolution du système informatisé (montée de version)
- Les fonctionnalités de base en cas d'évolution du système informatisé (test de non régression) afin de s'assurer que le fonctionnement du système est au moins équivalent au précédent.

La rédaction du protocole, des fiches de tests et l'exécution des tests doivent être réalisés par les clients. Les utilisateurs ont en effet la meilleure connaissance de l'utilisation attendue du système.

Dans le cas où les fiches de tests sont déroulées sans émettre de fiches écarts qui peuvent aboutir à une exploitation non maîtrisée, la qualification du système en QO est concluante et le déploiement du système peut être autorisé.

h. Qualification de Performance : QP

La QP pour « Qualification de Performance » permet de vérifier que le système, les installations ou équipements sont capables de fonctionner efficacement et de façon reproductible pour une utilisation en routine dans son environnement final. Elle est divisée en 3 parties.

La **QP1** correspond à des vérifications avant la mise en production du système.

Les éléments vérifiés sont :

- L'approbation des procédures relatant de l'utilisation du système
- L'approbation du guide utilisateur
- La formation des utilisateurs
- Les droits d'accès ont été fournis
- Les non-conformités bloquantes des étapes de qualification précédentes ont été résolues

La **QP2** où l'on vérifie la non régression du système. Elle s'exécute après la QP1.

Cette étape permet de s'assurer que le système mis en place a un fonctionnement au moins équivalent au fonctionnement du système précédent.

La **QP3** où l'on vérifie que le système assure un service régulier.

Ce qui est testé :

- L'accès en concurrence du système par plusieurs utilisateurs afin de vérifier que le système ne souffre pas de ralentissements significatifs.
- Le temps de réponse du système lorsqu'il contient une quantité significative de données.
- L'exécution de plusieurs activités qui requièrent de la puissance.

La QP2 et QP3 peuvent se dérouler simultanément une fois la QP1 validée.

Des indicateurs de performance peuvent être mis en place avant de suivre l'activité du système dans son environnement réel de production.

i. Rapport de validation

A l'issue de chaque étape de qualification, une personne du service d'assurance qualité rédige un rapport qui fait la synthèse des tests effectués pendant les phases de qualification. Chaque rapport signé permet le déclenchement de la phase suivante.

Un rapport final permet de statuer sur l'ensemble des tests et de valider le système ou non.

Le rédacteur :

- Vérifie la conformité des fiches de tests.
- Vérifie les écarts, leur justification et leur persistance ou non. Des écarts non résolus dont les impacts sont significatifs sur l'utilisation en production aboutiront à un système non validé.
- Statue sur la validité du système à être utilisé en production en répondant aux exigences pharmaceutiques.

Chapitre 7 : Mise en exploitation

a. Sélection du matériel requis – Mise en place, changements infrastructure

Un système informatique doit s'appuyer sur une infrastructure informatique robuste pour fonctionner correctement. Sachant que l'installation d'un nouveau système implique généralement des changements dans l'infrastructure informatique réseau et bâtiment, nous proposons ici de lister un certain nombre de points à prendre en compte avant de rentrer en mise en exploitation pour que l'installation du système se déroule sans surprises.

Voici un exemple d'infrastructure informatique²⁴ :

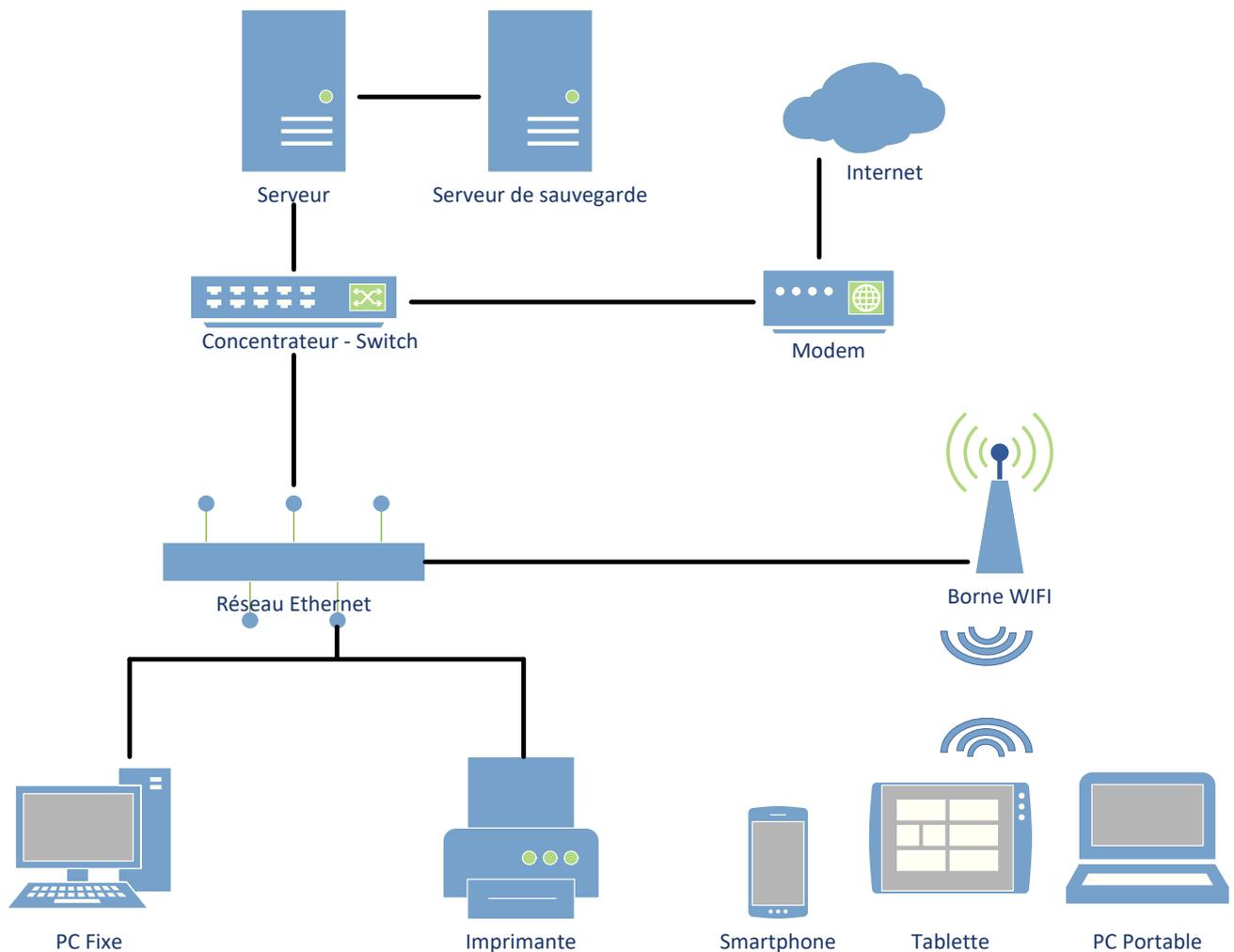


Figure 8 : Exemple d'infrastructure informatique

- **Serveur de sauvegarde**

A propos du stockage de données, les BPF précisent : « Les données doivent être protégées d'éventuels dommages par des moyens physiques et électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation. »²⁵ Les données informatiques sont donc sensibles et une attention particulière doit être apportée à leur conservation. D'autant plus que le volume de ces données augmente. En effet certains auteurs²⁶ estiment que les données des entreprises doublent tous les 18 mois. C'est pourquoi il est nécessaire de mettre en place des serveurs adaptés (taille stockage, puissance...) et entretenus. Un ou plusieurs serveurs de sauvegarde peuvent être installés pour s'assurer de la conservation de données critiques lors d'évènements non désirés (coupure électrique, internet)

- **Internet**

Certaines entreprises possèdent deux lignes internet avec une titulaire et une en back-up pour s'affranchir des problèmes de coupures internet. Les entreprises peuvent aussi exercer des audits auprès des opérateurs internet pour s'assurer de la qualité du service.

- **Etat de la connectique**

Un câblage en bonne santé permet d'assurer un débit correspondant à celui délivré par l'opérateur²⁷.

