Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 04 octobre 2019

par

BOCQUEL Manon

Née le 31/01/1995 à Chenôve

Rencontre de l'humain et l'informatisation dans la maitrise de la qualité des données dans une unité de production pharmaceutique

JURY :	**Mme**	**Odile CHAMBIN**	**(Présidente)**
	Mme	**Anne-Laure SOURDOT**	**(Directeur)**
	Mme	**Fabienne ROBIN**	
	Mme	**Amélie VOILLEQUIN**	

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 04 octobre 2019

par

BOCQUEL Manon

Née le 31/01/1995 à Chenôve

Rencontre de l'humain et l'informatisation dans la maitrise de la qualité des données dans une unité de production pharmaceutique

JURY :	**Mme**	**Odile CHAMBIN**	**(Présidente)**
	Mme	**Anne-Laure SOURDOT**	**(Directeur)**
	Mme	**Fabienne ROBIN**	
	Mme	**Amélie VOILLEQUIN**	

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

Vice – Doyen : Mme Christine MARIE

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
GUERRIAUD Matthieu	Droit pharmaceutique
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie	Anglais

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel
CRANSAC Amélie

ATER

BARBIER Elodie	Chimie analytique
BRUGUIERE Antoine	Pharmacognosie

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Madame Odile CHAMBIN, ma présidente de jury, merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury et de m'avoir aiguillée lors de la préparation de ma thèse. Merci pour tout ce que vous nous avez enseigné durant ces études de pharmacie.

A Madame Anne-Laure SOURDOT, ma maitre d'apprentissage, Responsable Validation et Système management de la qualité. Merci pour tout ce que tu m'as appris cette année. Tu m'as vraiment bien formée, aiguillée et aidée durant cette année. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir confié des missions enrichissantes.

A Madame Fabienne ROBIN, Pharmacienne Responsable et Directrice qualité. Merci pour tout, pour m'avoir intégrée à l'équipe, pour m'avoir aiguillée sur ma thèse, pour la bienveillance, la gentillesse, la compréhension et la confiance donnée.

A Madame Amélie VOILLEQUIN, Pharmacienne et aussi ma marraine durant toutes ces années de pharmacie. Tu resteras une des plus belles personnes que j'ai pu rencontrer sur les bancs de la faculté.

A Monsieur Alain LAMBERT, Directeur de site, merci de m'avoir permis de faire un stage dans l'industrie et de découvrir à la fois la production et l'assurance qualité. Merci pour la confiance accordée sur des missions importantes durant mon stage de cinquième année et qui a confirmé le fait que j'étais dans la bonne voie.

A mes collègues du service d'Assurance qualité, Camille, Nadège, Diane, Gislaine, Laure, Léa, Emilie, Cécile et Marion merci pour les bons moments passés, les rires et l'accueil que vous m'avez fait.

A toutes les équipes des autres services de mon entreprise : production, maintenance, achat, métrologie, développement, direction, contrôle qualité, développement analytique, merci pour votre accueil et bienveillance, votre disponibilité et votre gentillesse.

A mes parents, Agnès et Patrick, merci infiniment pour l'éducation que vous m'avez apportée. Merci d'avoir été là dans les bons moments et ceux difficiles durant toutes ces années. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour avoir contribué à la réussite de mes longues études. De la PACES, avec le « milieu », jusqu'à cette sixième année. Merci de m'avoir toujours soutenue dans tous mes projets. Sans vous, rien n'aurait été possible. Merci pour votre soutien sans faille et tout votre amour. Je vous aime.

A mon grand-frère, Joffrey, ma leçon de vie, mon exemple, ma joie de vivre. Tu m'as appris beaucoup. Continue à être notre rayon de soleil, mon Jojo dragueur. Je serai toujours là pour toi. Je t'aime.

A Benjamin, mon petit-ami qui a été là durant cette année forte en émotion et qui m'a soutenue. Merci pour tout. Un bel avenir se dessine à présent pour nous deux : je t'aime.

A mes grands-parents maternels et paternels : papi Pierrot, mamie Marie, papi Jojo, mamie Jacqueline, **mes oncles et tantes :** Anne-Laure, Didier, Corinne, Sébastien, Thierry, Marianne ; **à mes cousines et cousins :** Romy, Lucas, Fabien, Clément, Julia et au reste de ma famille, pour avoir été présents durant toutes ces années.

A ma Thérèse, ma grande tante et ma troisième mamie, qui a toujours été là pour moi, et qui serait fière de voir cette thèse et sa petite pharmacienne.

