

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 1^{er}, Décembre, 2017 à POITIERS
par Mademoiselle LAUNAY Margot
Née le 26/11/1992

Simplification de la Gestion Documentaire Qualité en
Industrie Pharmaceutique

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe

Membres : Madame MINJOULAT-REY Marie-Christine, Docteur
en Médecine
Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Maître de conférences
Madame RAVEAU Mathilde, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame MINJOULAT-REY Marie-Christine, Docteur
en Médecine

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 1^{er}, Décembre, 2017 à POITIERS
par Mademoiselle LAUNAY Margot
Née le 26/11/1992

Simplification de la Gestion Documentaire Qualité en
Industrie Pharmaceutique

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe

Membres : Madame MINJOULAT-REY Marie-Christine, Docteur
en Médecine
Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Maître de conférences
Madame RAVEAU Mathilde, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame MINJOULAT-REY Marie-Christine, Docteur
en Médecine

Index

Simplification de la Gestion Documentaire Qualité en Industrie Pharmaceutique.....	1
Simplification de la Gestion Documentaire Qualité en Industrie Pharmaceutique.....	2
Index.....	3
Remerciements	5
Table des Matières	6
Liste de Figures	7
Liste des Abréviations.....	8
Introduction.....	9
I. Le système Qualité : une nécessaire simplification	10
II. La documentation qualité.....	21
III. Méthodes de simplifications	29
IV. Mise en œuvre de la simplification	48
Conclusion	59
SERMENT DE GALIEN.....	60
Bibliographie	61
Résumé	63



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2016-2017

PHARMACIE

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 Guylène, 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 (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie

- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- 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

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Enseignante Contractuelle en Anglais

- ELLIOT Margaret

Maître de Langue - Anglais

- DHAR Pujasree

Poste d'ATER

- FERRU-CLEMENT Romain

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- PELLETIER Barbara

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mes études de pharmacie et qui m'ont aidé au cours de la rédaction de ma thèse.

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements Jean-Christophe OLIVIER qui a accepté d'être mon Président de thèse, ainsi qu'à Marie-Christine MINJOULAT-REY qui m'a aidé dans la rédaction de cette thèse en tant que directrice de thèse.

J'adresse aussi mes remerciements à Bernard FAUCONNEAU et à Mathilde RAVEAU qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier vivement Magalie THUAULT, qui m'a apportée son aide et expertise lors de la rédaction de ma thèse et qui fût ma maître d'apprentissage pendant une année, ainsi que Muriel LANCELIN pour sa relecture.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnées lors de mes études de pharmacie : mes parents, mes grands-parents, ma tante et mon oncle qui ont été un soutien tout au long de ces années. Je tiens à remercier en particulier Thibault DUMONT, mes amis de promotion de pharmacie : Mathilde HENRY, Léa LAUTIER, Jeanne LAZARD, Paul MOREL, Mathilde RAVEAU ainsi que mes amis de Master, Marion BERNATET, Kévin LERISSEL et Lucie MURATET avec qui ces années auraient été beaucoup moins amusantes !

Table des Matières

I. Le système Qualité : une nécessaire simplification	10
A. Système qualité et gestion documentaire Qualité :.....	10
B. Un environnement complexe et en constante évolution	13
1. Un environnement complexe	13
a. Des référentiels et normes complexes	13
b. L'organisation interne d'un laboratoire pharmaceutique	14
2. Un environnement en constante évolution.....	16
a. Des référentiels et normes qui changent.....	16
b. L'évolution de l'entreprise	18
II. La documentation qualité.....	21
A. Architecture documentaire.....	21
B. Cycle de vie d'un document qualité.....	24
C. Bonnes pratiques d'écriture	27
III. Méthodes de simplifications	29
A. Le "SOP" package.....	29
B. Standardisation des rôles.....	32
C. Cartographie des activités	35
1. Décryptage d'une carte	37
2. Le site intranet One eMap.....	39
3. Les étapes pour modéliser un processus	41
a. Un processus transverse	41
b. Les étapes clés.....	42
D. La Gestion informatique des documents Qualité	46
IV. Mise en œuvre de la simplification.....	48
A. Les Réseaux transverses	48
1. Le réseau QD	48
2. Le réseau de cartographie	49
3. Réseau des Rôles génériques	50
B. La Communication et la Gestion Documentaire	52
1. La communication sur les efforts de simplifications	52
2. La communication : la mise à jour des documents	53
C. Difficultés de mise en œuvre	54
1. Des processus complexes.....	54
a. Des processus dans un environnement complexe.....	54
b. Des processus avec une architecture complexe.....	55
2. Difficulté des réseaux et de la transversalité de la simplification	56
a. Les difficultés de réseaux	56
b. Le travail transverse : un style de management qui rencontrent des difficultés.	57

Liste de Figures

Figure 1: Pyramide Documentaire- Sanofi.....	21
Figure 2: Ecriture et Révision d'un document.....	26
Figure 3: SOP Package - Sanofi.....	30
Figure 4: Schéma sur le principe du Rôle Générique.....	32
Figure 5: Generic role Master List.....	34
Figure 6: Schématisation du rôle Pivot des Rôles Génériques.....	34
Figure 7: La place des cartes dans les QD - Sanofi.....	35
Figure 8: Capture d'écran de l'outil de modélisation MEGA.....	36
Figure 9: High level Map – One eMap - Sanofi.....	37
Figure 10: Activity Map - One eMap - Sanofi.....	38
Figure 11: Capture d'écran de One eMap - Sanofi.....	39
Figure 12 capture d'écran de One eMap, Page de documents Qualité - Sanofi.....	40
Figure 13: Capture d'écran de la navigation à travers les rôles - One eMap - Sanofi.....	41
Figure 14: Schématisation de la méthode de création des cartes.....	42
Figure 15: Exemple D'entête de lettre d'information QD.....	53

Liste des Abréviations

ISO	International Organization for Standardization
ICH	International Conference of Harmonization
NF	Normes Française
BPC	Bonne Pratiques Cliniques
AFNOR	Agence Française de Normalisation
BPx	Bonnes Pratiques x
QD	Quality Documents
SOP	Standard Operating Procedures
OQS	Operational Quality Guidances
BD	Business Documents
WIN	Working Instructions
SD	Supporting Documents
ISA	Normes International D'Audit
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices

Introduction

Dans l'industrie, et en particulier dans l'industrie pharmaceutique où la sécurité du patient est en jeu, la mise en œuvre d'une démarche qualité reposant sur une gestion (ou management) de la qualité est considérée comme un véritable pilier de la gestion de l'entreprise.

Selon les normes ISO 9000 la Qualité se définit par « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet, produit, service, procédure à satisfaire des exigences »¹.

Le management de la qualité s'appuie sur un système documentaire, c'est-à-dire un "ensemble structuré et organisé de documents de natures différentes relatifs à l'organisation, les activités, les procédures et les moyens mis en œuvre pour que la qualité soit atteinte.

Ce système documentaire peut souvent se révéler complexe, difficile à mettre en œuvre par l'utilisateur final, et compliqué à gérer. Sa simplification est aujourd'hui une préoccupation commune à de nombreuses entreprises.

Dans cette thèse nous allons aborder la simplification de la gestion documentaire sur un site exploitant de l'industrie pharmaceutique en exposant différentes méthodes et leurs mises en place.

Dans un premier temps nous reviendrons sur les principes de la gestion documentaire, et ses contraintes, et verrons pourquoi sa simplification est nécessaire.

Dans une seconde partie nous parlerons de l'organisation de la documentation qualité dans un laboratoire pharmaceutique en nous appuyant sur l'exemple du laboratoire Sanofi.

Nous décrirons ensuite différentes méthodes de simplifications possibles.

Finalement nous verrons la mise en place de la simplification de la Gestion Documentaire.

¹ (Normes ISO 9001, 2015)

I. Le système Qualité : une nécessaire simplification

Historiquement les principes de gestion de la qualité sont apparus suite aux nombreux scandales qu'a connue l'industrie pharmaceutique (exemple : affaire du Stalidon qui a entraîné une réglementation sur le contrôle des médicaments en 1959)².

Le management de la qualité s'applique à toutes les étapes de la vie du médicament : de la conception à la fabrication, et au-delà, sa vie *post* site de fabrication. Dans cette thèse nous aborderons la qualité au sein du site exploitant pharmaceutique, et principalement sa mise en œuvre au sein des fonctions clinique et médicale, la Pharmacovigilance, et les Affaires Réglementaires.

Avec une réglementation, des références Qualité en constante évolution et de plus en plus complexe, maintenir un système Qualité, en particulier un système de documentation Qualité reste quelque chose de compliqué.

A. Système qualité et gestion documentaire Qualité :

La Gestion documentation fait partie intégrante du management de la qualité et de l'assurance qualité. L'assurance qualité se définit dans la norme ISO 9000 :2015 comme étant « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du Système Qualité et démontrées en tant que de besoin pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité et mettra en œuvre un cycle vertueux pour une amélioration constante de la qualité. »³.

Les référentiels Qualité ainsi que les normes se développent pour réglementer l'obtention d'un produit efficace, sécurisé et de bonne qualité.

Les référentiels Qualité de types bonnes pratiques (BPx) sont obligatoire pour les industries de la santé. Celle-ci comprennent : les Bonnes Pratiques de Laboratoire, les Bonnes Pratiques Cliniques, les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution, ainsi

² (Bonah, 2007)

³ (Normes ISO 9000:2015, 2015)

que les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Chaque référentiel donne les règles et lignes à suivre des différents domaines écrits.

Une des clés du système qualité est la mise en place de la documentation qualité et sa gestion.

Les normes et réglementations de la documentation d'un site exploitant pharmaceutique suivent des principes de bases :

- Les règles de fonctionnement (tâches et activités) et les pratiques professionnelles doivent être formalisées par écrit.
- L'information écrite doit être accessible par les collaborateurs de l'entreprise
- L'information écrite doit être valide et d'actualité, c'est à dire à jour avec les nouvelles réglementations mise en place.
- Il faut s'assurer que la documentation prévient les risques et les dysfonctionnements.
- La documentation permet d'avoir une traçabilité et suivre les différents changements
- Les changements au sein de la documentation doivent être documentés
- Les nouveaux arrivants doivent être formés en utilisant la documentation mise en place.

La documentation joue donc un rôle clé dans la formation des membres du laboratoire pharmaceutique, elle clarifie leur travail au sein de l'entreprise, lui permettant de de comprendre sa place dans l'organisation et le rôle qu'il a à jouer. Elle leur apporte la description des activités et tâches qu'ils accomplissent au sein de l'entreprise, en les mettant en perspective de la réglementation en vigueur: c'est à dire le "qui fait quoi, comment et pourquoi ?".

La documentation permet la traçabilité de tout ce qui est fait dans un laboratoire", assurant la possibilité de retracer nos pas et de savoir qui a fait quoi, dans l'entreprise.

Ainsi au cours d'un audit ou d'une inspection par les autorités compétentes c'est l'examen de la documentation en vigueur qui va contribuer à démontrer le respect des normes et réglementations obligatoires qui garantissent que le patient reçoit un produit de qualité.

Une documentation de qualité est donc un élément clé de la bonne mise en œuvre du système qualité, et constitue la base d'une communication efficace autour de la démarche qualité : l'écriture des documents qualité est une tâche qui demande réflexion et doit s'appuyer sur des principes établis afin de garantir l'homogénéisation de l'information ainsi que sa mémorisation et sa vérification.

L'impact d'une mauvaise documentation est difficile à mesurer, mais peut être perçu en particulier à travers les rapports d'audit et d'inspection, faisant état de besoin répété de mises à jour de documents pour en garantir l'alignement aux réglementations en vigueur ou tout simplement l'adéquation avec les pratiques, pointant des défauts de formation du personnel ... autant d'éléments qui vont nécessiter un lourd investissement en personnel et en temps pour les corriger , sans parler des conséquences même de conclusions négatives lors d'une inspection.

.

Pour ce travail nous nous sommes intéressés à divers aspects de la gestion documentaire:

- L'écriture d'un document qualité
- Etablissement des processus utilisés au sein du laboratoire
- L'accessibilité des documents qualité par les utilisateurs
- Le suivi des changements au sein des documents Qualité.