- **Couverture Wifi**

Des études de couverture Wifi doivent être réalisées si cette technologie est utilisée sur le site. Elles permettent de connaître et d'éviter les interférences, de vérifier que les échanges de données se font correctement et d'établir une sécurité stricte.²⁸

- **Qualité Wifi**

Il existe différents protocoles de communication Wifi²⁹. Il est préférable d'utiliser les dernières technologiques pour des raisons de performance et de sécurité, à condition que les bornes et les périphériques fonctionnent avec ces protocoles.

- **Emplacements prises internet**

L'installation de prises internet dans les locaux de production pour positionner de nouvelles bornes Wifi ou PC fixes doit être réfléchi en amont en industrie pharmaceutique puisque certains travaux dits « salissants » ne peuvent s'effectuer en période d'activité.

- **Terminaux adaptés**

Les terminaux utilisés doivent être conformes au besoin utilisateur et éventuellement revus avec la mise en place d'un nouveau système.

- **Terminaux sécurisés**

Il faut s'assurer que les terminaux soient sécurisés et qu'ils ne constituent pas de porte d'entrée pour les programmes malveillants.

b. Formation des utilisateurs

La formation des utilisateurs est une étape cruciale pour que le système soit intégré en interne et correctement utilisé. Le projet d'implémentation du système ne peut fonctionner que si les utilisateurs finaux adhèrent à ce nouveau logiciel qui leur est imposé et qu'ils acceptent de modifier leurs façons de travailler.

Former les techniciens permet de :

- **Les informer et les sensibiliser** en leur présentant les objectifs, les enjeux du projet, les **gains obtenus** pour l'entreprise et les utilisateurs
Par exemple : le temps qu'ils gagnent, les simplifications et optimisations apportées.
- **Les rassurer** et de lever les blocages et peurs relatives au changement.
La peur relative au changement est naturelle et constitue un des principaux freins à l'utilisation. Ces peurs peuvent être d'origines diverses.
Par exemple : peur de voir son activité changer, de ne pas être capable de maîtriser l'outil, de l'utilisation des nouvelles technologies
Il est nécessaire lors de la formation de privilégier un moment pour identifier ces craintes et y répondre.
- **Les monter** en compétences.
- **D'augmenter leur autonomie quant à la formation** du logiciel (le savoir pourra être transmis également sur le terrain entre techniciens)
- **D'augmenter leur autonomie en cas de difficulté** et diminuer les recours aux services support informatiques.

Pour réussir la formation, il est nécessaire de :

- **Leur fournir** une **formation** pédagogique **adaptée**, c'est-à-dire basée sur la pratique de l'outil avec les terminaux choisis pour son utilisation (ordinateurs, smartphones...).
- **Leur fournir** des **supports de formation** détaillés avec des visuels (copies d'écran, schémas) pour faciliter la compréhension et la mémoire.

c. Maintenance du système

Les maintenances corrective et préventive du logiciel sont essentielles pour corriger des pannes et continuer à utiliser le logiciel. Nous ne parlerons pas ici de maintenances perfective et adaptative qui répondent à des demandes d'amélioration du logiciel (traitées dans le paragraphe suivant). La maintenance d'un système est généralement effectuée par une entreprise externe. S'assurer que tous les besoins sont couverts par le contrat de maintenance est un gage de pérennité du système.³⁰

Nous proposons une liste des points importants à établir avec une société de maintenance suivant un ordre de priorité qui privilégie la qualité de la maintenance. Cet ordre de priorité peut être différent en fonction de la demande et des contraintes de l'industriel.

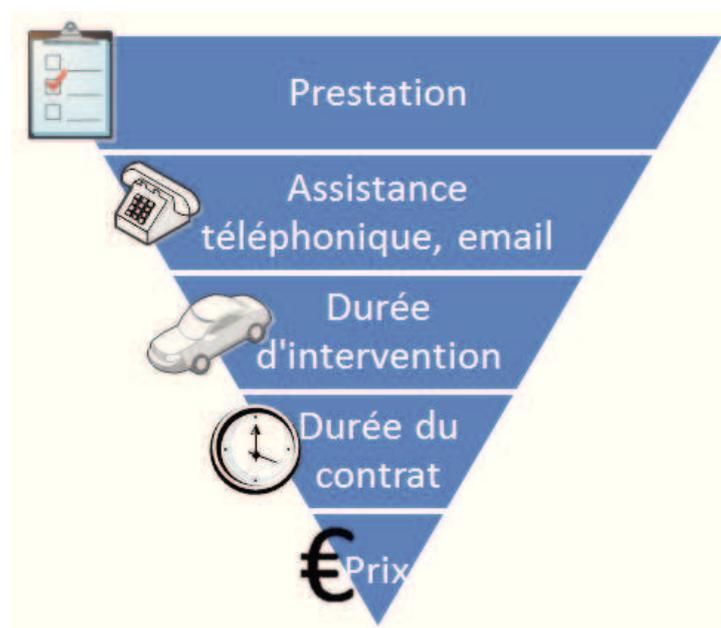


Figure 9 : Points clés d'un contrat de maintenance

Il faut prêter attention aux **prestations** proposées par l'entreprise : Correction des programmes, correction des temps de latence etc... Il est judicieux d'établir avec une personne experte en informatique quel est l'éventail des causes de défaillance du système et s'assurer qu'elles sont toutes prises en compte par l'entreprise prestataire.

Il est nécessaire d'avoir une **assistance téléphonique** ou **email** en accord avec le degré d'urgence requis lors de l'apparition d'un problème et les horaires de fonctionnement de l'entreprise. Si une entreprise travaille 24/24h et qu'elle ne peut se permettre un arrêt de process supérieur à 2 heures dû à une panne de logiciel, l'assistance téléphonique doit suivre et être capable de répondre à ces demandes urgentes.

En parallèle avec le précédent point, la **durée ou temps d'intervention** pour que l'entreprise extérieure puisse intervenir sur site est une donnée sur laquelle il faut s'accorder avec le prestataire.

En effet toutes les pannes ne peuvent être résolues avec une connexion à distance et il peut être requis d'intervenir sur site. Il est bon aussi de se mettre d'accord sur les heures d'intervention.

Il est utile ensuite de regarder la **durée du contrat** pour s'assurer que le service peut être effectué pendant une durée déterminée. Les durées sont généralement de l'ordre de 1 an.

Enfin le **prix des prestations** doit être revu également. La tarification se fait généralement sous la forme d'un forfait mais peut varier avec la nature des interventions.

d. Evolution et mise à jour du système

Il est important de s'assurer que le système installé est bien à jour et qu'il continue de vivre à travers des évolutions qui correspondent à de nouveaux besoins.

Voici différentes raisons qui expliquent pourquoi il est important de mettre à jour le système :

- Conserver un système performant.
 - En prenant exemple sur les logiciels ERP (Entreprise Ressource Planning). En France, en 2016, la moitié des ERP (56%) ont plus de 5 ans et 28% ont plus de 10 ans³¹. Ces chiffres révèlent le vieillissement des parcs informatiques. Pour conserver les performances requises (temps de réponse, fluidité de navigation), des mises à jour régulières (tous les ans) sont recommandées. Il peut être également judicieux de faire un audit auprès des utilisateurs afin de vérifier que le système répond aux attentes initiales et actuelles. Est-ce que son usage est encore adapté et satisfaisant pour la majorité des utilisateurs ?
- Les besoins fonctionnels du client évoluent et apparaissent au fur et à mesure de l'utilisation du système.
 - *Par exemple : besoin de saisir des informations sur le logiciel en concurrence de saisie*
- L'ergonomie et le confort des utilisateurs.
 - *Par exemple : facilité de prise en main sur des terminaux tactiles : tablettes, smartphone*
- Les besoins apparaissent avec l'apparition des nouvelles technologies.
 - *Par exemple : le logiciel peut être amené à intégrer de nouvelles technologies comme les outils collaboratifs, la mobilité etc...*
- L'environnement industriel évolue.
 - *Par exemple : le renouvellement des automates, des systèmes de contrôle, des systèmes d'exploitation*
- Les contraintes réglementaires évoluent et les homologations des agences internationales sont nécessaires pour croître sur les marchés internationaux.
 - *Par exemple : FDA*

Il faut également s'assurer périodiquement que le système informatisé reste « dans un état validé et conforme aux BPF »³² vis-à-vis d'aspects de performance, fiabilité, sécurité et de validation.