A Carole, ma nounou depuis toute petite, merci à toi et ta gentillesse durant toutes ces années.

A ma filleule de pharmacie Alice, merci d'être là et je suis fière d'être ta marraine. Une belle amitié entre nous. Continue à être la belle personne que tu es.

A ma binôme de pharmacie Amélie, une de mes plus belles rencontres. Merci d'avoir été là durant ces années, ma binôme de travaux pratiques, de cours. Une belle amitié est née durant ces années et elle ne fait que commencer.

A Sibylle et Hélène, mes amies de la PACES, avec qui je forme le trio de choc. Merci pour nos rires, notre amitié et votre présence durant toutes ces années.

A mes autres supers copines de pharma, Cindy, Emma, Marie, Jessica, Mélanie, Sophie, Julie. Merci d'avoir toujours été là. Une amitié forte nous lie. Ces années n'auraient pas été si bien sans vous.

A toute l'équipe de la pharmacie VAUBAN à Saulieu : Guylaine, Marina, Laure, Julie J., Marie, Julie C., Guillaume et Nathalie, merci à tous pour l'accueil, pour la formation officinale que vous m'avez donnée, pour les rires, la bonne ambiance et les bons moments passés avec vous.

A toute l'équipe de la pharmacie ERKENS-BEURTON à Saulieu : Valérie, Clémence, Jean-Christophe, Sandrine et Laetitia, merci de m'avoir accueilli et pour la formation officinale que vous m'avez transmise.

A Éric, mon hôte de mon année d'alternance avec les cours à Châtenay-Malabry, merci pour ta gentillesse, merci de m'avoir accueillie toute l'année chez toi et d'avoir fait en sorte que ces moments à Paris, toi qui sais que j'aime la campagne et l'air pur, soient les meilleurs possibles.

A tous mes amis, de la troupe du Morvan, d'enfance, du lycée (Florine, Cécile, Clémence, Adeline), aux collègues de ma maman, merci à tous d'avoir été présents et m'avoir soutenue durant ces longues années d'études. Merci pour les rires, les bons moments.

Aux professeurs de la faculté de pharmacie de Dijon et celle de Châtenay-Malabry, pour les enseignements que vous m'avez donnés.

Aux copains de mon master, avec qui j'ai passé une superbe année.

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

SERMENT

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

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

I. Généralités sur le concept d'intégrité des données 14

A. Concept et réglementation 14

B. Les « Data Integrity » 17

1. Définition de la donnée et de la métadonnée 17

2. L'intégrité des données 18

3. L'ALCOA 18

C. Le cycle de vie des données 24

D. La gouvernance des données : le data management 27

E. La gestion des risques des données 29

F. Les failles dans la maitrise des données : causes et conséquences 30

1. Causes (13, 20, 21) 30

2. Conséquences (13, 20, 21) 32

II. Rencontre de l'humain et de l'informatisation dans la maitrise de la qualité des données dans une unité de production pharmaceutique 33

A. Généralités 33

1. La production sur un site pharmaceutique (23, 24) 33

2. Le système management de la qualité (22) 33

3. L'enquête de maturité : analyse et traitement 36

4. La mise en place d'une analyse de risque 39

B. Facteur Humain 44

1. Déviations et intégrité des données 44

2. L'apport des formations 46

a) Formation aux Bonnes Pratiques de Fabrications (10) 46

b) Formation aux règles de maitrise de l'intégrité des données (8-9) 51

3. Gestion des accès (10) 54

C. L'apport des systèmes d'informations 57
1. Les outils d'automatisation (9) 57
a) Gestion Electronique des Documents 57
b) L'outil de sérialisation 59
c) Le dossier de lot électronique 60
2. Gestion, sécurisation des outils (9, 15) 62
a) Validation des systèmes informatisés (9) 62
b) Validation de l'entrée et des données (15) 66
c) Sauvegarde, archivage, restauration des données (9,15) 66
d) Contrôle d'accès (9,15) 67
e) Audit trail (9,15) 69
f) Gestion des fournisseurs (9) 71
g) La signature électronique (9) 73
CONCLUSIONS 74
BIBLIOGRAPHIE 76
ANNEXES 79