B. Un environnement complexe et en constante évolution

La gestion documentaire est souvent lourde et compliquée du fait de la complexité de la réglementation, et des processus en place dans les laboratoires. Cette complexité est accentuée par le fait d'être dans un environnement en constante évolution, que ce soit l'environnement réglementaire, ou les organisations, pratiques et outils propres aux laboratoires.

1. Un environnement complexe

La complexité de la gestion documentaire résulte à la fois de la lourdeur des textes de réglementations et normes, ainsi que de l'organisation interne d'un site exploitant entraînant des processus de fonctionnement parfois compliqués.

a. Des référentiels et normes complexes

Une des raisons de la complexité des normes réside dans le fait que la notion de Qualité est compliquée en soit. Comment prouve-t-on que la Qualité soit bonne, quels sont les enjeux à prendre en compte pour l'obtention d'un produit le plus exact et sure possible ?⁴Cette volonté d'obtenir le produit offrant la plus haute qualité pour le patient explique que les normes et réglementations continuent à se complexifier.

Le contexte international de l'industrie pharmaceutique nécessitant une harmonisation au niveau des référentiels et voyant coexister des normes différentes utilisées afin de démontrer le respect de la Qualité est une autre source de complexité.

Avec la mondialisation de l'industrie pharmaceutique, les pays ont dû aligner leurs systèmes et référentiels qualité afin de pouvoir répondre aux mêmes exigences internationales. Cet effort de consensus et cette harmonisation ont entraîné la création des normes ICH (International Council for Harmonisation) permettant d'assurer la qualité des produits et du médicament à l'international. ICH est une organisation à l'origine tripartite : Europe, Etats-Unis et Japon et regroupe de nos jours quatorze organisations membres et

⁴ (Haddad, 1997)

vingt-trois organisations “observateurs”⁵. Les différents pays « membres » s’engagent donc à suivre les préconisations émises par celle-ci.

Différentes normes existent aujourd’hui.

Les plus connues sont les normes ISO⁶ avec en particulier pour le management de la qualité les normes ISO 9000, telles que :

- ISO 9000 : 2015 : Systèmes de management de la Qualité, Principes essentiels et vocabulaire
- ISO 9001 : 2015 : Systèmes de management de la Qualité, Exigences
- ISO 9004 : 2009 : Gestion des performances durables d'un organisme, Approche de management par la Qualité

La plupart des laboratoires pharmaceutiques appliquent ces normes, considérées comme les référentiels en normes Qualité.

Cependant certaines normes ISO sont spécifiques selon les types de produits fabriqués par le laboratoire. Par exemple pour les dispositifs médicaux il faut appliquer la norme ISO 13485. Le laboratoire peut alors être certifié à la fois ISO 9000 et ISO 13485.

Toutes ces différentes normes vont donc compliquer la gestion documentaire (les normes ne présentent pas toujours les mêmes exigences).

Le laboratoire choisit donc une norme de référence pour assurer la cohérence de ses processus et par conséquent la gestion documentaire.

b. L’organisation interne d’un laboratoire pharmaceutique

Grace aux progrès de la médecine du XX^{ème} siècle comme par exemple la découverte de la pénicilline, de l’insuline puis plus tard la contraception orale, nous voyons la création et évolution de l’industrie pharmaceutique et la production industrielle de médicaments.

Plus l’industrie se développe, plus elle devient complexe, et la gestion de la qualité se complexifie aussi.

⁵(ICH, 2017)

⁶(ISO, 2017)

Un laboratoire pharmaceutique s'organise autour du cycle de vie du médicament. Celui-ci va de la recherche, aux essais cliniques, à la production, la mise et le maintien sur le marché (avec en particulier la pharmacovigilance) d'un médicament.

Il existe trois grandes étapes dans l'industrie pharmaceutique⁷:

- La période de recherche et développement

Cette période concerne à la fois la recherche et développement pré clinique ainsi que les essais cliniques.

Les essais cliniques se déroulent en trois phases⁸:

- Une sur individus sains pour voir la tolérance du produit,
- Une deuxième phase sur un groupe limité de patients pour déterminer la dose optimale,
- Une dernière phase pour montrer l'efficacité thérapeutique et la tolérance sur un plus large échantillon de patients.

Tous les essais cliniques sont réglementés par les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) qui sont traduites à travers une abondante documentation qualité en décrivant les procédures utilisées pour s'assurer de la bonne qualité des essais cliniques.

- La période d'obtention des autorisations et la mise sur le marché

Afin de mettre un produit sur le marché il faut obtenir l'autorisation des autorités. Les procédures détaillant comment répondent aux exigences des autorités afin d'obtenir la mise sur le marché font partie de la documentation Qualité.

Une fois l'autorisation obtenu le laboratoire produit et met à disposition le médicament en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution.

- La « post » mise sur le marché

⁷ (LEEM, 2014)

⁸(LEEM, 2011)

Une fois le médicament mis sur le marché, le laboratoire suit le devenir du médicament grâce à la pharmacovigilance. Les procédures de la pharmacovigilance font aussi parti de la documentation Qualité et suivent les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Cette complexité de l'industrie pharmaceutique, le fait que des fonctions très différentes interagissent en permanence participent à la lourdeur de la documentation, compliquée à mettre en place et dont le danger principal est qu'elle soit peu compréhensible par les utilisateurs, et donc inefficace.

2. Un environnement en constante évolution

L'industrie pharmaceutique est un environnement toujours en évolution. Le management de la qualité s'insère dans cette démarche évolutive afin d'avoir une amélioration continue des pratiques mises en place.

a. Des référentiels et normes qui changent

Au cours des années les référentiels Qualité ainsi que les normes évoluent.

A chaque fois qu'il y a un changement cela impose une revue de la documentation qualité pour assurer sa mise à jour dans le respect des nouvelles exigences et reflétant les nouveaux processus à mettre en place.

Les normes et référentiels qualité changent en même temps qu'évoluent les connaissances scientifiques et industrielles.

Les premières normes qualité apparaissent avec la révolution industrielle et servent de « standard pour la normalisation ». En 1918 apparaît en France la Commission Permanente de Standardisation pour « étudier toutes les mesures susceptibles d'assurer l'unification des types dans la construction mécanique et métallique ». Celle-ci est remplacé par la création de l'AFNOR (association Française de Normalisation) en 1926. Parallèlement en 1926 est créée une fédération internationale de normalisation (ISA).⁹

⁹ (Qualité online- AMINOT Jérôme , 2004)

En 1947 l'ISO est créé. Cet organisme mondial de normalisation a pour but de “favoriser le développement de la normalisation et des activités connexes dans le monde, en vue de faciliter les échanges de biens et de services entre les nations et de développer la coopération dans les domaines intellectuel, scientifique, technique et économique”.

C'est en 1979 que l'ISO lance mondialement l'étude de normes internationales pour assurer la qualité avec une trentaine de pays participant à l'étude. La première publication de normes ISO 9000 date de 1987 avec une première révision en 1994, puis des révisions en 2000, 2008 et 2015 (la norme ISO en date actuellement).

En 1994 la volonté d'écrire les normes ISO reposait sur la notion suivante : “on écrit ce que l'on fait et l'on fait qu'il y est écrit”. Progressivement au cours des révisions des années 2000 et 2008 les normes évoluent alliant par exemple une approche processus au management par approche système. Seulement six procédures sont alors obligatoires : la maîtrise des documents ; la maîtrise des enregistrements ; les audits internes ; la maîtrise du produit non conforme ; les actions correctives ; les actions préventives.

La dernière évolution de la norme ISO en 2015 fait intervenir la notion d'entreprise étendue. Elle invite à identifier les relations tissées avec les parties prenantes et établir un plan pour les gérer. Le laboratoire est ainsi vu comme une entité interagissant avec une ou plusieurs autres entités et formant un système qui agit sur la qualité produite par le laboratoire.¹⁰

Les normes ISO et leur évolution ne sont qu'un exemple des différentes évolutions que peut subir ce type de normes et donc de l'impact de telles modifications sur les laboratoires. A chaque révision le laboratoire se doit de faire une analyse d'impact, évaluant les implications de ces changements, et les actions à mettre en place afin d'être aux normes.

Mais les normes ne sont pas les seuls textes à connaître des évolutions, les réglementations BPx aussi ont évolué au cours du temps.

Un tel exemple d'évolution est celui des Bonnes Pratiques Cliniques.¹¹

¹⁰ (Normes ISO , 2017)

¹¹ (INSERM, s.d.)

Un des aspects le plus réglementé de l'industrie pharmaceutique est la recherche sur les personnes. Celles-ci sont définies dans l'article L1121-1 du code de la santé publique comme étant des « recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

La réglementation sur la recherche clinique a évolué avec les connaissances scientifiques. La déclaration d'Helsinki dans les années soixante est l'un des textes les plus anciens fournissant des réglementations sur les essais cliniques afin de prendre en compte la dimension éthique de ce type de recherche.

C'est en 1987 que en France, l'agence du médicament sort pour la première fois le texte sur les bonnes pratiques à adopter au cours d'un essai clinique. Ce texte est revu en 1994 et intègre les textes législatifs français et européens sur les essais sur les personnes.

La décision du 24 novembre 2006 est le texte actuellement en vigueur qui définit les Bonnes Pratiques Cliniques en Europe.

A travers ces exemples nous avons donc vu que les normes et référentiels qualité sont en constante évolution, et impliquent à chaque révision et changement une adaptation du système qualité pour l'entreprise compliquant ainsi le management de la qualité en obligeant la création de nouvelles procédures et complexifiant la documentation qui en résulte.

b. L'évolution de l'entreprise

L'industrie pharmaceutique est comme toute entreprise soumise à des changements économiques et organisationnels tels que les fusions-acquisition et les changements internes et réorganisations.

Les fusions-acquisitions :

Les fusions- acquisitions sont le terme désignant la consolidation des entreprises ou de ses atouts. Dans les deux cas deux laboratoires sont impliqués.

Une fusion implique que deux conseils d'administration de deux différents laboratoires approuvent la fusion et en demandent l'approbation aux actionnaires. Après la fusion les deux laboratoires abandonnent leurs actions et un nouveau laboratoire est créé avec de

nouvelles actions. Un exemple de fusion est la fusion en 2004 des laboratoires Sanofi-Synthélabo et Aventis devenue par la suite le laboratoire Sanofi-Aventis.¹²

On parle d'acquisition quand un laboratoire, acquiert un autre laboratoire et l'intègre complètement dans son entreprise ce qui implique que le laboratoire acquis cesse d'exister. Par exemple on peut citer l'acquisition en 2017 de Protein Sciences une société de biotechnologie, par Sanofi.¹³

Que ce soit par Fusion ou par Acquisition, il faut prendre en compte l'impact que cela va avoir sur le management de la Qualité.

Une fusion impose de fusionner deux systèmes de management de la Qualité différents alors qu'une acquisition se conclut par l'intégration du système de Qualité du laboratoire acquis dans celui du laboratoire acquéreur.

Dans les deux cas les processus et le management de la documentation qualité sont touchés. Une analyse des changements à faire est alors nécessaire et un processus souvent complexe d'intégration mis en place.

Les changements internes : réorganisations.

L'organisation de l'entreprise est en changement permanent avec notamment des réorganisations internes.

Une réorganisation implique des changements dans les responsabilités des collaborateurs ainsi que des changements de nomenclatures des postes, des outils, des départements...

Les documents qualité ayant l'obligation de refléter la réalité des procédures, une réorganisation entraîne une revue de tous les documents qualité afin que ceux-ci soient conformes à la nouvelle situation. Là encore c'est un processus long et fastidieux.

La gestion de la qualité et donc de la documentation qualité se révèle un processus complexe, lourd, fastidieux et évolutif mais néanmoins essentiel à la vie du laboratoire.

¹² (COSNARD, 2004)

¹³ (Sanofi, 2017)

Une approche de simplification du système qualité touchant de façon ciblée la documentation en facilitera à terme la gestion et permettra d'en optimiser le contenu, le rendant plus simple et accessible aux utilisateurs. Des outils permettant la simplification de la Documentation existent qui pourront aider à atteindre cet objectif.