- Le fournisseur du logiciel a de nouvelles contraintes
 - Liées à son organisation *Par exemple : turn-over de l'équipe support,*
 - Liées à des choix stratégiques *Par exemple : arrêt de certaines activités*

Effectuer une veille de ces besoins se révèle être une nécessité afin de faire perdurer le système.

PARTIE III

MISE EN PLACE D'UN

DOSSIER DE LOT

ELECTRONIQUE :

PROBLEMATIQUES

PHARMACEUTIQUES

Puisqu'elle fabrique des produits sensibles qui ont un impact direct sur la santé des personnes qui les consomment, l'industrie pharmaceutique répond à de très nombreuses normes (ISO, CEN, AFNOR...) et législations (CSP, Pharmacopées, BPF...) qui régulent son activité.

Mettre en place un logiciel qui traite des données sensibles dans cette industrie génère des problématiques supplémentaires. Ces problématiques sont développées ci-après par thématique :

Chapitre 1 : Problématiques documentaires, gestion de la traçabilité

a. Commentaire obligatoire en cas de modification

« 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. »³³

Cette phrase issue des BPF indique que pour un système électronique, en cas de modification, le système doit conserver la précédente saisie, un commentaire justifiant la modification et l'identité de la personne qui a saisi la correction.

C'est le principe d'un audit-trail qui est un outil de traçabilité des modifications. Il est décrit ci-après dans les BPF :

« Il doit être envisagé, sur la base d'une analyse de risques, l'inclusion au sein du système informatisé d'un journal (dit « audit trail ») permettant de conserver la trace de toute modification ou suppression survenue sur les données ayant un impact BPF. Toute modification ou suppression d'une donnée ayant un impact BPF doit être justifiée et documentée. L'« audit trail » doit être disponible, convertible dans un format compréhensible et revu à fréquence régulière. »³⁴

b. Mode dégradé

« 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 reconstituées ». Cette phrase issue du chapitre 4 des BPF³⁵ sur la documentation insiste sur le fait que la rédaction du dossier de fabrication, qu'elle soit électronique ou manuscrite, nécessite d'être réalisée « au plus près du réel ».

Les entreprises de production pharmaceutique ont besoin d'un support sur lequel inscrire ces données quoi qu'il advienne. Même si un incident impliquant une immobilisation des données informatiques se produit, la saisie des informations de production doit continuer. D'autant plus que certaines firmes travaillent sur des procédés de fabrication en continu où avec des produits sensibles et ne peuvent se permettre de stopper leurs activités de production une fois démarrées.

Les BPF ont par ailleurs envisagé ces pannes et précisent :

« Les dispositions nécessaires doivent être prises afin d'assurer le bon fonctionnement des procédés critiques abrités par des systèmes informatisés ayant subi une panne (par exemple, en utilisant un mode manuel ou un mode dégradé). Le temps nécessaire à la mise en place de ce mode dégradé doit être basé sur une étude des risques et être approprié au système et à l'activité concernée. Ces modes dégradés doivent être correctement documentés et testés. »³⁶

Pour parer ce type de situation, il est essentiel d'avoir une solution de repli adaptée pour :

- Récupérer les données sauvegardées avant la panne informatique.
- Continuer à tracer les opérations de fabrication sur un support dédié.

c. Nouveau circuit d'approbation

- Flux standard papier

Avant de pouvoir être utilisée en routine pour tracer les opérations de fabrication, une trame doit être validée selon un circuit d'approbation qui respecte les exigences réglementaires et les procédures internes de l'entreprise.

Voici le schéma standard de validation d'une trame de dossier de fabrication.

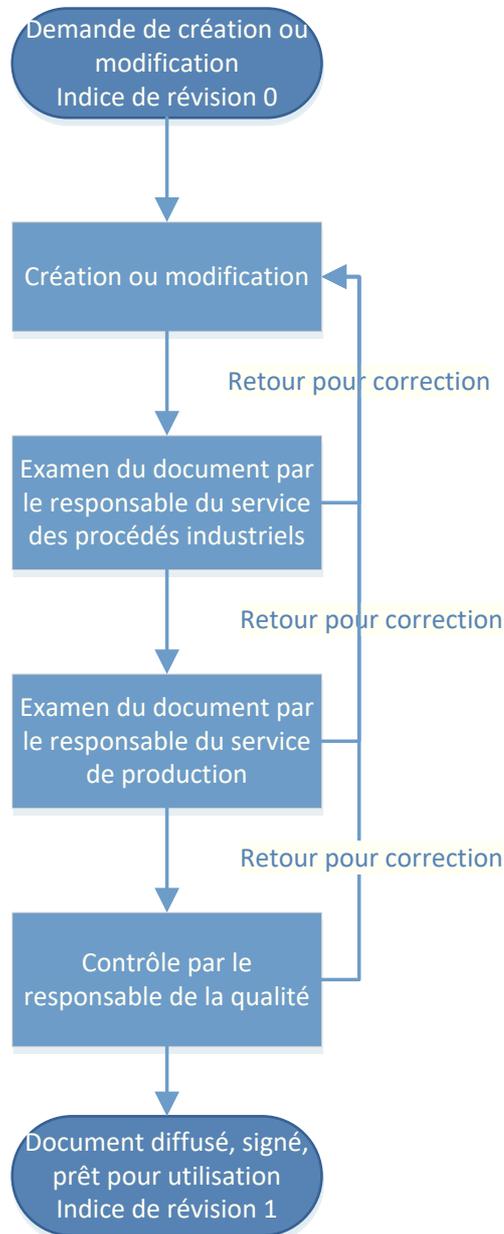


Figure 10 : Flux standard d'approbation de trame

C'est parce que ce circuit de validation est séquentiel, qu'il requiert l'examen par différents services et que le document papier doit être physiquement déplacé entre chaque étape, le délai d'approbation de la trame peut être long.

- **Flux électronique**

Avec le dossier de fabrication électronique, certains systèmes proposent un flux électronique d'approbation. Cette innovation a des avantages grâce à la dématérialisation de la trame :

- L'accès en simultané de la trame par les différents services. Le circuit de validation n'est plus séquentiel mais parallèle. Les différents services peuvent visualiser et apporter leurs demandes de modifications en même temps.
De plus, il est fréquent que des commentaires ou demandes de correction soient effectuées suite aux demandes de correction d'autres services. Le système électronique permet davantage de réactivité vis-à-vis des réponses des différentes parties prenantes du circuit d'approbation.
- Pas de perte du document ou d'une partie du document.
- Pas d'impression requise.

Le flux électronique d'approbation est une innovation et par conséquent un changement. Voici les différentes étapes à suivre avant d'engager ce type de changement :

- Identifier le besoin
- Définir le nouveau flux, les ressources associées, les impacts.
- Décider du changement industriel
- Qualifier le système d'approbation électronique
 - Vérifier la concordance avec les exigences réglementaires. *Par exemple : utilisation de la signature électronique*
 - Vérifier que la gestion des accès est sécurisée et maîtrisée
 - Vérifier la robustesse du système et ses fonctionnalités

Si la qualification d'un tel système est requise et identifiée comme différente du système de dossier électronique, il est pertinent pour le client de mutualiser les qualifications des deux systèmes.

Dans le cas où le système de flux électronique est validé, il est nécessaire ensuite de :

- Rédiger et approuver les nouveaux protocoles qui définissent le périmètre, les responsabilités et qui décrivent les activités découpées.
- Communiquer aux services concernés les changements apportés :
 - Le flux
 - Le personnel concerné
 - La logistique associée

d. Archivage des dossiers électroniques :

Selon la législation en vigueur³⁷, la durée d'archivage d'un dossier de lot peut aller d'un an après la date de péremption du lot correspondant pour certains médicaments jusqu'à 40 ans pour certains médicaments dérivés du sang.