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Réglementations pharmaceutiques.....15
Figure 2 : Recommandations pharmaceutiques.....16
Figure 3 : Réglementations et recommandations concernant l'intégrité des données.....16
Figure 4 : Définition d'une métadonnée par la recette des crêpes.....17
Figure 5 : Le concept ALCOA.....19
Figure 6 : Le concept ALCOA.....23
Figure 7 : Le cycle de vie de la donnée.....25
Figure 8 : Le triangle de la fraude.....30
Figure 9 : Résultats de la question 24 de l'enquête de maturité.....36
Figure 10 : Résultats de la question 22 de l'enquête de maturité.....37
Figure 11 : Total des sujets maitrisés.....37
Figure 12 : Sujets maitrisés par famille.....38
Figure 13 : Déviations concernant le service de production.....44
Figure 14 : Le plateau du jeu de l'oie.....48
Figure 15 : Situation en production.....49
Figure 16 : Problème et risques face à la situation.....49
Figure 17 : Préventions afin d'éviter les risques.....49
Figure 18 : Apports de la GED.....58

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Le critère ATTRIBUABLE 20
Tableau 2 : Le critère LISIBLE.....20
Tableau 3 : Le critère CONTEMPORAIN.....21
Tableau 4 : Le critère ORIGINALE 22
Tableau 5 : La gravité.....40
Tableau 6 : La détectabilité.....41
Tableau 7 : L'occurrence 41
Tableau 8 : La criticité 42
Tableau 9 : Axe comportemental de la gestion des accès 54
Tableau 10 : Axe organisationnel de la gestion des accès.....55
Tableau 11 : Axe technique de la gestion des accès 56

LISTE DES ABREVIATIONS

AQ/ QA	Assurance Qualité
ARI	Analyse de Risque
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CAPA	Actions correctives et Actions correctives
CC	Change Control
Data Integrity	Intégrités des données
DQ	Déviation Qualité
EBR	Electronic Batch Record
EMA	European Medicines Agency
ERP	Enterprise Ressource Planning
FDA	Food and Drug Administration
GAMP	Good Automated Manufacturing Pratrice
GED	Gestion Electronique de Document
GDP	Good distribution practices
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for pharmaceuticals for human use
ISO	International Organization for Standardization
ISPE	International Society for pharmaceutical Engineering
MBR	Master Batch Record
MHRA	Medicines and healthcare products Regulatory agency
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation
SMQ	Système de Management de la Qualité
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION

Tout au long du cycle de vie du médicament, la protection du patient reste la priorité pour les industries de santé. En effet, les produits de santé doivent répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le risque « zéro » n'existant pas, l'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament ainsi que sa sécurité et porter atteinte à la santé publique.

Face à de tels enjeux, les entreprises se dotent d'un système de management de l'intégrité des données conformément aux bonnes pratiques de fabrication. En effet, de nombreux risques, et des failles sont présents dans la maitrise de l'intégrité des données. La qualité de la maitrise des données dans l'industrie pharmaceutique n'est pas un sujet nouveau mais il est en ce moment d'actualité et est devenu une notion importante dans le monde pharmaceutique.

L'informatisation s'est développée à grande vitesse, pour des questions de gains de temps, de productivité, de main d'œuvre, de fiabilité, de diminution de l'utilisation de documents papiers, de fraudes. L'accroissement constant de cette nouvelle technologie n'a cessé de repousser les limites de l'automatisation des processus industriels. L'humain et l'informatisation sont au cœur de l'industrie pharmaceutique à l'heure actuelle. L'informatique transforme le quotidien des industries et l'aspect humain est bousculé et doit être adapté.

Pour les établissements pharmaceutiques se pose la question de la maitrise de l'informatisation des données. L'intégrité des données à travers le facteur humain et l'informatisation sont-ils compatibles ? Quel est le meilleur moyen pour maitriser l'intégrité des données ? L'humain seul ? Uniquement l'informatisation ? Ou l'association des deux ?

Afin de répondre à ces problématiques, cette thèse présentera la gestion de l'intégrité des données. Enfin, la présentation d'un cas pratique concernant la rencontre de l'humain et l'informatisation au sein d'une unité de production pharmaceutique sera abordé.

I. Généralités sur le concept d'intégrité des données

A. Concept et réglementation

« L'intégrité des données fait référence à la fiabilité et à la crédibilité des données durant leur cycle de vie. Elle peut être représentative soit de l'état des données (valides ou non) ou bien du processus visant à garantir et préserver la validité ainsi que l'exactitude des données. » (15)

Depuis plusieurs années, l'intégrité des données fait partie des exigences réglementaires dans le monde pharmaceutique. De nombreuses dérives qui concernent le management de la donnée ont été observées ces dernières années conduisant ainsi à des écarts majeurs lors des inspections par les autorités compétentes. C'est pourquoi les agences ont mis en place des guides afin de rappeler les exigences concernant les données et les critères auxquelles celles-ci doivent répondre. (29)