II. La documentation qualité

A. Architecture documentaire¹⁴

Comme décrit précédemment les documents qualité décrivent et interprètent les règles de bonnes pratiques à appliquer au sein d'un laboratoire. Ces documents sont basés sur des références communes à l'industrie pharmaceutique et adaptés au contexte spécifique de chaque entreprise. Ils constituent ainsi les exigences à suivre dans l'entreprise en fonction de la gamme de produits et des activités réalisées afin d'assurer la qualité et la sécurité des patients.

Une gestion documentaire efficace implique une structuration robuste de la documentation Qualité c'est-à-dire : l'architecture documentaire.

Les documents s'organisent typiquement selon une pyramide documentaire ; le schéma ci-dessous présente l'architecture en vigueur sein du laboratoire Sanofi:



Figure 1: Pyramide Documentaire- Sanofi

¹⁴ (Sauvignac, 2016)

Les *Quality Policy* et *Global Quality Manual* présentent l'organisation générale de la qualité à l'intérieur de l'entreprise et la structure du système de management de la qualité. Sa rédaction permet de définir l'organisation et les méthodes utilisées par l'entreprise. Il apporte une connaissance sur le système qualité mise en place et des critères de suivi de conformité.

Les *Global Quality Directives* décrivent les réglementations obligatoires et les exigences à respecter au sein de l'entreprise. Elles s'appliquent à toutes les gammes de produits et à l'ensemble des activités concernées du groupe.

Les *Operational Quality Standards (OQS)* décrivent les exigences du groupe et les exigences réglementaires pour des activités spécifiques et transverses. Ils peuvent être appliqués pour une ou plusieurs gammes de produits et pour toutes les entités impliquées dans l'activité décrite.

Les *Operational Quality Guidances* détaillent comment satisfaire aux principes décrits dans les *Operational Quality Standards* et *Global Quality Directives*.

Ces documents qualité – et plus particulièrement les Directives et les Standards – sont développés au niveau global (corporatif) et apportent les réponses aux questions suivantes : *quoi*, et *pourquoi*. Ils doivent être déclinés dans des documents opérationnels qui apporteront la réponse aux questions complémentaires : *qui* et *comment*. De tels documents qualitatifs couvrent les activités de chaque organisation ou site, de chaque région ou de chaque pays et détaillent les instructions pour travailler en total alignement avec les documents principes décrits dans les directives et standards.

Toujours dans l'architecture documentaire Sanofi on distingue les types documents suivants :

- Les **Standard Operational Procédures (SOP)** sont rédigées par les unités opérationnelles et décrivent comment faire pour répondre aux exigences établies par les directives et standards.
Une SOP donne les instructions sur les actions à réaliser et leur exécution, ainsi que les entités et personnes responsables. Une SOP présente le niveau de détail

nécessaire pour réaliser les procédures organisationnelles ou opérationnelles. Elle décrit la chronologie des actions et l'enchaînement des opérations.

- Les **Working Instruction** (WIN) sont un autre type de document qui décrit le détail d'une procédure et s'applique généralement à une seule opération technique. Elle donne les recommandations sur un sujet spécifique. Une WIN est en règle le complément d'une SOP.
- Un **Supporting Document** (SD), est généralement un template, une check-list, un formulaire etc. supportant l'exécution d'une SOP ou d'une WIN.

Les **Business Technical Documents** (BTD) qui ne sont pas considérés comme des documents qualité sont en général des guides, instructions imagées... ou tout autre aide utilisée pour accompagner l'exécution d'activités décrites dans des documents qualité.

Enfin nous pouvons citer un dernier type de document : en plus des documents qualité strictement internes les laboratoires peuvent avoir une **Charte Qualité** destinée à partager la démarche qualité de l'entreprise avec l'extérieur.

La charte Qualité est un outil de médiatisation. Il est mis à disposition aux personnes extérieurs à l'entreprise telles que les clients afin de communiquer la politique qualité de l'entreprise. C'est une "image écrite" pour le laboratoire.

B. Cycle de vie d'un document qualité

Le cycle de vie d'un document qualité répond à des étapes bien codifiées décrites dans une procédure souvent appelée "SOP des SOP".

L'objectif de la SOP des SOP est d'expliquer les règles de la préparation et écriture, l'approbation, l'autorisation, le contrôle et la révision des SOPs. Elle permet aussi de détailler les conditions de stockage, distribution et accès aux documents, et peut aborder les implications en termes de formation des employés.

- Toute personne disposant de l'expertise nécessaire peut initier la demande de rédaction d'une procédure (par exemple lors d'un changement réglementaire ou la mise en place d'un nouvel outil...) et va informer le référent qualité de son organisation. Celui-ci s'assurera de la pertinence de la demande, en prenant en compte l'existant en termes de documentation qualité, et accompagnera l'auteur dans la rédaction.

Le référent Qualité peut par ailleurs proposer la rédaction de procédures lorsqu'ils jugent celles-ci nécessaires à la cohérence du système Qualité et ainsi initier le processus d'écriture en nommant un expert du domaine concerné qui sera l'auteur du document.

La décision de développer un document qualité doit être approuvée par les fonctions concernées ainsi que le département qualité référent.

- Une harmonisation des formats et aussi du contenu des documents qualité est nécessaire pour en faciliter l'utilisation, et aussi la maintenance. Toutes les procédures suivent donc une même trame, décrite dans la "SOP des SOP »

Une procédure suit généralement le plan suivant¹⁵ :

I. Objet : Décrire en quelques mots le but et l'objet du document.

II. Domaine d'application : Définir les secteurs d'activité concernés, les limites éventuelles d'application.

¹⁵ (Goupe Plateforme technologique MASTER 2 MANAGEMETN DE LA QUALITE, 2017)

III. Documents de référence : Citer les normes, bonnes pratiques ou autres documents internes ou externes auxquels le document se réfère.

IV. Définitions : Indiquer les termes spécifiques employés pouvant porter à confusion ou mal connus, ainsi que les abréviations utilisées.

V. Responsabilités : Définir le champ des acteurs intervenant dans le processus.

VI. Processus :

VI. 1. Equipement : Liste du matériel, des documents, logiciels, nécessaires à la réalisation de la procédure.

VI. 2. Processus : Décrire précisément l'organisation et le processus avec ses interfaces.

VII. Annexes : Lister les documents supports nécessaires à la bonne réalisation de l'activité décrite (formulaires, imprimés, listes...).

VIII. Historique : L'ensemble des versions de la procédure sont repris sous forme d'un tableau.

- Une mise à jour d'un document peut être menée suite à :
 - Un audit ou une inspection
 - Un changement dans la réglementation ou dans les normes
 - Une revue périodique de chaque processus tous les trois ans.

Différentes règles assurent une bonne coordination de la révision¹⁶.

Toute modification du document implique :

- La création d'une nouvelle version.
- L'approbation et la diffusion

¹⁶ (Biol, 2013)

- La traçabilité des modifications (nature et description dans le document) pour permettre une compréhension rapide et facile des changements.
- Une date d'applicabilité du document.
- L'obsolescence de la version précédente.
- La mise à disposition du document pour le personnel de l'entreprise.

En résumé le cycle de vie d'un document qualité peut se représenter selon le schéma suivant : ¹⁷

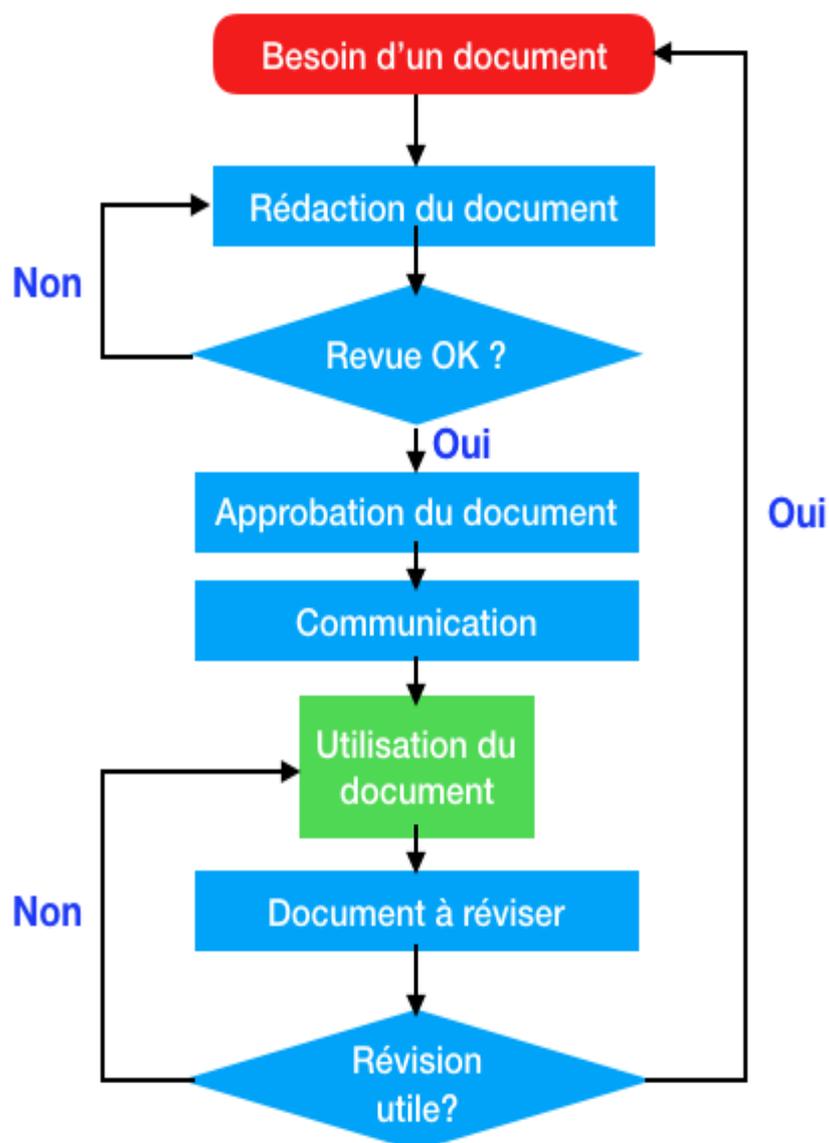


Figure 2: Ecriture et Révision d'un document

¹⁷ (Cœur et Perrin, 2009)

C. Bonnes pratiques d'écriture ¹⁸

Un document Qualité doit être :

- Précis
- Intègre
- Disponible
- Lisible

Au cours de l'écriture l'auteur de la procédure s'efforce de répondre, dans la procédure, et en détaillant chaque étape du processus décrit, aux questions suivantes : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi ?

Il est important que le contenu du document se concentre sur l'information nécessaire et suffisante pour garantir la bonne exécution du processus concerné, dans le respect des exigences des différents référentiels et de la réglementation.

L'information se doit d'être exacte, complète, cohérente avec les autres documents de l'entreprise, claire, accessible aux utilisateurs et contrôlable dans sa mise en œuvre.

Les clés d'un document pérenne sont :

- Un rationnel fort avec un besoin de document clairement établi.
- Une collaboration étroite entre les fonctions qui écrivent le document et les responsables Qualité à chaque étape de développement du document Qualité.
- Une responsabilisation des individus dûment assignés à l'écriture du document Qualité, reconnue par les responsables des fonctions concernées.
- Un scope et des objectifs parfaitement définis par l'auteur du document, et partagés avec les membres du groupe de travail.

En pratique, avant l'initiative de développement d'un document Qualité il faut :

¹⁸ (Goupe Plateforme technologique MASTER 2 MANAGEMETN DE LA QUALITE, 2017)

- Vérifier que le rationnel est approuvé par toutes les parties concernées : les fonctions impliquées et le département Qualité.
- Prendre en compte tous les documents référence : réglementaire, normes, actions correctives d'audit ou d'inspections, déviations...) Pour l'évaluation complète des informations nécessaire à l'écriture du document.
- Identifier l'impact du document et l'intégrer à l'architecture documentaire existante.
- Planifier le calendrier d'écriture du document

III. Méthodes de simplifications

La documentation est un système qui peut se révéler complexe pour l'utilisateur.

Simplifier les documents qualité peut se faire de différentes manières. Trois exemples de méthodes de simplifications sont illustrés ici :

- L'articulation de la documentation en "SOP package"
- La standardisation des rôles
- La cartographie des activités : modélisation
- La gestion informatique des documents Qualité

A. Le "SOP" package¹⁹

Pour rendre la documentation plus lisible, et faciliter la compréhension des procédures par l'utilisateur final, un premier effort de simplification vise à optimiser l'articulation des documents relatifs à un même processus, autour d'un document unique, la SOP. La SOP et ses documents complémentaires constituent ce que l'on appelle le SOP package.