L'entreprise pour respecter la législation doit trouver une solution pour conserver ces dossiers pendant la durée demandée, c'est-à-dire trouver une solution technique et/ou technologique qui permette de conserver un dossier de façon pérenne. Le format du dossier doit alors être réfléchi en amont puisqu'il peut représenter une contrainte. En effet il faut s'assurer que le système sélectionné puisse gérer le dossier sous le format désiré etc.

« Les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. 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 »³⁸

Chapitre 2 : Problématique de sécurité

informatique

a. Sécurité des serveurs

Les données étant enregistrées sur un système informatique. Il est nécessaire de les mettre en sécurité. Il faut s'assurer que :

- Le système d'exploitation des serveurs est suffisamment performant et compatible avec la solution choisie.
- Le serveur est protégé par un système de sécurité anti-intrusion : pare-feu³⁹
- Le monitoring des serveurs est assuré par une surveillance opérationnelle pendant la totalité des heures de production.
- Des sauvegardes puissent s'effectuer par redondance de disques et de serveur dans le cas où un serveur tomberait en panne.
- Des locaux adaptés hébergent les serveurs : salles climatisées, sécurisées avec des contrôles d'accès et une assurance que le réseau électrique et internet puissent être alimentés par des lignes indépendantes etc.

Afin de couvrir ces risques, un plan d'action issu d'une analyse de risque doit être réalisé et suivi avant la mise en exploitation de la solution.

b. Gestion des droits

Un système informatisé aussi sensible que le dossier de lot électronique doit être suffisamment protégé pour éviter la saisie par des personnes non qualifiées. Les BPF précisent :

« 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. »⁴⁰

Pour illustrer ce point issu de l'annexe 11 des BPF, nous allons donner des exemples :

- Dans le cas où le système informatisé de dossier de lot intègre le circuit d'approbation pour libération de lot, il est nécessaire de limiter aux seuls pharmaciens libérateurs l'action de libérer un dossier.
- Réciproquement, le pharmacien libérateur ne peut avoir tous les droits puisqu'il n'a pas à saisir des informations du dossier de fabrication par exemple.

Ces droits doivent être gérés :

« La création, la modification et l'annulation des autorisations d'accès doivent être enregistrées. »⁴¹

A moins que le système informatisé attribue/modifie/supprime automatiquement les autorisations grâce à la communication informatique avec un logiciel qui suit les formations, le point cité ci-haut indique une activité supplémentaire qui sera prise en charge par une ressource du service qualité ou production. Cette personne doit être formée, et avoir un ou plusieurs back-up pour assurer cette activité en cas d'absence.

Concernant les matériels mis en œuvre pour restreindre les accès : les BPF autorisent différentes technologies et permettent ainsi une certaine souplesse à l'industriel :

« Des moyens physiques et/ou logiques doivent être mis en place afin de restreindre l'accès des systèmes informatisés au seul personnel autorisé. Des méthodes adéquates pour éviter des accès non autorisés au système informatisé peuvent consister en l'utilisation de clés, de badges, de codes personnels associés à des mots de passe, de la biométrie, d'accès limités aux zones où sont situés les équipements informatiques et les stockages des données. »⁴²

c. - Gestion des accès, système tutorat

Les activités de production sont soumises à habilitation. Un technicien non validé à une activité ne peut effectuer l'opération ou saisir seul les données relatives à cette opération. Pour obtenir une habilitation, la personne concernée doit suivre une formation théorique et pratique. Suite à la formation, une évaluation permet de valider ou non l'habilitation.

Le système informatique doit gérer ce système d'habilitation afin de :

- Permettre aux personnes habilitées de saisir sans besoin d'être contre-visées. C'est-à-dire qu'une seule signature suffit pour les personnes qui sont habilitées.
- Permettre aux personnes non habilitées de saisir sous condition d'un contrôle par une personne validée. Cette saisie sous condition (deux signatures sont requises) permet l'apprentissage des personnes en cours d'habilitation à saisir les dossiers.
- Dans le cas où le processus de fabrication contient plusieurs activités soumises à différentes habilitations, il faut s'assurer que le système puisse prendre en compte ces multiples accès.
- Conserver ces informations pour pouvoir les consulter a posteriori.

d. - Double signature.

Certains paramètres critiques du dossier de fabrication doivent être vérifiés et « double-visés » par un deuxième technicien habilité à l'activité. Deux signatures sont ainsi requises pour valider la saisie.

Le système doit

- Empêcher la validation d'une donnée lorsqu'elle est signée par la même personne.
- Empêcher la validation d'une donnée lorsqu'une des deux signatures provient d'une personne non habilitée

e. Reprocessing

En cours de fabrication, des aléas divers (dus à des défauts équipements, matière ou organisation) peuvent être rencontrés et certaines activités doivent être ré-effectuées. Il est nécessaire de tracer également les données de l'activité réitérée.

Lorsque le dossier de fabrication est au format papier, le dossier peut être ré-imprimé en identifiant les sections concernées.

Lorsque le dossier de fabrication est au format électronique, le système doit

- permettre à l'utilisateur de pouvoir saisir les données d'une section qu'il a déjà remplie sans les écraser.
- identifier ces données en les associant au lot correspondant.

Chapitre 3 : Changement d'organisation des ressources humaines

Mettre en place un dossier de lot électronique permet d'automatiser certaines activités en lien avec le dossier de fabrication. Les tâches « homme » sont réduites, les automatisations permettent de libérer des ressources. Les personnes qui effectuaient ces tâches peuvent alors être réaffectées sur d'autres activités au sein de l'entreprise. Ces restructurations sont aussi l'occasion pour les personnes concernées d'effectuer d'autres activités.

Ci-dessous sont présentés des circuits d'activités de l'industrie pharmaceutique dont certaines tâches peuvent être supprimées avec le dossier de lot électronique.

a. Circuit de vérification d'un dossier de lot

Voici un circuit de vérification d'un dossier de lot papier que l'on peut appliquer à de nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique : l'activité commence en production après la fabrication du lot et finit avec la signature du pharmacien libérateur.



Revue Production

Revue de la complétude du renseignement
du dossier de fabrication (souvent plusieurs dossiers papiers)

Revue des déviations/événements
Afin de tracer les écarts, il est demandé d'apporter les éléments de traitement pour chaque événement/déviations ouverte sur le procédé de fabrication correspondant

Vérifier la saisie des données informatiques
et leur cohérence avec les données saisies dans les dossiers papiers (bilan matières)

Re-saisie de paramètres pour la maîtrise des procédés
Afin de réaliser des analyses statistiques sur les procédés, certaines entreprises peuvent demander à ce que les données de fabrication soient sauvegardées informatiquement.



Revue contrôle qualité

Revue détaillée du dossier de fabrication selon les référentiels en vigueur

Vérification de l'adéquation des données brutes avec le dossier de fabrication
Les assureurs qualité s'assurent que les données brutes issues des rapports d'équipements (automate, pH-mètre...) soient cohérents avec les données inscrites dans le dossier de fabrication

Vérifier l'ouverture de déviations et ouvrir une déviation en cas de non-conformité observée

Traiter et clôturer les déviations (émettre un avis)

Initier et suivre les CAPA (Correctives Actions Preventives Actions)



Libération pharmaceutique

Vérifier l'ouverture des déviations aux regards des données renseignées dans le dossier

Ouvrir une déviation en cas de non-conformité non observée aux stades précédents

Vérifier la complétude du dossier de lot (Acceptation Analytique effectuée, déviations clôturées, stades process amont acceptés)

Evaluer et statuer sur le lot (Certification BPF et AMM)

Figure 11 : Actions de revue et libération d'un dossier

Avec le dossier de lot électronique, certaines activités (colorées en rouge) dans le logigramme ci-dessous peuvent disparaître. Quelques exemples de fonctionnalités des systèmes informatiques permettant cette réduction des tâches sont décrits dans les box en couleurs.

Revue production en fin de lot

Revue de la complétude du renseignement
Revue des déviations/événements
Vérifier la saisie des données informatiques
Re-saisie de paramètres pour la maîtrise des procédés

Les systèmes informatiques peuvent interagir avec les automates et récupérer les données inscrites dans ces derniers. Les données en doublon n'existent plus

Revue contrôle qualité

Revue détaillée du dossier de fabrication selon les référentiels en vigueur
Vérification de l'adéquation des données brutes avec le dossier de fabrication
Vérifier l'ouverture de déviations et ouvrir une déviation en cas de non-conformité observée
Traiter et clôturer les déviations (émettre un avis)
Initier et suivre les CAPA (Correctives Actions Preventives Actions)

Les systèmes informatiques enregistrent les données dans des bases et peut les retranscrire sous forme de graphiques.