Ces réglementations et guides possèdent des spécificités par rapport à l'intégrité des données et sont bénéfiques (1-2) :

- Au niveau des BPF, le Chapitre 4 - 2019, évoque le fait que des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents.
- Dans la guidance de la FDA : Data integrity and Compliance with cGMP Guidance for Industry – 2016, le rôle de l'intégrité des données est clarifié, le concept ALCOA, un des piliers de l'intégrité des données est fortement décrit et l'annexe 11, explique précisément le concept du cycle de vie de la donnée dans sa totalité. (12)
- Au niveau également des cGMP, le 21 CFR Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures est très important et explique très bien les notions d'enregistrements et signatures électroniques. (25)
- Le PIC/S Draft 3 Guidance – Good practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP environments (PI 041-1) – 2018 : définit les influences organisationnelles sur la gestion de l'intégrité des données, les considérations relatives pour les systèmes papiers et informatiques.

Mais également le système de gouvernance des données et les actions réglementaires pour répondre aux constatations d'intégrité des données. C'est une base pour les inspections GMP avec le PIC/S Pharmaceutical Inspectorate Convention Scheme Good Practices for Computerised Systems in Regulated « GxP » Environment (PI 011-3) - 2007. (11)

- GMP GxP Data integrity guidance and definitions Version 1 - 2018, texte de la MHRA : est un guide qui définit les termes couramment utilisés dans le cadre de l'intégrité des données et fournit des exemples détaillés. Il reprend les attentes qui concernent l'intégrité des données établies suites aux développements requis réglementaires que l'on peut tirer de ce document sont : avoir confiance dans la qualité et l'intégrité des données générées et être capable de reconstruire les activités.
- GMP/GDP Inspectors Working Group Data Integrity Frequently Asked Questions, texte de l'EMA - 2016, décrit également les notions ALCOA au niveau européen. Il s'applique à la fois au papier et à l'électronique. Il traite l'évaluation des risques pour l'intégrité des données dans la collection, le traitement et le stockage des données. Mais également la mesure de gestion des risques aux différentes étapes du cycle de vie de la donnée. Aussi la conception et le contrôle des systèmes de documentation électroniques et papier.
- "Guidance on Good Data and Record Management Practices" – 2016 du WHO : World Health Organization : a pour objectif de protéger la santé des patients. Il consolide les principes normatifs en un document et donne des illustrations détaillées sur leur mise en œuvre. Les définitions de l'intégrité des données sont développées avec l'ajout des principes ALCOA, la gestion des risques et les bonnes pratiques documentaires.

Pour résumé les différentes réglementations tournant autour de l'intégrité des données voici trois schémas sur l'historique des réglementations et recommandations pharmaceutiques et des textes publiés concernant l'intégrité des données (32) :

Figure 1 : Réglementations pharmaceutiques

Depuis les années soixante, les réglementations pharmaceutiques comme les BPF ou GMP évoluent pour garantir la fabrication de médicaments fiables et sécurisés.

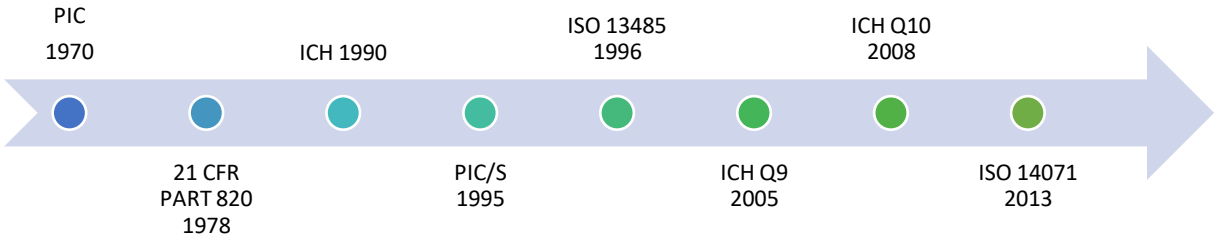

Figure 2 : Recommandations pharmaceutiques

A ces réglementations, s'ajoutent depuis 1970, des recommandations pharmaceutiques permettant de garantir la sécurité du patient tels que le PIC, les normes ISO, les ICH.