Il regroupe ainsi un ensemble de documents cohérent qui sécurise toute la procédure :

- La SOP
- Les cartes, illustrant les différentes étapes du processus
- Les WIN, SD, BTD associées
- Le matériel de formation.

La SOP est l'élément clé de voute du paquet. C'est elle qui décline les exigences des Directives et Standards.

Des recommandations spécifiques peuvent être adressées dans les Working Instructions.

¹⁹ (Jay, 2016)

Le scope de la SOP est dans la mesure du possible global, ce qui est facilité par l'expression des rôles et responsabilités en terme génériques pouvant être compris à travers toute l'organisation du laboratoire, évitant ainsi la duplication de documents (par exemple au niveau de chaque pays).

Tous les composants du SOP package sont délivrés en un seul « lot » à l'utilisateur afin qu'il puisse être formé sur un sujet spécifique en une fois.

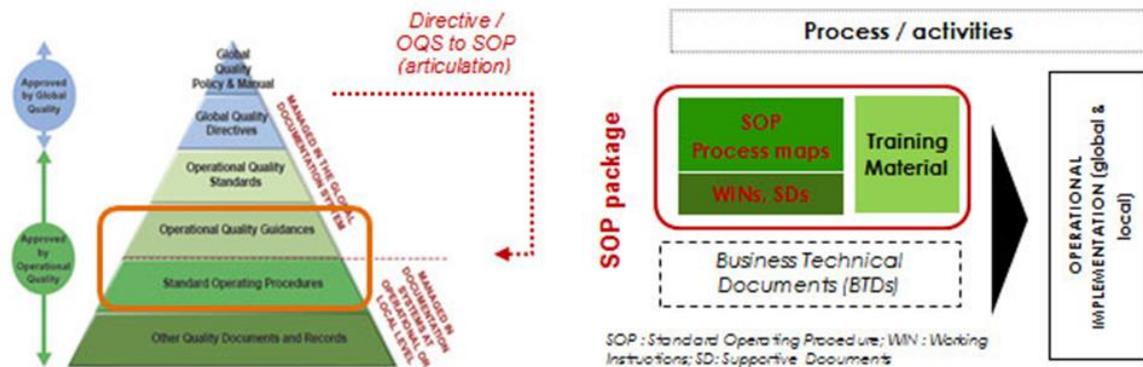


Figure 3: SOP Package - Sanofi

Les étapes pour développer un SOP package sont les suivantes :

- Sélectionner les experts du sujet qui peuvent contribuer au développement du document et avoir une réelle valeur ajoutée. Il faut donc veiller à limiter les experts aux rôles et responsabilités décrites dans le document
- Utiliser les formats requis selon les types de documents, en suivant les modèles mise à disposition. Il faut faire attention de développer le corps de texte et la carte du processus simultanément afin de garantir la cohérence et d'éviter les redondances.
- La contribution de toute les fonctions « impactés » par le document reste essentielle à son écriture ce qui est classiquement obtenu en assurant la revue des « draft » successifs élaborés par l'auteur assisté du groupe d'experts mandatés.

Pour aider à articuler au mieux le contenu de la SOP, des recommandations ont été élaborées permettant de structurer pas à pas la réflexion:

- Enumérer les livrables clés, les interfaces fonctionnelles et les outils utilisés
- Identifier les étapes clés au processus

- Identifier les responsabilités des étapes clés et les fonctions impactées par le processus
- Confirmer l'applicabilité du document (typologie des produits concernés, scope global ou non...)

En plus de l'écriture des différents documents du SOP package, il faut s'assurer que les utilisateurs soient bien formés, en définissant le matériel de formation qui leur est attribué.

Plusieurs types de formation peuvent exister par exemple :

- Un Quiz donné à la fin de la lecture des documents, prouvant la bonne compréhension de celui-ci.
- Un simple exercice dit de "lu et compris" : les utilisateurs sont invités à lire le document et attestent qu'ils l'ont bien compris.

B. Standardisation des rôles²⁰

La deuxième axe de simplification des documents est la standardisation des rôles dans les procédures. Il s'agit des « rôles génériques ». Les acteurs d'une SOP sont décrits sous forme de rôles standardisés et consolidés dans une Master List.

Un rôle générique identifie les acteurs dans une procédure donnée en utilisant une dénomination commune à travers les départements et entités, qu'importe l'organisation mise en place. Ils sont définis par un groupe de compétences opérationnelles nécessaires à conduire une activité ou un ensemble d'opérations.

Par exemple le Regulatory Product manager : Coordonne toute les activités pour un ou plusieurs produits. Ce rôle peut être utilisé pour n'importe quelles personne qui réalise cette activité peu importe sa place dans l'organisation.



Figure 4: Schéma sur le principe du Rôle Générique

L'industrie pharmaceutique est régulièrement sujette à des réorganisations au sein de ses départements et la standardisation des rôles permet de pallier au besoin de mise à jour de la documentation Qualité.

De plus les rôles génériques interviennent dans la formation des collaborateurs. En plus de la formation par rôle organisationnel, les collaborateurs sont formés sur la base de leurs rôles génériques.

Chaque fonction crée et maintient une correspondance entre les rôles génériques et les rôles organisationnels.

²⁰ (Sanofi, 2017)

Les Rôles génériques sont gérés grâce à la Master List, qui répertorie les rôles par fonction selon différents critères.

- Rôles générique : les rôles génériques sont répertoriés par domaine :
 - Médical
 - Clinique
 - Pharmacovigilance
 - Réglementaire
 - Qualité
 - Transverse

Dans la Master List en plus des Rôles Génériques nous avons aussi les autres termes utilisés pour décrire les rôles et responsabilités dans les documents Qualité :

- Master rôle : ce rôle peut être endossé par n'importe qui au sein de l'entreprise (par exemple Audité), c'est un rôle qui ne peut pas être défini par un ensemble de compétences opérationnelles.
- Group : Un ensemble de personne avec une activité commune dans une procédure donnée. Un groupe est généralement décrit dans un document de référence.
- Application rôle : rôle tenu par l'infrastructure et technical systèmes (exemple système administrator)
- External rôles : rôle externe à la société (par exemple external researcher)

La correspondance entre les rôles organisationnels et génériques se retrouve aussi au niveau de la Master List. Pour chaque fonction ayant utilisé des rôles générique un tableau relie le rôle que nous retrouvons au niveau de l'organisation à son ou ses rôles génériques correspondants.

Il est aussi important de garder la Master List à jour en archivant les modifications que celle-ci subit.

GENERIC ROLES MASTER LIST
Medical, Clinical, Regulatory, Pharmacovigilance and Quality
Last update : August 2017

Definitions	
Generic Roles	
Generic Roles	<p>Generic Roles are used in Quality Documents describing medical, clinical, regulatory, pharmacovigilance and quality activities. They are designed to identify actors in a given process using a common terminology across business entities, no matter what organization is in place.</p> <p>Generic Roles are designed to identify actors in a given process using a common terminology across business entities, no matter what organization is in place. They are defined by a set of operational skills (competency) needed to conduct an activity or a set of operation(s).</p> <p>Example: The Regulatory Product Manager coordinates all the regulatory activities for one or several products - this generic role can then be used no matter what the entity he/she belongs to.</p>
Other terms and definitions	
<p>Master Roles are designed to identify an actor for a given process that can not be defined by a set of operational skills (competencies) needed to conduct an activity or a set of operation(s). Usually encountered in the context of transversal activities (e.g. training, Deviation, publication). Any individual within the organization (or within one or more domains) can potentially fulfill such role (i.e. GoD Learner). It is a role that can be held by anyone in the company. Consequently no mapping/organization roles are</p>	

Figure 5: Generic role Master List

Pour résumer le rôle générique est un pivot permettant :

- D'identifier les rôles et responsabilités
- Comprendre le processus
- Définir les matrices de formation

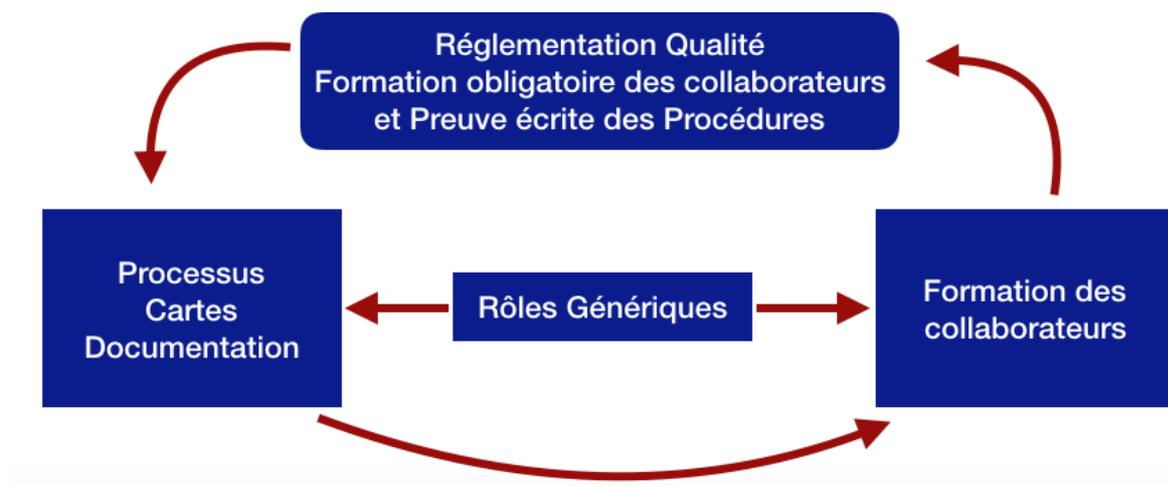


Figure 6: Schématisation du rôle Pivot des Rôles Génériques

C. Cartographie des activités ²¹

La modélisation est une façon de simplifier les Documents Qualité : une représentation visuelle et concrète des rôles de chacun permet de mieux appréhender les responsabilités et les limites des activités.

Les cartes permettent de modéliser qui fait quoi et de suivre le déroulement des opérations de façon précise et visuelle. Toute la difficulté réside dans le fait de construire des cartes de façon à ce que l'utilisateur sache quoi faire et de quoi il est responsable mais sans trop de détails, qui rendrait la carte floue et trop complexe.

Elles font partie intégrante des documents Qualité, en annexes des SOP et des WIN.

A la modélisation des procédures s'ajoute le besoin de synchroniser les procédures de l'ensemble des fonctions pour construire une architecture cohérente de la cartographie et ainsi maîtriser les interfaces entre les fonctions.

The image shows a page from a Sanofi Quality Document. At the top left, there is a header with the following information: Research and Development, Document ID: RDSQP-006074, Effective Date: 14-Dec-2018, UTC, Version Number: 1.0, Page: 9 of 13. The title of the document is "Management of Critical Deviations, Major Systemic Deviations and Quality Alerts in Clinical and Medical Activities".

The main content includes several sections:

- 3.6 Communication and documentation
- 3.6.1 The Quality Deviation / Alert leader must inform the management of related Quality and Operations Units of each confirmed critical or major system deviation.
- 3.6.2 Any communication outside the company (Regu Committees) must be approved by the Quality Deviation team and the management of related Quality and Oper Regulatory Authorities must be coordinated with Regu functions as appropriate.
- 3.6.3 Prior to distribution, any communication to the main selected members from the investigation team (as per e...)
- 3.6.4 The company deviation database, Phenix, must be a management of critical or major deviations and Quality / ...
- 3.6.5 Critical or major systemic deviations will be tracked "Event and CAPA" of Phenix while the Quality Alerts documented in the "Quality Risk Management" module.
- 3.6.6 It is the responsibility of the Quality Deviation / Alert L timely completion of Phenix and to maintain full co reports (documentation in Phenix versus any other t minutes).

Section II: DOCUMENT HISTORY

This is the initial version of this document

Version	Section	Description of Changes
V.1		This is a new Quality Document that incorporates the principles included in the QOQS-007168 Management of deviations in Clinical and Medical activities and in the QOQS-007883 Handling of scientific misconduct and serious GCP non-compliance deviations.