Les systèmes informatiques peuvent s'assurer de la complétude du dossier (ex: remplir la partie 2 ne peut se faire que si la partie 1 est intégralement remplie)

Libération pharmaceutique

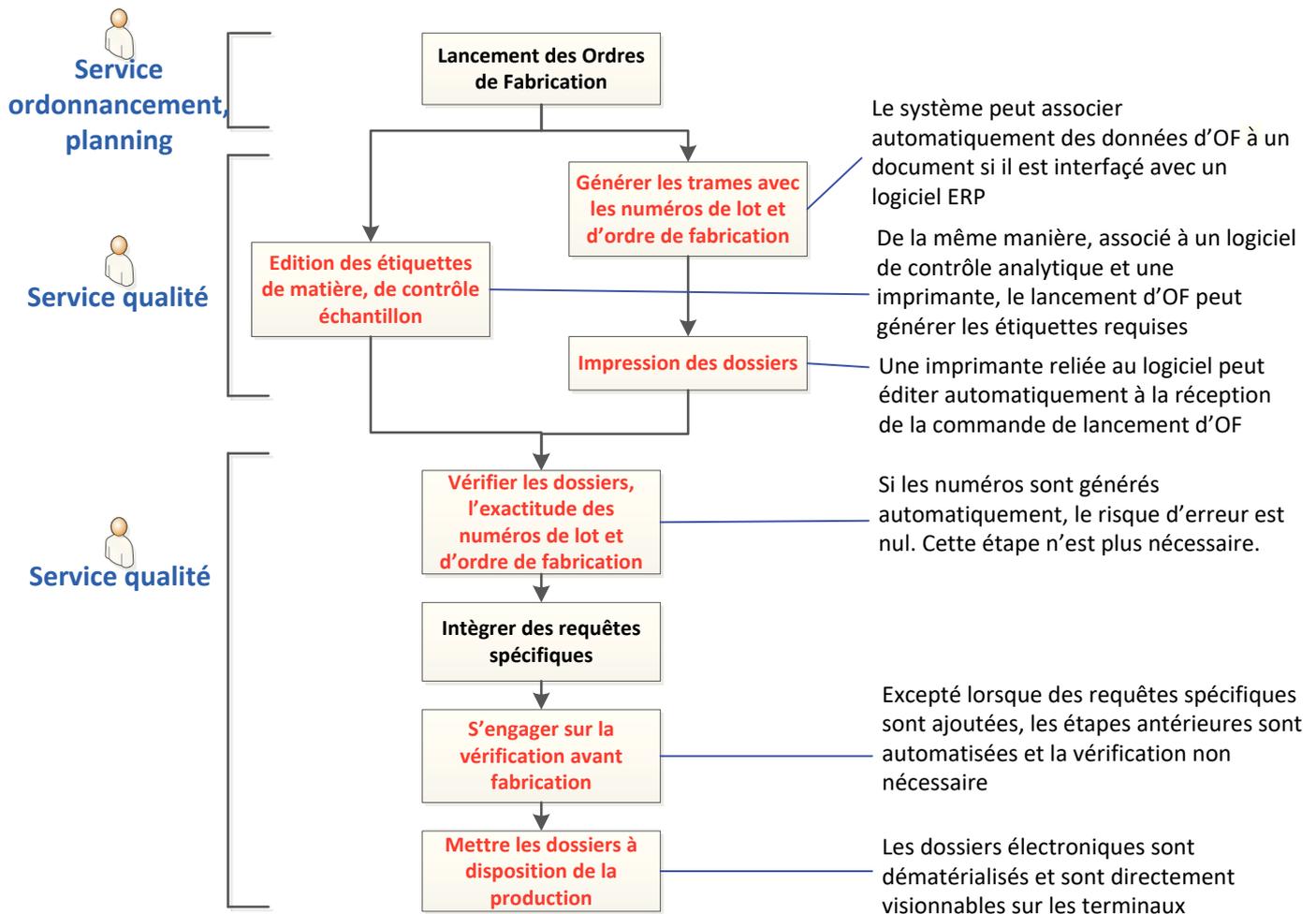
Vérifier l'ouverture des déviations aux regards des données renseignées dans le dossier
Ouvrir une déviation en cas de non-conformité non observée aux stades précédents
Vérifier la complétude du dossier de lot (Acceptation Analytique effectuée, déviations clôturées, stades process amont acceptés)
Evaluer et statuer sur le lot (Certification BPF et AMM)

Les systèmes informatiques peuvent détecter les valeurs qui sont en dehors des fourchettes d'acceptation. Pour chaque non-conformité, le système pour valider la saisie peut exiger un numéro de déviation

b. Circuit d'édition d'un dossier de lot

La préparation des dossiers de fabrication permet de mettre à disposition de la production des dossiers complets, identifiés qui correspondent à leur procédé.

Un circuit générique de cette activité est présenté ci-dessous :



c. Service support informatique

Contrairement aux précédentes activités souvent exercées par le service qualité, le dossier de lot électronique représente une charge supplémentaire pour le service informatique.

En effet, il doit se préparer aux activités suivantes :

- Former les utilisateurs
- Former son personnel au logiciel et conserver cette expertise
- Réceptionner les problèmes rencontrés par les utilisateurs. Des astreintes peuvent être mises en place pour répondre aux horaires de fonctionnement des usines. Pouvoir résoudre rapidement un problème sur un logiciel aussi sensible est d'autant plus important que le problème est bloquant est que la fabrication est soumise à des délais restrictifs. *Par exemple : produits de radiologie*
- Assister les utilisateurs dans la résolution de problèmes et éventuellement faire le lien avec les développeurs de l'éditeur de la solution si elle est externe à l'entreprise.
- Répondre aux demandes d'amélioration.

Le service informatique doit anticiper cette activité en estimant la charge qu'elle représente. De cette manière, il peut prévoir des ressources à positionner dès la fin du projet pour que la transition entre la fin du projet et le début de la routine opérationnelle s'effectue sans pénaliser les utilisateurs.

Chapitre 4 : Acquisition, Adaptation du Hardware

requis :

La saisie d'un dossier électronique se réalise sur des terminaux de saisie. Ces terminaux peuvent être des ordinateurs fixes, des ordinateurs portables, des tablettes ou des smartphones.

Il faut sélectionner les terminaux adaptés aux besoins :

- des utilisateurs (cahier des charges fonctionnel)
- du service informatique (cahier des charges technique)

a. Etude des besoins : cahier des charges fonctionnel

Voici quelques questions auxquelles il faut répondre dans le cahier des charges fonctionnel :

- Quelle est la fréquence d'utilisation du matériel ? Si l'utilisation est importante (plusieurs heures par jour), il faudra privilégier un matériel avec un écran de grande taille pour réduire la fatigue visuelle.
- Quel est le niveau de performance requis du matériel ? L'application ou système installé sur le matériel doit s'exécuter sans ralentissement afin de garantir une utilisation confortable.
- Quelle est leur utilisation, doivent-ils essentiellement saisir ou cliquer ? Pour des besoins en saisie importants, mettre à disposition des claviers physique ou un système de reconnaissance vocale peut faciliter l'utilisation en routine.
- A quels endroits utilisent-ils le logiciel ? Si leur utilisation est focalisée sur un nombre restreints d'emplacements, il est préférable d'installer des postes dédiés à disposition plutôt que du matériel mobile.

Une façon de répondre à ses questions est de réaliser un benchmark (visite terrain) auprès des utilisateurs et de leur environnement et de se rendre compte de l'utilisation.