Section III: APPENDICES

3.1 Appendix 1: Process maps

The image also shows two process maps. The first is a flowchart titled "Appendix 1: Process maps" with a central box labeled "Annex 1: investigate critical, major systemic deviations and quality alerts". The second is a more detailed flowchart titled "Annex 2: investigate critical, major systemic deviations and quality alerts" showing a complex sequence of steps and decision points.

Figure 7: La place des cartes dans les QD - Sanofi

²¹ (Sanofi, 2017)

Les processus sont cartographié suivant une méthodologie de cartographie appelée: One eMap.

One eMap est à la fois un moyen de cartographier nos SOP et aussi un site intranet sur lequel on navigue à travers les différentes cartes.

La méthode de cartographie One eMap s'appuie une base appelée MEGA dotée d'un outil de modélisation.

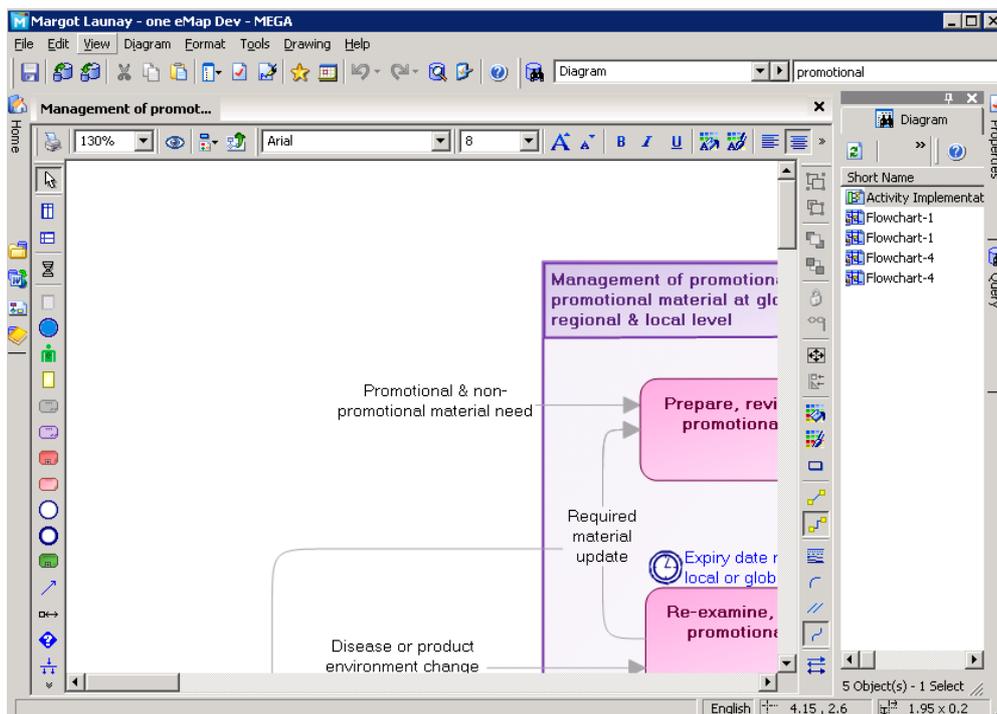


Figure 8: Capture d'écran de l'outil de modélisation MEGA

La base MEGA permet de faciliter la modélisation de façon à créer des cartes homogènes avec les mêmes outils qu'importe le designer.

1. Décryptage d'une carte

Deux niveaux sont principalement utilisés dans les cartes One eMap :

- Une « upper level map » décrivant l'enchaînement des activités (cf. schéma ci-dessus)
- Une map de type « flowchart » détaillant une activité en séquence d'opérations.



Figure 9: High level Map – One eMap - Sanofi

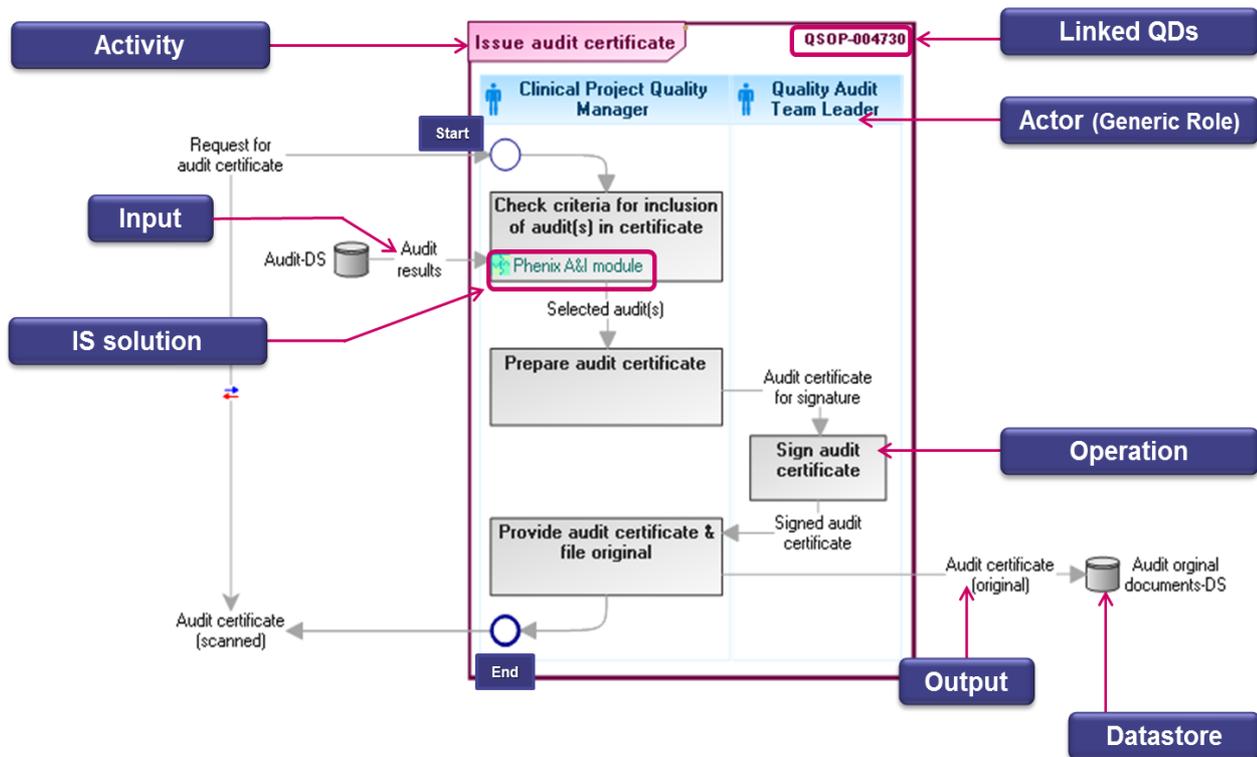


Figure 10: Activity Map - One eMap - Sanofi

Les cartes se lisent de haut en bas et de gauche à droite.

Les acteurs sont présentés en colonnes.

Une opération « start » indique le début d'un processus et l'opération « end » montre la fin. Une opération produit un livrable. Plusieurs acteurs peuvent contribuer à la production de ce livrable : sur le flowchart l'opération est positionnée sur les acteurs qui sont en colonnes. En plus de représenter le qui fait quoi, nous pouvons savoir quelles applications techniques (« IS solutions ») qui sont utilisées pour réaliser l'opération (celle-ci sont en bas à gauche des opérations). De plus des « datastores » sont utilisés pour indiquer où sont stockées les données (notamment pour assurer la traçabilité des documents).

Ce type de modélisation permet non seulement de visualiser le détail de chaque activité (flowchart) mais aussi de placer les processus et leurs activités dans le périmètre global du laboratoire et de comprendre leurs interactions.

2. Le site intranet One eMap

Le site intranet One eMap permet une navigation dynamique et transverse à travers les processus et activités du médical, de la clinique, du réglementaire et de la pharmacovigilance.

Le site est organisé de façon à suivre l'architecture documentaire permettant une vue d'ensemble. La page d'accueil donne un accès par fonction.

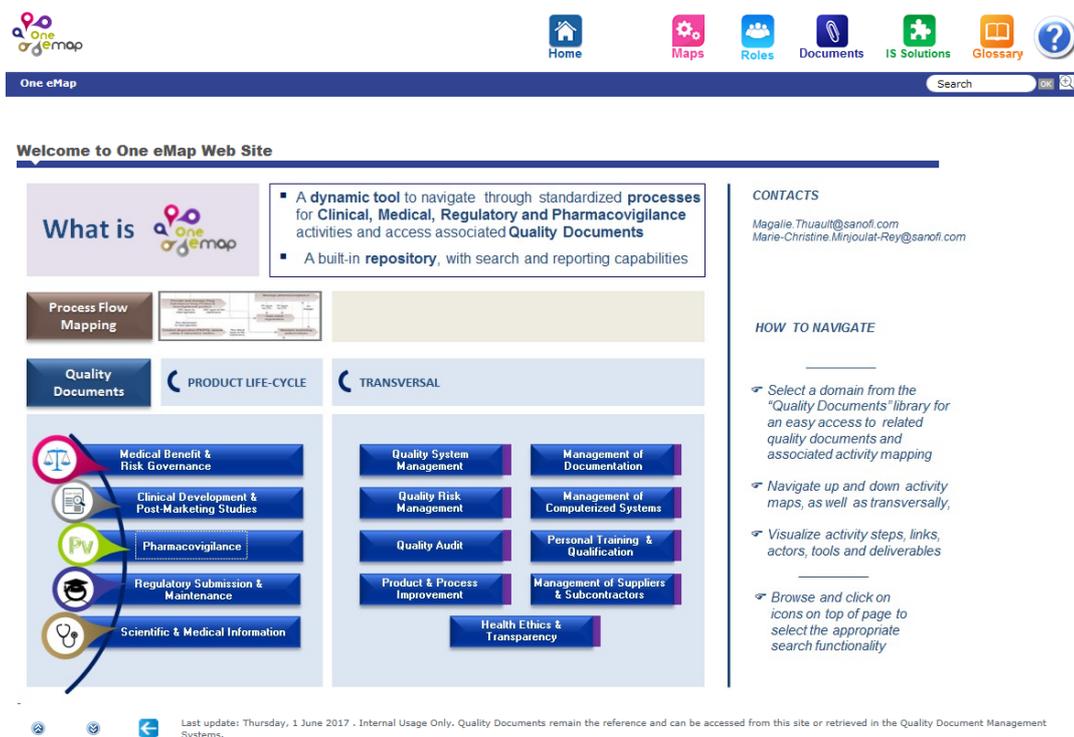


Figure 11: Capture d'écran de One eMap - Sanofi

Le site intranet One eMap demande un maintien à jour des cartes en fonction des nouvelles procédures ou procédure qui sont mise à jour et de contrôler l'activité sur le site.

Le site intranet permet une navigation dynamique au travers des cartes, montre les interfaces cross-fonctionnelles et donne une vision d'ensemble de l'architecture documentaire. En effet le site suit l'architecture de la documentation Qualité. Le site permet également l'accès immédiat aux documents QD auxquels les cartes sont associées.

En accédant à une fonction par la page d'accueil on obtient la liste des documents (OQS ou SOP) et des cartes spécifiques à cette fonction.

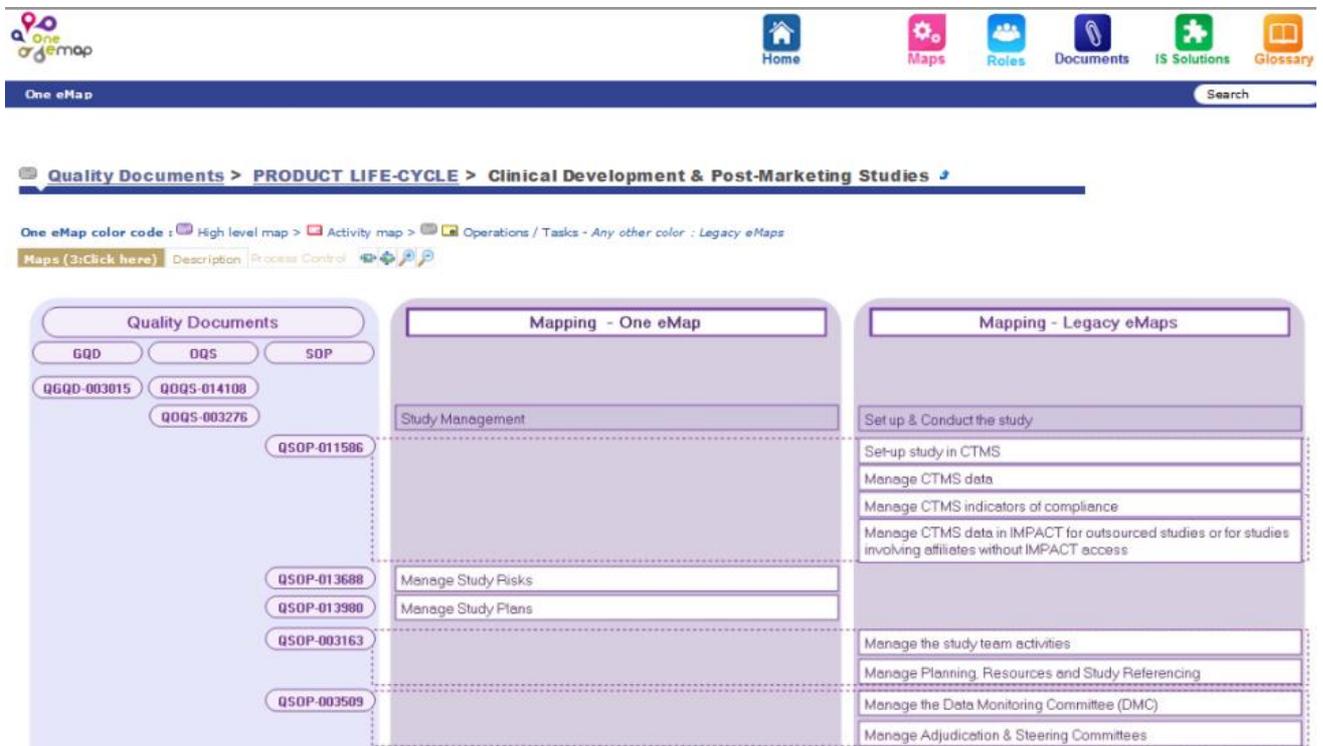


Figure 12 capture d'écran de One eMap, Page de documents Qualité - Sanofi

En plus d'une navigation par des cartes, la page d'accueil propose une liste d'index qui donnent d'autres chemins d'accès aux cartes :

- Activity
- Générique rôle
- Quality document
- IS solution

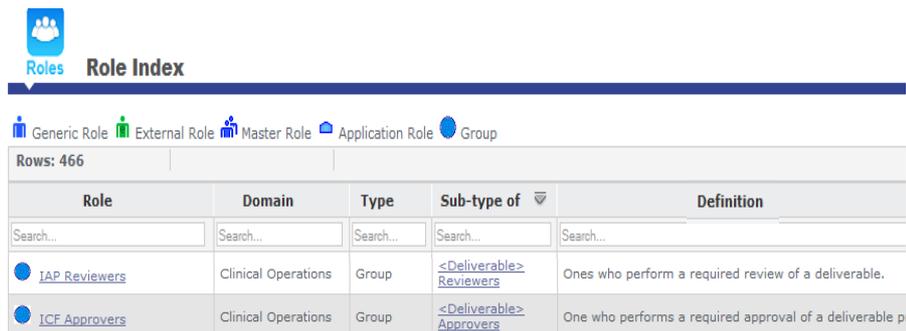
Un outil de recherche permet de lister les cartes et les activités d'un rôle générique, ainsi que les propriétés de ce rôle.

Il est possible de chercher par :

- Domain
- Type
- Sub-type
- Définition

Grâce à cette façon de naviguer dans le site One eMap une personne connaissant son rôle peut aller directement chercher tous les processus dans lesquels il est acteur.

En effet en cliquant sur un rôle, une page répertorie toutes les cartes dans lesquelles ce rôle apparaît, en plus de la définition du rôle.



Role	Domain	Type	Sub-type of	Definition
IAP Reviewers	Clinical Operations	Group	<Deliverable> Reviewers	Ones who perform a required review of a deliverable.
ICF Approvers	Clinical Operations	Group	<Deliverable> Approvers	One who performs a required approval of a deliverable pr

Figure 13: Capture d'écran de la navigation à travers les rôles - One eMap - Sanofi

3. Les étapes pour modéliser un processus

a. Un processus transverse

Ce qui est important dans la cartographie du processus est de travailler en collaboration avec les auteurs des SOP. Le travail en transverse entre fonctions et le département Qualité global est essentiel. L'équipe Qualité accompagne l'auteur d'une SOP dans la création ou la révision d'un processus.

b. Les étapes clés

La cartographie se fait en collaboration avec l'auteur de la SOP et les différents contributeurs dans les fonctions. En effet la carte est complémentaire au corps de texte de la SOP.

La création d'une carte se déroule en 4 grandes étapes :

- Définir le SCOPE (périmètre et interfaces avec les autres processus)
- Identifier les Responsabilités et livrables clés du processus
- Détailler les activités, vérifier leurs séquences, leurs entrées et leurs sorties ;
- Ajuster La carte au cours du processus de relecture afin d'assurer la cohérence avec le texte de la SOP.

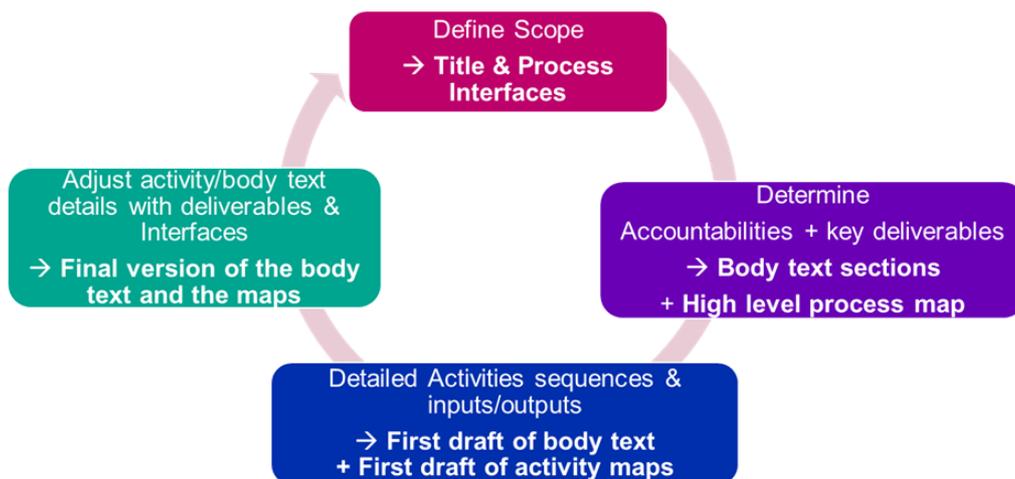


Figure 14: Schématisation de la méthode de création des cartes

a) Définir le SCOPE

La première réunion, faite avec l'auteur de la SOP, a pour objectif pour définir le SCOPE de la SOP. Généralement, le designer a accès à la SOP avec un premier texte en relecture.

Pour bien cerner la portée du document il faut commencer par lire les documents déjà existants ainsi que les documents de références : des OQS et directives. Cette étape permet de revoir et préciser le périmètre du processus et son intégration au sein des autres processus. Le titre de la SOP donne le titre de l'upper level map.

b) Identifier les Responsabilités et livrables clés du processus

Après une réunion de confirmation du Scope avec les auteurs de la SOP les activités du processus sont analysées :

- Quelles sont les cibles et livrables clés de la map : qu'elle est l'action ou le livrable qui conclut la fin de la procédure ?
- Quelles sont les séquences d'activités ? Généralement le designer arrive facilement à trouver ces actions en suivant la construction de la SOP et en regardant les titres des sections du texte.

Cette étape donne la high level map.

c) Détailler les activités

Une fois la high level map créée, il faut détailler ses activités et définir leur enchaînement par leurs livrables.

Chaque activité est décrite (flowchart) par une séquence d'opérations. Les opérations sont ensuite affectées aux acteurs impliqués dans leur réalisation.

Au niveau des acteurs :

- Le designer cherche qui est responsable de quoi : les acteurs sont déterminés avant de pouvoir cartographier la SOP. Pour savoir qui fait quoi les rôles génériques sont utilisés. La Master List, permet de déterminer quels rôles à utiliser. Si un nouveau rôle est nécessaire, il faut alors faire une demande de nouveau rôle générique.
- Un principe de robustesse de processus repose sur la responsabilité des opérations portée par un rôle et non par un groupe. En effet si un groupe réalise une opération, le groupe entier ne peut être responsable : il faut qu'un des rôles du groupe endosse la responsabilité du livrable (sinon personne ne se semble vraiment responsable de la Qualité de ce livrable). Pour aider l'auteur à identifier ce rôle une question clé est : « A qui doit-on s'adresser si l'opération n'est pas faite ? »

Au niveau des opérations détaillant les activités :

- Un bon enchaînement des opérations débute par le déclencheur « start » et finit par le livrable de fin « end ».

Afin d'avoir une procédure robuste il faut un seul et unique début et une fin principale. Un début multiple peut cacher un cadre mal défini pour la SOP. Il est possible d'avoir plusieurs fins pour une activité mais une seule fin constitue la principale qui mène à l'étape d'après.

- Pour faciliter la compréhension du flowchart, le designer se focalise sur les opérations clés : l'opération est-elle suffisamment importante pour contribuer au déroulement normal de la procédure ? Une opération clé doit avoir une valeur ajoutée et donc un livrable résultant d'un changement d'état entre le début de l'opération et sa fin (ex : Draft document —> approved document).

d) Finalisation

Une procédure s'élabore sur la base des cartes et des textes qui se lisent de façon complémentaires en se construisant à travers plusieurs versions revues entre contributeurs. Cette dernière étape de finalisation permet de vérifier l'applicabilité de la procédure, d'effectuer des ajustements sur les acteurs et les opérations, ou simplement sur la formulation.

La transversalité des procédures impose de nombreuses réunions en collaboration étroite avec l'auteur de la SOP et donc la fonction concernée.

Théoriquement les étapes devraient être bien distinctes mais en pratique elles s'entremêlent avec beaucoup de réunions internes à l'équipe cartographie et notamment avec la méthodologue experte.

Il est nécessaire de définir le cadre de la SOP et du corps du texte qui se lisent en perspective avec les cartes. La bonne complémentarité du corps du texte et de la carte repose souvent sur la base des questions suivantes :

- Cette opération est-elle est vraiment réalisée ?

- Est-elle vraiment effectuée dans le fonctionnement normal ou uniquement dans des cas exceptionnels ?
- Intervient-elle vraiment à ce moment précis ?
- etc.

La difficulté réside principalement sur la clarté et la concision de façon à ne pas perdre le lecteur de la procédure, et néanmoins détailler suffisamment pour qu'il sache quoi faire et quand.

En conclusion la notion de travail transverse représente l'élément le plus important de la cartographie.

La modélisation d'un processus nécessite une bonne communication entre les auteurs des procédures, les acteurs des processus et l'équipe de cartographie.

D. La Gestion informatique des documents Qualité

Un des moyens de simplifier la façon de gérer ses documents Qualité est la gestion informatique des documents, pour remplacer la gestion papier.

La Gestion informatique des documents permet à la fois le stockage de la documentation, un accès automatisé et la gestion du cycle de vie du document.

La Gestion informatique des documents Qualité permet²² :

- L'organisation du système documentaire en arborescence et sa standardisation à travers l'entreprise.
- La garanti de la cohérence de l'information en permettant un accès cross-entités unique.
- D'avoir des liens direct entre les différents documents liés (parents-enfants, OQS-SOP, ...)
- La réduction du temps pour communiquer sur un document : une fois le documents approuvé et effectif il est directement accessible dans l'outil.
- Un meilleur suivi du cycle de vie des documents (draft, effectif, obsolète, ...). Le système indique les documents Qualité qui ont besoin d'une revue à trois ans.
- De faciliter traçabilité de tous les documents
- De centraliser la gestion des documents
 - Les diffusions du document sont programmées simultanément sur tous les entités.
 - Il y a une limitation des erreurs de communication des documents

²² (Biol, 2013)

Chaque système de gestion documentaire est différent selon l'industrie pharmaceutique qui le met en place, néanmoins il suit une réglementation afin d'assurer la protection de l'accès à notre documentation.