Réaliser un questionnaire est aussi un moyen d'obtenir l'avis des utilisateurs.

b. Etude des besoins : cahier des charges technique

Le cahier des charges technique définit les besoins du service informatique en termes de maintenance, installation et configuration. Voici ci-dessous quelques critères :

- La garantie du matériel auprès du fournisseur
- La durée de vie dans le catalogue fournisseur
- La facilité d'installation, de configuration
- Les certifications techniques (normes internationales)

- Le système d'exploitation
- La possibilité du matériel à supporter d'autres applications

c. Contraintes pharmaceutiques

Réglementaire

Le matériel doit permettre la saisie des données au plus près des actions de fabrication comme le rappelle cette phrase issue du chapitre 4 des BPF :

« 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 reconstituées ».

Liées aux locaux de production

Les locaux de production d'un établissement pharmaceutique ont des contraintes particulières suivant leur classe⁴³. Malgré de nouvelles technologies⁴⁴ qui permettent de contourner ces contraintes, les locaux pharmaceutiques nécessitent de lourds investissements pour être renouvelés⁴⁵ et les contraintes persistent. Nous proposons ci-dessous de lister un panel de questions en lien avec les contraintes de locaux pharmaceutiques et le matériel intégré en zone.

- Le port de gants en nitrile ou en latex, il faut par conséquent prêter attention à la sélection d'appareils tactiles.
- L'appareil doit-il être résistant aux chocs ? Il faut déterminer le degré de résistance requis. *Par exemple : la hauteur des chutes*
- L'appareil doit-il être nettoyé ? Les zones d'atmosphère contrôlée répondent à des critères d'hygiène stricts et les équipements sont régulièrement nettoyés.
- L'appareil doit-il être protégé de projections de liquide ou être complètement étanche ?
- Est-ce que le matériel peut disposer d'une alimentation électrique à son emplacement d'utilisation ? Les équipements branchés électriquement attirent les spores et peuvent contaminer un local de production.
- Quel est le type de connexion internet requis ? Certaines entreprises préfèrent un réseau internet câblé car plus sécurisé. Si l'option WIFI est retenue, il faut également préciser la zone de couverture et s'assurer via des tests de réception du signal sur les terminaux.
- Quels sont les périphériques requis pour les différents types de matériel ? Il faut avoir conscience que certaines solutions techniques requièrent des périphériques ou accessoires pour être utilisés. Des postes PC standards nécessitent des claviers et souris par exemple. Ces matériels ne peuvent être présents en classe C.

d. Tests

En zone de production

Des tests de matériels doivent être effectués suite à la sélection des équipements retenus.

L'application système peut être testée :

- Soit sur le serveur de production en conditions réelles. Les données manipulées seront alors des réelles données de fabrication.
- Soit sur le serveur de test

Dans le cas où l'application est testée directement sur le serveur de production, une qualification est nécessaire pour assurer que l'application puisse être utilisée sur le matériel sans altération des données.

Il est important que les utilisateurs réalisent des tests opérationnels. Cette étape permet de s'assurer que l'équipement sélectionné répond au besoin et qu'il sera utilisé.

Effectuer une démonstration du matériel auprès des utilisateurs permet de présenter ses avantages et de limiter le rejet du matériel dû à une prise en main difficile. C'est un moyen d'adopter le changement plus rapidement.

Chapitre 5 : Formation du personnel

Bien que le système installé réponde parfaitement au besoin, si son utilisation n'est pas anticipée et expliquée à ses futurs utilisateurs avant l'installation, le système ne sera pas utilisé et le projet sera ralenti et peut se révéler un échec. Le personnel doit être formé et accompagné au démarrage du système.

Concernant la formation du personnel, les BPF précisent :

« Les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés. »⁴⁶

Voici ci-dessous un exemple de circuit de formation dans l'industrie pharmaceutique :

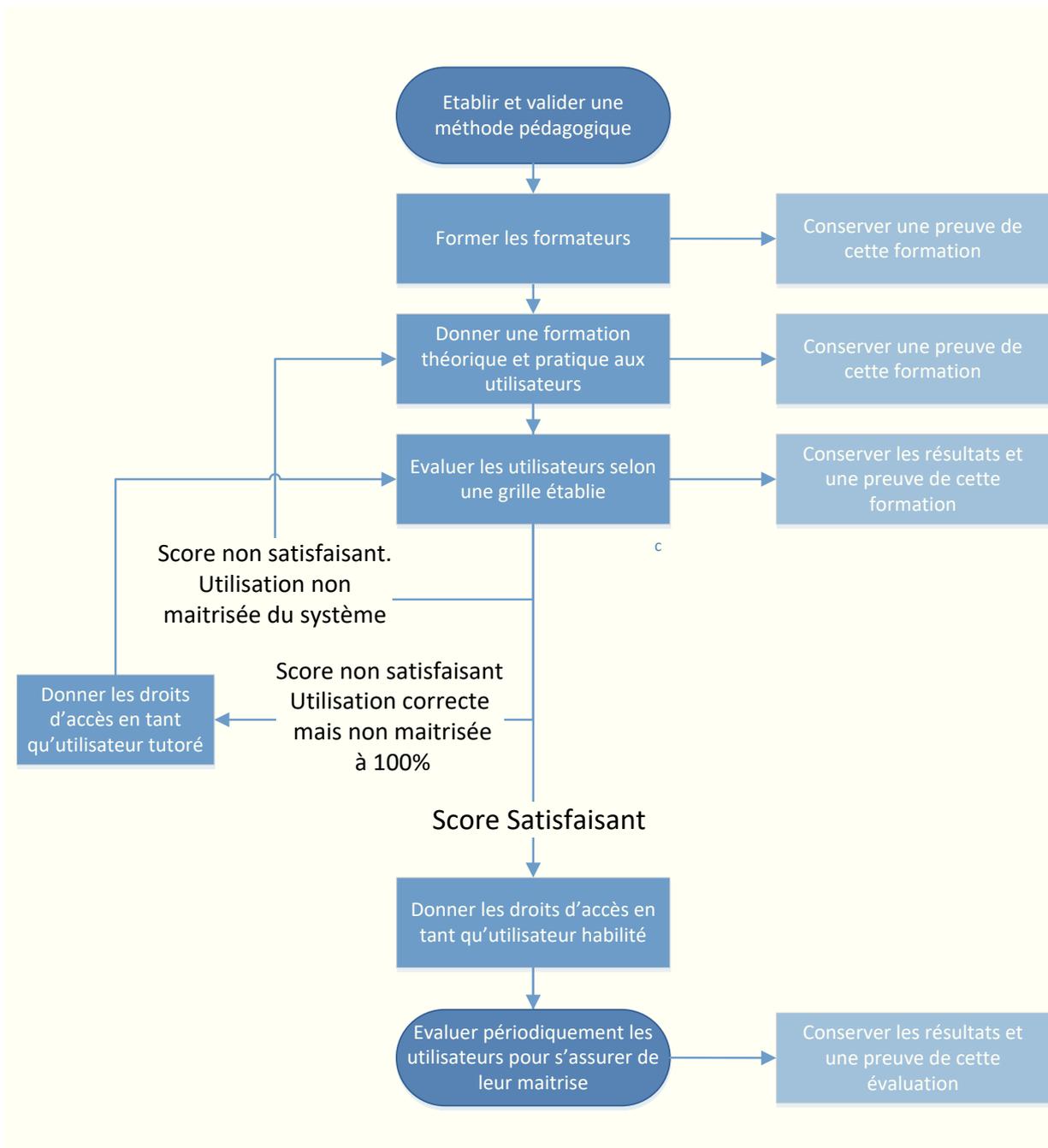


Figure 12 : Exemple de cycle de formation

Dans l'exemple donné, un système de tutorat a été mis en place afin de permettre d'attribuer des accès aux utilisateurs qui ne maîtrisent pas le système à 100%. Des droits spécifiques leur sont accordés de façon à limiter leur utilisation et empêcher les risques d'une manipulation malvenue. Un système de tutorat par exemple peut valider la saisie d'un utilisateur tuteuré uniquement si une personne tuteur contre-signe sa saisie.

Chapitre 6 : Procédures

Les procédures permettent de définir le périmètre, les responsabilités et le mode opératoire des activités de l'entreprise. Avec l'installation d'un nouveau système informatique en production, il est nécessaire de revoir et/ou de créer des procédures qui régissent les nouvelles activités. C'est notamment une contrainte réglementaire afin de pouvoir valider définitivement le système⁴⁷.