Un système informatique de gestion documentaire est : “un ensemble organisé de ressources (matériel, logiciel, personnel, données, procédures), permettant d'acquérir, de traiter, de stocker, de communiquer des informations dans des organisations”²³.

Plusieurs réglementations assurent la validité et la conformité d'un système informatique en lien avec les médicaments à usage humaine tels que La loi 21 CFR part 11 de la FDA et L'annexe 11 des GMP européennes.

Plusieurs principes sont à respecter afin de valider notre système, par exemple :

- Prouver que les droits d'accès sont sécurisés et définis : les rôles sont bien définis : rédacteur, approbateurs, lecteurs... Ceci implique que la signature électronique soit sécurisée. Chaque nom d'utilisateur ainsi que son mot de passe sont uniques et non interchangeables.
- Assurer l'intégrité des documents : s'assurer que l'information présentes dans les documents enregistré soit exacts et non modifiables une fois approuvé.
- Surveillance du système avec des contrôles internes et externes
- Une traçabilité des actions faites dans le système
- Une revue périodique du système au cours de son utilisation par des audits.
- Une protection contre les dommages extérieurs ou internes, assurant la pérennité du système.²⁴²⁵

²³ (Reix, 1995)

²⁴ (FDA, 2003)

²⁵ (EMA, 2008)

IV. Mise en œuvre de la simplification

Dans une organisation complexe, pluri disciplinaire et multinationale, assurer la mise en œuvre d'initiatives transverses comme par exemple l'adhérence aux principes et méthodes de simplification repose sur l'existence de réseaux transverse et fait appel à une communication structurée. Mais cette mise en œuvre fait face à des difficultés et des limites.

A. Les Réseaux transverses

Ces réseaux sont constitués d'experts ou « techniciens » appartenant aux différentes fonctions qui collaborent, échangent, et contribuent collectivement à harmoniser les méthodes de travail afin de garantir la cohérence du système qualité documentaire. Nous pouvons citer les réseaux :

- De documents Qualité,
- De cartographie
- De rôles génériques

1. Le réseau QD

Le réseau QD est constitué par

- Un coordinateur, représentant du département Qualité Globale
- Un représentant de chaque fonction (clinique, réglementaire, pharmacovigilance, affaire médicale) impliqué.

Si la gestion des documents qualité est sous la responsabilité des départements ad hoc de chaque fonction, le département Qualité Globale veille au respect de bonnes pratiques d'écritures et de revue de documentation.

Le responsable QD du département Qualité a une vue globale sur l'ensemble des documents existants et /ou en cours d'écriture au sein de l'entreprise. Il utilise différents outils, comme par exemple la feuille de route des documents, pour assurer que les principes de gestion documentaires (par exemple la révision des documents au minimum tous les trois ans) sont bien respectés.

Cette approche transverse est d'autant plus importante que de très nombreux processus font appel à des responsabilités multiples, au sein de diverses fonctions. L'adhérence aux bonnes pratiques d'écriture précédemment décrites est essentielle et la contribution du réseau fondamentale pour en assurer la mise en œuvre.

Un exemple observé est le travail sur un document décrivant les principes de protection des données.

Suite à une modification de la réglementation les documents qualité traitant de la protection des données ont dû être revus, sous la direction du document qualité globale et en impliquant toutes les fonctions concernées dans un groupe de travail pour élaborer la procédure la plus adaptée à l'entreprise.

Dans ce groupe de travail, une analyse des documents existant (OQS, SOP, SD...) a été effectuée afin d'identifier les parties de texte à ajuster, mais aussi les redondances éventuelles entre ces documents. Cela a permis d'établir un nouveau document, et d'en éliminer d'autres répondant ainsi aux objectifs de simplification recherchés.

2. Le réseau de cartographie

Au niveau de la cartographie il existe un réseau composé à la fois de designer créant les cartes, un expert du système de modélisation et d'un représentant de l'équipe Qualité.

Le réseau One eMap a pour but :

- De centraliser les besoins méthodologiques
- De promouvoir les bonnes pratiques de formatage
- La synchronisation des cartes

Chaque équipe de designers identifie un point de contact privilégié qui représente sa fonction dans le réseau.

Le réseau de cartographie intervient à plusieurs niveaux. Il opère au cours de réunions mensuelles assurant la communication entre les « designers » et l'équipe Qualité, et lors de la maintenance mensuelle des sites web.

Les réunions mensuelles sont menées par le représentant de l'équipe Qualité qui présente les changements effectués au niveau de la cartographie au cours du dernier mois. Ces changements peuvent concerner le site intranet comme la modélisation en soit. En plus de la présentation des nouveautés, les réunions mensuelles servent à renforcer les bonnes pratiques de modélisation en présentant les difficultés rencontrées au cours du dernier mois.

Au niveau du maintien du site intranet, le réseau de cartographie agit sur la publication des cartes sur le site.

Afin d'assurer la cohérence de la documentation les cartes doivent être publiées sur le site intranet parallèlement à la mise en application du document. Le réseau de cartographie sert à la communication mensuelle des cartes à publier.

3. Réseau des Rôles génériques

Au niveau des Générique rôles un réseau existe afin de coordonner les réunions mensuelles avec les points de contacts.

Le réseau des rôles génériques est composé :

- Des points de contacts référents dans chaque fonction pour administrer les rôles génériques.
- D'un coordinateur du réseau issu du département Qualité.

Toute modification au niveau des rôles est soumise au point de contact qui l'analyse. Ce point de contact peut orienter le demandeur vers un rôle déjà existant et ensuite proposer une évolution de ce rôle ou un nouveau rôle via un formulaire dédié.

Cette fiche est remplie par le demandeur du rôle, qui la transmet alors au point de contact. Elle peut comporter plusieurs informations du type :

- S'il s'agit d'un nouveau rôle ou un ancien
- Quelle est la fonction touchée par le rôle
- Le nom et la définition proposés du rôle
- Le rationnel et le contexte derrière la demande du rôle

L'ensemble des formulaires sont envoyés au réseau des rôles génériques pour revue avant la réunion mensuelle, offrant l'opportunité d'évaluer l'impact des changements (sur la documentation, les cartes, ...) et de prendre une décision collégiale sur le devenir du rôle. Afin d'obtenir l'approbation du rôle il faut vérifier que celui-ci réponde aux critères des rôles génériques, sa définition et son périmètre doivent être cohérent, il faut avoir la possibilité d'assigner ce rôle à un groupe de personnes bien défini en vue de leur formation.

Suite à la décision prise sur les nouveaux rôles modifiés, une mise à jour de la Master List est effectuée.

La Master List mise à jour est soumise à l'approbation de tous les points clés avant d'être diffusée.

Les changements et leurs rationnels doivent aussi être tracés afin d'assurer l'historique des changements des rôles.

B. La Communication et la Gestion Documentaire

Nous décrivons deux volets de la communication : la communication sur la simplification et les efforts de simplification ainsi que sur la mise à jour des documents.

1. La communication sur les efforts de simplifications

Une communication se définit par le fait de transmettre quelque chose²⁶. La communication fait intervenir les notions d'informations à relater et de mise en relation entre personnes.

Toute mise en place d'actions demande une communication de ces actions afin d'informer les principaux intéressés. Les actions de simplification mais surtout les méthodes mise en place pour simplifier ont ainsi besoin d'être communiquées.

Il existe des règles bien connues pour une communication efficace²⁷ :

1- Définir les cibles de communication : A qui s'adresse-t-on ?

Il faut adapter son discours et sa communication à la cible recherchée, afin de faire passer un message qui sera compris et retenu par tous. Un public d'expert ne comprendra pas la même chose qu'un public plus large. Pour un public expert la communication peut être plus détaillée et plus ciblée sur un aspect en particulier. Un public novice demande une communication plus large et plus simple, concise.

2- Préparer le plan de communication

Afin de préparer un plan de communication efficace il faut définir l'objectif du message pour l'audience ainsi que le support et le moyen de communication. Celui-ci peut être un article, une annonce, une présentation Powerpoint, un exposé oral, un message électronique, une lettre d'information... tous moyens utilisés lors de la communication sur la simplification

²⁶(Larousse, 2017)

²⁷ (Frade, 2016)

3- Vérifier la cohérence des messages et la compréhension de l'audience

Pour que le message soit bien compris il faut qu'il soit claire, précis ainsi que communiqué au bon moment. Il faut s'assurer de la compréhension de l'audience.

Au niveau de la gestion documentaire il est important de communiquer sur les moyens et méthodes de simplification pour transmettre l'information nécessaire aux parties concernées.

La communication sur les efforts produits, réussites et bénéfiques de la simplification sont aussi importante. Elles permettent de renforcer le besoin de la simplification, et de montrer son intérêt. Typiquement l'utilisation d'exemples (avant / après...), la quantification des résultats ... sont exploités dans ce but.

2. La communication : la mise à jour des documents

La lettre d'information est un outil de communication utilisé pour annoncer les mises à jour des documents Qualité. Elle permet d'alerter les populations impactées de la nécessité de se reformer sur les documents concernés

La lettre d'information mensuel permet de communiquer sur les nouveaux documents, les documents obsolètes ainsi que les documents modifiés. Dans cette lettre d'information nous trouvons des références précise : le titre du document, sa nature, sa version, le détails des modifications apportées ainsi que les documents liés impactés par ses changements.

La lettre d'information est diffusée aux personnes ciblées, généralement les représentant Qualité dans chaque fonction pour qu'ils puissent eux même diffuser l'information à travers leurs départements.



Global Medical, Clinical & Country Quality Operations (MCCQ)
Quality Documentation Newsletter
Covering documents published in July 2017

Figure 15: Exemple D'entête de lettre d'information QD

C. Difficultés de mise en œuvre

1. Des processus complexes

La mise en œuvre de la simplification de la documentation Qualité est une réponse à la complexité de l'environnement externe et de l'entreprise. Mais l'évolution permanente tant de l'environnement que de l'organisation compliquent l'utilisation des méthodes de simplification.

a. Des processus dans un environnement complexe

Nous avons vu qu'un laboratoire pharmaceutique évolue, comme toute entreprise il se développe et croit. .

Grâce aux initiatives telle que ICH, les règles qualité sont en grande partie harmonisées entre les différents pays, mais malgré tout les contraintes réglementaires nationales persistent, changent suivant les pays.

Tout ceci complique la tâche d'écriture des documents Qualité et la mise en œuvre des méthodes de simplification.

Un exemple observé et parlant de cette difficulté est le travail de documentation effectué pour décrire les étapes du dépôt du dossier d'application pour les essais cliniques par les affaires réglementaires, qui est différent, entre autres, entre les Etats-Unis et l'Europe. Plus exactement si le dépôt initial du dossier est similaire, la différence apparaît pour une modification du dossier au cours de l'essai clinique.

Aux Etats-Unis il suffit de déposer uniquement les modifications au FDA (Food and Drug Administration) alors qu'en Europe il faut redéposer le dossier complet avec la modification.²⁸²⁹ Cette différence dans la procédure nécessite donc la collaboration des experts à la fois européen et américain.

Au niveau des méthodes de simplification l'exercice de cartographie s'est avéré

²⁸ (Imperial healthcare College, 2014)

²⁹ (FDA, 2017)

particulièrement complexe. Il a fallu trouver une méthode de modélisation qui permet de représenter ces différences sans pour autant compliquer la lecture de la carte inutilement.

Un autre exemple observé de la difficulté de mise en place des méthodes de simplification dû à la complexité de l'entreprise est la notion de responsabilité des acteurs qui changent en fonction du pays ou de la filiale. Selon la taille et l'organisation de la filiale, il peut exister un seul représentant pour plusieurs fonctions, qui va donc avoir plusieurs « casquettes » et assurer des rôles différents. Ceci complique la modélisation et la lecture des cartes lorsque ces rôles différents interviennent dans l'exécution d'une même action. La solution proposée a été d'instaurer une règle de modélisation simple et pragmatique : la représentation de la situation la plus courante est la situation représentée au niveau de la carte. Les spécificités sont abordées dans le corps de texte de la SOP ou dans des documents spécifiques aux organisations concernées.

b. Des processus avec une architecture complexe.