Dans le diagramme ci-dessous, sont listées les activités liées au dossier de lot électronique. Chaque encadré correspond à une activité et par conséquent une procédure. Dans le cadre d'un projet de mise en place de dossier électronique, il est nécessaire de revoir les procédures encadrant toutes ces activités. Le découpage des procédures vis-à-vis des activités est un choix inhérent à l'entreprise.

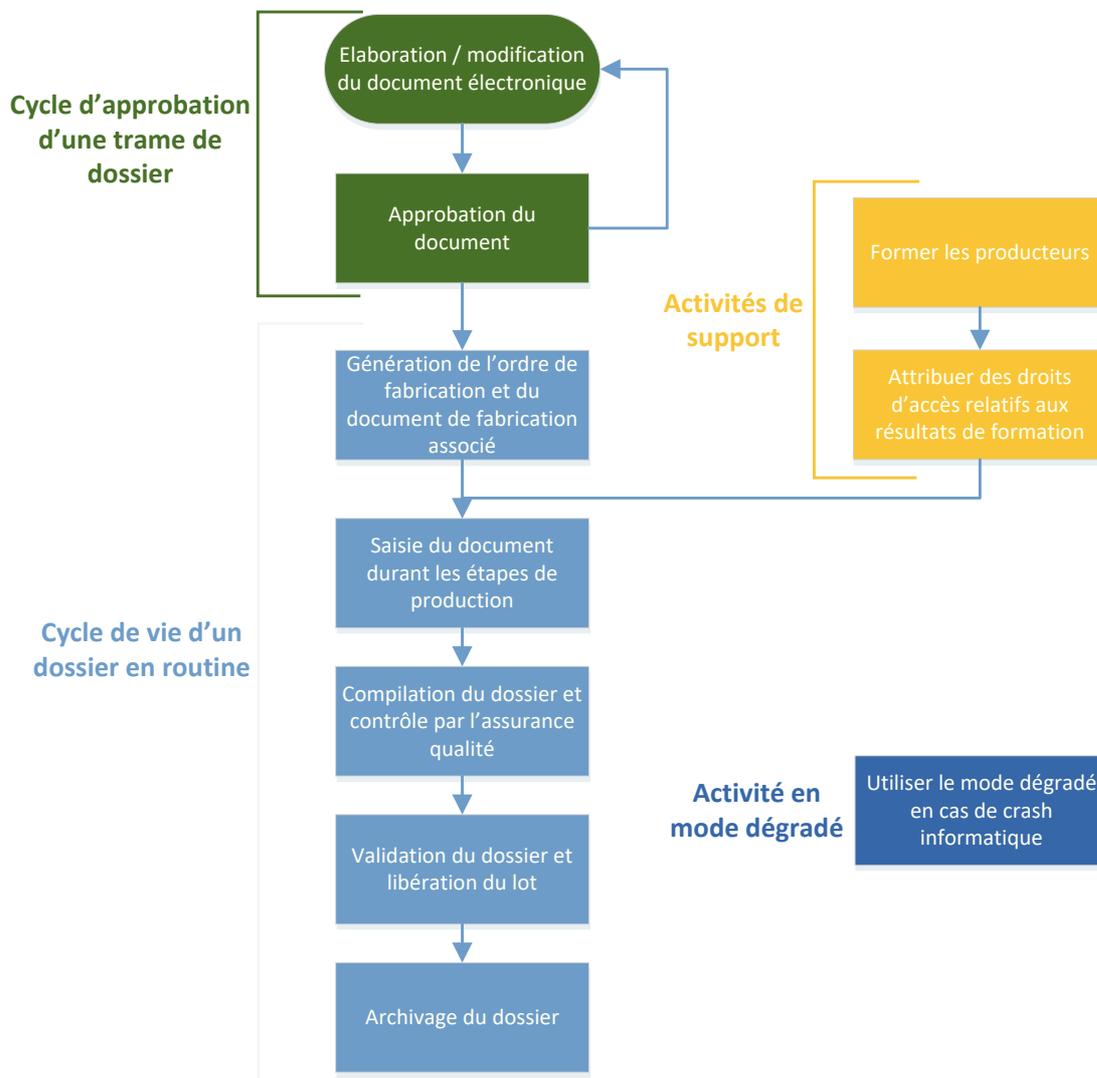


Figure 13 : Activités relatives au dossier de lot électronique

Revoir un mode opératoire ou une procédure revient à redéfinir le QQOCQP de l'activité :

- Qui a la responsabilité de l'activité ?
- En Quoi consiste l'activité ?
- Ou est-elle réalisée ?
- Comment est-elle réalisée ?
- Quand est-elle réalisée ?
- Pourquoi est-elle réalisée ?

CONCLUSION

Au croisement de la révolution numérique et l'hyper-compétitivité entre industriels, mettre en place un dossier de lot électronique est un projet qui tente de nombreux industriels afin d'optimiser les activités de production et libérer les lots plus rapidement sur le marché.

Le dossier de lot électronique est une avancée technologique majeure pour les industries pharmaceutiques. Son implémentation présente de nombreux gains qui peuvent augmenter la performance d'une usine. C'est aussi un projet de grande envergure qui mobilise des ressources en personnels et en investissements importants. Les risques doivent être également maîtrisés puisque ses logiciels manipulent des données critiques qui à terme permettent de délivrer des médicaments à des patients.

En premier lieu, il est important de retenir que le sujet doit être murement réfléchi avant son lancement. D'autres alternatives permettent de réduire le temps de cycle de revue des dossiers qui est souvent retenu comme le premier argument pour une installation de dossier de lot électronique. Il peut être judicieux d'observer le flux du dossier et l'analyser pour mesurer les durées de non-valeur-ajoutée et ensuite de comparer les gains réalisables par des actions LEAN à ceux de l'implémentation d'un tel logiciel. Cette démarche peut faciliter la prise de décision.

Ensuite, le projet doit être soutenu pour réussir, il faut une volonté forte de l'entreprise et de ses employés pour aller jusqu'à son terme, c'est-à-dire un déploiement réussi. Il est primordial également de s'assurer qu'il sera effectué dans les bonnes conditions : des ressources disponibles et qualifiées, un besoin identifié clairement et précisément. Enfin avec une gestion de projet maîtrisée et une analyse de risque pertinente et remise à jour, l'industriel a tous les outils pour réussir son projet.

Les nouvelles avancées technologiques nous emmèneront de plus en plus vers des usines connectées ou les systèmes dialogueront entre eux et ou l'homme supervisera des machines autonomes. On peut alors imaginer que les données de fabrication s'incrémenteront automatiquement dans un modèle décidé préalablement par l'homme. La revue des dossiers pourra également se faire par un système informatisé dans lequel sont rentrées les valeurs cibles des paramètres à contrôler. Le système fera ressortir les non-conformités et les anomalies qui seront analysés par l'homme avant le feu vert de la libération.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principe d'un système intégré appliqué au dossier de fabrication	19
Figure 2 : Intégration de la reconnaissance vocale dans le dossier de lot électronique	20
Figure 3 : Cycle de vie standard d'un projet	22
Figure 4 : Cycle de vie de validation pharmaceutique	Erreur ! Signet non défini. 3
Figure 5 : Cycle en V	Erreur ! Signet non défini. 4
Figure 6 : Diagramme Entrées/Sorties du processus de programmation	32
Figure 7 : Pyramide de qualification/validation	33
Figure 8 : Logigramme de qualification	34
Figure 9 : Cycle de validation pharmaceutique d'un système informatisé	35
Figure 10 : Exemple d'infrastructure informatique	39
Figure 11 : Points clés d'un contrat de maintenance	42
Figure 12 : Flux standard d'approbation de trame	48
Figure 13 : Actions de revue et libération d'un dossier	55
Figure 14 : Exemple de cycle de formation	63
Figure 15 : Activités relatives au dossier de lot électronique	64