Une des difficultés rencontrées au cours de la modélisation des processus, est la complexité de l'architecture des processus.

Un des avantages de la navigation par carte sur le web est le fait de voir l'interface des différents processus mais « connecter » de façon intelligente les processus entre eux suppose de bien les synchroniser : trouver le bon déclencheur et livrable final.

Il existe également un besoin d'interface entre chacune des procédures avec les procédures connexes (de la fonction ou transversales) pour garantir la maîtrise des interfaces. Là encore un exercice difficile imposant une expertise transverse afin de garantir la cohérence finale.

Tous les exemples cités et solutions mises en œuvre pour faire face aux difficultés rencontrées au cours de la mise en place de la simplification permettent d'améliorer les méthodes mise en place. Elles ne sont pas figées dans le temps mais continueront à évoluer, dans le cadre de l'une amélioration continue des processus.

2. Difficulté des réseaux et de la transversalité de la simplification

a. Les difficultés de réseaux

Difficulté de coordination *entre* réseaux : Documents qualité, One eMap et rôles génériques.

La maîtrise des rôles génériques est critique pour assurer la pérennité du système documentaire. Le rôle générique – et son utilisation à bon escient - est au cœur des problématiques d'écriture des documents et de développement des cartographies. Il est donc important que les experts respectifs de ces domaines s'accordent pour garantir la cohérence finale

La comparaison entre les règles utilisées pour la cartographie et la liste officielle des rôles génériques a mis évidence de nombreux écarts, source potentielle d'erreurs, et dont la résolution s'est révélée chronophage. .

Cette exemple apparait comme l'un des plus concret de la difficulté à travailler efficacement transversalement entre réseaux, tout en en soulignant l'importance. Cette faille renforce le besoin d'un représentant du département Qualité Globale fortement investi à travers les différents réseaux transverses de Gestion de la documentation

Difficulté à l'intérieur d'un réseau

Une autre difficulté rencontrée au niveau des réseaux peut-être le refus de coopérer et de participer à l'effort collectif, ou tout simplement la résistance au changement de certains participants. L'effort de simplification est un effort transverse, qui s'accommode difficilement d'une asymétrie entre fonctions concernées. L'engagement du management doit impérativement être obtenu lors du lancement de telles initiatives afin de lever les barrières, et légitimer le rôle du réseau.

b. Le travail transverse : un style de management qui rencontrent des difficultés.³⁰

Comme vue précédemment il est important d'avoir un représentant de l'équipe documentation Qualité Globale pour assurer la coordination des réseaux mais aussi faciliter les relations avec et entre les fonctions.

Dans l'industrie pharmaceutique en particulierité dans les grands laboratoires organisés en équipes hiérarchiques, les employés ont souvent des taches spécifiques et uniques. Il est parfois difficile d'imposer un management transverse, qui fait appel à la définition d'objectifs communs, dont l'atteinte à l'échelon individuel souffre souvent d'un conflit de priorités.

Les plaintes les plus couramment observées sont :

- La notion du manque de temps de l'interlocuteur qui trouve le projet chronophage
- L'incompréhension des objectifs du projet
- Le manque de perception de la valeur ajoutée de leur participation au projet

Il existe des moyens de faciliter le travail transversal :

- La communication avec un partage efficace d'information

Comme vue précédemment la communication est clé pour faire aboutir tout projet.

Le partage de l'information implique aussi le fait que chaque membre apporte son expertise et contribue activement à l'échange. L'écoute entre participants est fondamentale.

L'existence de groupe de travail, et de réunion des participants permet ce partage d'information et de communication.

- Créer un objectif commun qui offre une synergie de groupe

Pour créer une synergie de groupe, il faut avoir un objectif commun. Si les membres du groupe de travail savent pour quoi ils travaillent, vers quels objectifs concrets, il y aura une

³⁰ (Groupe SEB, 2017)

meilleure implication de chaque membre. De plus un objectif commun permet au groupe de travail de comprendre la valeur ajoutée du projet et ce qui est attendu de leur participation, et du retour qu'ils en auront.

- Exploiter les réseaux transverses.

Comme vu précédemment les réseaux transverses sont une partie essentielle au travail transversal.

- Une bonne coordination d'équipe.³¹

Chaque projet transversal demande une bonne coordination d'équipe avec un "leader". Le coordinateur doit avoir un bon sens de la communication, pouvoir donner les bons objectifs à son équipe tout en étant à l'écoute des membres du projet. C'est lui qui donne la direction du projet.

³¹ (Frade, 2016)

Conclusion

Cette thèse avait pour but d'aborder la problématique de simplification de la gestion des documents qualité dans l'industrie pharmaceutique.

Nous avons premièrement démontré le besoin de simplification en rappelant les principes de gestion de la documentation qualité, et montrant les contraintes auxquelles font face les entreprises dans un environnement complexe en constante évolution.

Nous avons ensuite posé les bases d'une optimisation de la gestion documentaire (architecture documentaire, les bonnes pratiques d'écriture ...) dans le respect des normes et réglementations relative à la documentation qualité.

Puis nous avons donné des exemples de méthodes de simplification (la notion de « SOP package », les rôles génériques, la cartographie des processus, la gestion par outil informatique) et exploré leur mise en œuvre, avec les limites et difficultés rencontrées.

Malgré ces difficultés, et même si à court terme la simplification nécessite des ressources, du temps, des outils et des moyens pour sa mise en place, elle apparait comme un atout essentiel pour améliorer le management de la qualité au sein de l'entreprise.

A plus long terme la simplification facilite indéniablement la gestion de la documentation qualité, et est la garantie d'un système pérenne et stable dans le temps. C'est également la clé de l'efficacité du système documentaire en la rendant accessible, compréhensible et même attractive pour les collaborateurs de l'entreprise, et par là même améliorant la compliance et le respect des règles et procédures.

La documentation est trop souvent perçue comme une tâche, lourde, fastidieuse voire inadaptée ou "inutile". Une communication proactive sur les bénéfices attendus de la simplification, un engagement du management auprès d'experts convaincus sont essentiels pour emporter l'adhésion de tous les acteurs concernés de l'industrie pharmaceutique.

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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En aucun cas**, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

## Bibliographie

1. Biol, A. (2013). Recommandations pour la maîtrise des documents et la constitution d'un système documentaire . *Clin 2013 ; 71 (Hors série no 1) : 79-94.*
2. Bonah, C. (2007, 09 15). L'affaire du stalion et ses conséquences réglementaire, 1954-1959. *La revue du praticien Vol 57.*
3. Coeur, A. P. (2009, 09 29). Rédaction et Gestion des documents, méthodes outils et intérêts . Montpellier.
4. COSNARD, D. (2004, 01 26). *Fusion avec Aventis : Sanofi-Synthélabo se décide à passer à l'attaque.* Récupéré sur Les Echos:  
[https://www.lesechos.fr/26/01/2004/LesEchos/19080-092-ECH\\_fusion-avec-aventis---sanofi-synthelabo-se-decide-a-passer-a-l-attaque.htm](https://www.lesechos.fr/26/01/2004/LesEchos/19080-092-ECH_fusion-avec-aventis---sanofi-synthelabo-se-decide-a-passer-a-l-attaque.htm)
5. EMA. (2008). Good Manufacturing Practices Européen. *Annexe 11.*
6. FDA. (2003, 08). Guide Loi 21 CFR part 11 .
7. FDA. (2017, 04). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21- Investigational new drugs application.* Récupéré sur FDA - Food And Drug Administration:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312>
8. Frade, C. (2016, 10). Communication.
9. Groupe Plateforme technologique MASTER 2 MANAGEMETN DE LA QUALITE. (2017, 03). PROCEDURE DES PROCEDURES.
10. Groupe SEB. (2017, 01 25). *Vidéo Travailler transversalement .* Récupéré sur Youtube: <https://www.youtube.com/watch?v=RfqxYz1I-K4>
11. Haddad, S. (1997). Comprendre la Qualité : en reconnaitre sa complexité.
12. ICH. (2017). *International Conferance of Harmonization.* Récupéré sur Members Observers: <http://www.ich.org/about/members-observers.html>
13. Imperial healthcare College. (2014). *Submitting a CTA application to the MHRA.* Récupéré sur  
[https://workspace.imperial.ac.uk/clinicalresearchgovernanceoffice/Public/JRCO\\_SOP\\_008\\_CTA\\_MHRA%20Final%202012.pdf](https://workspace.imperial.ac.uk/clinicalresearchgovernanceoffice/Public/JRCO_SOP_008_CTA_MHRA%20Final%202012.pdf)
14. INSERM. (s.d.). *Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) .* Récupéré sur INSERM:  
<http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante/recherche-sur-les-personnes/aspects-reglementaires/bonnes-pratiques-cliniques-bpc>
15. ISO. (2017). *ISO 9001.* Récupéré sur Les normes ISO : <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
16. Jay, F. (2016, 12 22). How to develop a QD. Sanofi.

17. Larousse. (2017). *Définition communication*. Récupéré sur Larousse: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/communication/17561>
18. LEEM. (2011). *Les phases des essais cliniques*. Récupéré sur LEEM: <http://www.leem.org/actualite/11-01/les-essais-cliniques-comportent-3-phases>
19. LEEM. (2014). *Parcours du médicament*. Récupéré sur LEEM: <http://www.leem.org/article/parcours>
20. Normes ISO . (2017). *The ISO story*. Récupéré sur ISO : <https://www.iso.org/fr/the-iso-story.html>
21. Normes ISO 9000:2015. (2015, 09). Systèmes de management de la Qualité Principes essentiels et vocabulaire. 59.
22. Normes ISO 9001. (2015, 09). Management de la Qualité.
23. Qualité online - AMIOT Jérôme. (2004). *Historique de la Qualité*. Récupéré sur Qualité Online: <http://www.qualiteonline.com/dossier-1-historique-de-la-qualite.html>
24. Reix, R. (1995). *Systèmes d'information et management des organisations*.
25. Sanofi. (2017, 08 ). Master List Generic roles . Chilly-Mazarin.
26. Sanofi. (2017, 08). One eMap - intranet site .
27. Sanofi. (2017, 01 25). *Sanofi finalise l'acquisition de Protein Sciences* . Récupéré sur Sanofi Media room: <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-finalise-lacquisition-de-protein-sciences-%E2%80%8B/>
28. Sauvignac, M. (2016, 12 22). How to develop Quality Documents for Medical, Clinical, Regulatory and Pharmacovigilance Activities Version 1.0 .

## Résumé

**Titre :** Simplification de la gestion documentaire Qualité en industrie pharmaceutique.

Dans l'industrie pharmaceutique le Management de la Qualité est une activité essentielle pour le bon fonctionnement de l'entreprise. Un des aspects de ce Management de la Qualité est la gestion des documents Qualité.

La gestion des documents Qualité assure la mise à disposition des informations relatives au fonctionnement de l'entreprise, ainsi qu'apporter la preuve de bonne maîtrise des processus. Cette gestion documentaire peut se révéler complexe, lourde et compliquée à maîtriser. Il est donc important d'avoir une simplification de la gestion des documents.

L'objectif de cette thèse est de présenter certaines méthodes de simplification ainsi que leur mise en place et les difficultés encourues au cours de la simplification.

Les méthodes exposées au cours de cette thèse sont : la mise en place d'une écriture et revue sous forme de lot de documents, la cartographie des processus, la standardisation des rôles et responsabilités décrites dans les procédures ainsi que la gestion informatique documentaire.

La mise en place de ces méthodes demande de travailler en réseau de collaborateurs et d'assurer une bonne communication sur les méthodes de simplification.

Certaines difficultés peuvent être rencontrées, liées à l'environnement complexe entraînant des processus complexes et aux méthodes de travail transverse.

Au final, le but de la simplification est que la documentation requit de la part de la réglementation, ne soit pas vu comme une obligation mais avant tout comme un outil utile pour les collaborateurs remettant au centre des documents les procédures.

### **Mots-Clés :**

Qualité, Documentation Qualité, Gestion de la Documentation, Simplification Documentaire, Cartographie des Processus, Standardisation des Rôles, Gestion Informatique des Documents., Industrie Pharmaceutique , Site exploitant.