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Commission Européenne, « Directive 91/356/CEE », Journal Officiel, p. 8052.
- [2] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 24, mars-2014.
- [3] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 32, mars-2014.
- [4] C. MONNET, « La maîtrise de la qualité par la maîtrise du dossier de lot informatisé », p. 23, Bordeaux 2, 2005.
- [5] N. AFOUAIZ, « Dossier de lot électronique : De la définition à la mise en place en production », p. 19, Angers, 2009.
- [6] C. MONNET, « La maîtrise de la qualité par la maîtrise du dossier de lot informatisé », p. 24, Bordeaux 2, 2005.
- [7] N. AFOUAIZ, « Dossier de lot électronique : De la définition à la mise en place en production », p. 21, Angers, 2009.
- [8] LOCAL ARCHIVES, « Dossiers de lots de fabrication », *Locarchives*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.locarchives.fr/nossolutions/industrie-pharmaceutique/dossiers-lots-fabrication>. [Consulté le: 31-oct-2016].
- [9] GOUZIK, « Stallergènes à l'arrêt, les patients allergiques se tournent vers son concurrent. », n° Usine Nouvelle, 11-janv-2016.
- [10] A.F., « Stallergenes rappelle des lots - Industrie Pharmaceutique », décembre-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/stallergenes-rappelle-des-lots,70001>.
- [11] A. DUREIL, « Leo Pharma simplifie le nombre de données à gérer - Industrie Pharmaceutique », juillet-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/leo-pharma-simplifie-le-nombre-de-donnees-a-gerer,54611>.
- [12] A. DUREIL, « Analyse de risques et accélération des flux au programme des PPP - Industrie Pharmaceutique », juillet-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/analyse-de-risques-et-acceleration-des-flux-au-programme-des-ppp,75686>.
- [13] S. LATIEULE, « Sanofi Pasteur innove à Neuville-sur-Saône - Industrie Pharmaceutique », juillet-2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/sanofi-pasteur-innove-a-neuville-sur-saone,43602>. [Consulté le: 31-oct-2016].
- [14] O. DINHILL, « Contrôler son procédé tout en l'améliorant - Industrie Pharmaceutique », juillet-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/controler-son-procede-tout-en-l-ameliorant,65386>.
- [15] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 107, mars-2014.
- [16] FDA, « Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application », Aout-2003.
- [17] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 25, mars-2014.
- [18] FDA, « Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application », Aout-2003.
- [19] P. GEOFFROY, « Industrie 4.0 : L'usine du futur en deux exemples », *France News SAP*, 04-mars-2016.
- [20] A. DUREIL, « Les MES, des systèmes déjà dépassés ? - Industrie Pharmaceutique », mai-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/les-mes-des-systemes-deja-depasses,64001>.

- [21] O. DINHILL, « Un progiciel pour une meilleure gestion des activités - Industrie Pharmaceutique », juillet-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/un-progiciel-pour-une-meilleure-gestion-des-activites,75689>.
- [22] A. VINAGRE et M. BALDELLON, « Planter un ERP avec succès, c'est possible ! », vol. Usine Digitale, 11-oct-2013.
- [23] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 108, mars-2014.
- [24] CERAN, « JIYAN Informatique | Entreprise Spécialisée dans les réseaux informatiques ».
- [25] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 109, mars-2014.
- [26] P. JOUBERT, « Retour à l'essentiel : Qu'est-ce que l'Infrastructure Informatique ? #2 Stockage », *Patrick's Clouds en français*, 18-janv-2011. .
- [27] C. LOUVRIER, « Augmenter la vitesse de connexion Internet », *Optimisation Web*, 20-mars-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://css-ig.net/articles/optimiser-installation-internet>. [Consulté le: 15-oct-2016].
- [28] S. PERSYN, « Bien réussir votre étude de couverture Wifi », *SYNAP Services*, juin-2015. .
- [29] F. LE GALL, « WiFi : dossier sur le WiFi, comprendre l'accès haut-débit sans fil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ariase.com/fr/guides/wifi.html>. [Consulté le: 15-oct-2016].
- [30] SARL Maïdotec, « Conditions générales de maintenance ». 2012.
- [31] InfoDSI, « Quelle est la réalité des ERP en France ? », avril-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.infodsi.com/articles/155222/est-realite-erp-france.html>.
- [32] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 109, mars-2014.
- [33] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 33, mars-2014.
- [34] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 109, mars-2014.
- [35] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 33, mars-2014.
- [36] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 110, mars-2014.
- [37] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 33, mars-2014.
- [38] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 110, mars-2014.
- [39] P. VALENZA, « Comment sécuriser ses serveurs professionnels ? », 10-déc-2015. .
- [40] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 107, mars-2014.
- [41] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 110, mars-2014.
- [42] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 109, mars-2014.
- [43] A. DUREIL, « Les contraintes deviennent de bonnes habitudes - Industrie Pharmaceutique », 01-mars-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/les-contraintes-deviennent-de-bonnes-habitudes,61535>.
- [44] A. DUREIL, « Cloisons : une tendance à la customisation - Industrie Pharmaceutique », décembre-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/cloisons-une-tendance-a-la-customisation,59187>.
- [45] H.B., « Pierre Fabre investit près de 12 M€ pour rénover son site de Castres - Stratégie - Industrie Pharmaceutique », 31-oct-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/pierre-fabre-investit-pres-de-12-m-pour-renover-son-site-de-castres,78461>.
- [46] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 31, mars-2014.
- [47] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication », p. 31, mars-2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, 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.

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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

CHAPITRE 1 : LE DOSSIER DE LOT

Le dossier de lot se définit comme un ensemble de documents dans lesquels sont inscrits les informations relatives à la fabrication, conditionnement et contrôle du médicament. Son rôle est d'assurer la traçabilité des données afin de prouver que le médicament a été fabriqué conformément à l'AMM. Jusqu'à ces 10-20 dernières années, le format papier du dossier était majoritaire chez les industriels. Avec la révolution informatique que nous vivons, les industriels sont intéressés par la dématérialisation du dossier pour résoudre de nombreuses problématiques liées à son format papier. Le dossier de lot électronique est un sujet innovant qui présente de nombreux avantages mais qui peut être difficile à mener et lourd en conséquence en cas d'échec. Enfin, son usage est soumis à des réglementations définies dans plusieurs référentiels (BPF, FDA).

CHAPITRE 2 : GESTION DE PROJET INFORMATIQUE EN PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Afin de mener à bien un projet d'implémentation de logiciel de production pharmaceutique et de répondre au besoin initial, il est nécessaire d'appliquer une gestion de projet dans laquelle il faut suivre un certain nombre d'étapes. Le projet doit en premier être présenté, évalué et validé. Il doit être motivé et soutenu par la hiérarchie et longuement anticipé. Le besoin est ensuite défini de manière fonctionnelle et précise, en suivant un cahier des charges. L'appel d'offres est envoyé et une solution système est sélectionnée. L'industriel doit alors faire le choix entre faire appel à un fournisseur externe ou confier sa demande à l'équipe informatique interne. Après la programmation du logiciel par les développeurs, la validation pharmaceutique peut débuter et le cycle FAT, SAT, QI, QO, QP peut se réaliser. Les étapes se succèdent et font chacune l'objet d'une série de tests exécutés selon un protocole de qualification. Les résultats sont consignés dans un rapport qui permet de statuer sur l'état qualifié. Lorsque le rapport de validation est signé, la mise en exploitation peut débuter. Pour que le projet soit une réussite, il est nécessaire de préparer la mise en exploitation en formant les utilisateurs, organiser une équipe support, et mettre à jour les procédures.

CHAPITRE 3 : PROBLEMATIQUES PHARMACEUTIQUES DU DOSSIER DE LOT ELECTRONIQUE

Ici sont traitées plus spécifiquement les problématiques associées à la mise en place d'un dossier de lot électronique. Des problématiques documentaires apparaissent afin de conserver un niveau élevé de traçabilité. Des aspects informatiques doivent également être vérifiés à travers la sécurité des serveurs, les accès aux applications et les signatures électroniques. On évoque aussi le changement d'organisation des ressources humaines impliqué par ces projets puisque le flux électronique permet d'automatiser des tâches et réduit des circuits d'activités. On explique ensuite les contraintes pharmaceutiques et industrielles que doivent respecter le matériel utilisé pour le logiciel. Enfin on termine sur la formation et le suivi des habilitations du personnel pharmaceutique.