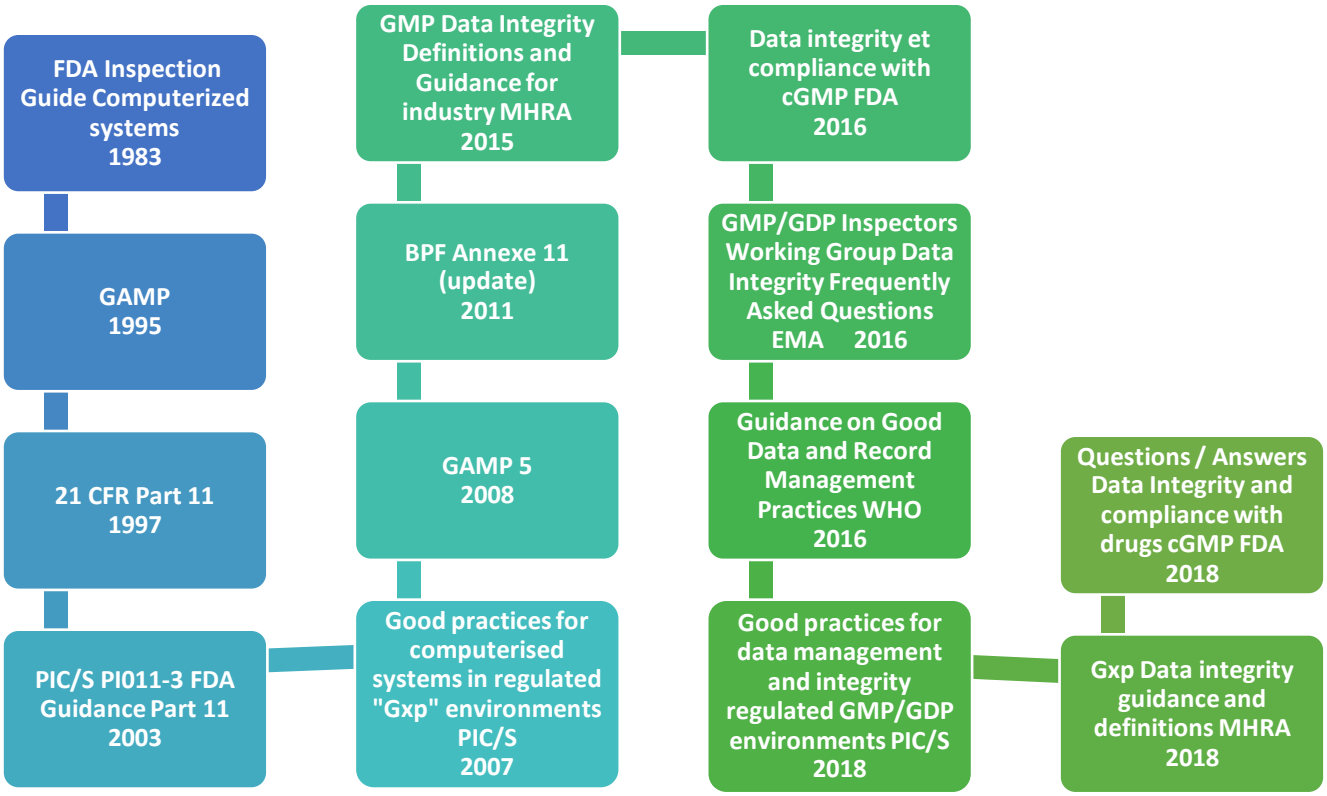

Figure 3 : Réglementations et recommandations concernant l'intégrité des données

Même si les recommandations et réglementations pharmaceutiques évoluent depuis de nombreuses années, nous pouvons observer sur la *Figure 3* que l'intégrité des données est un concept récent avec l'apparition des textes publiés par les autorités et instances de santé entre 2016 et 2018.

B. Les « Data Integrity »

1. Définition de la donnée et de la métadonnée

« Une donnée est ce qui est connu et qui sert de point de départ à un raisonnement ayant pour objet la détermination d'une solution à un problème en relation avec cette donnée. Cela peut être une description élémentaire d'une réalité, le résultat d'une comparaison entre deux évènements du même ordre soit en d'autres termes une observation ou une mesure » d'après le Collège de France. (30)

Cela correspond aux données, enregistrements et documentations conservés dans leur format d'origine ou comme copie certifiée. Mais aussi aux valeurs et informations générées par la transcription, le traitement, le calcul à partir de données brutes. Ceci inclut à la fois les entrées manuelles comme celles imprimées par un système électronique ou un ordinateur. Elles sont relatives à la préparation, à la fabrication, au conditionnement, contrôle de tout article, matière ou produit. Les données incluent également toute documentation d'une activité ou les résultats liés qui supportent les opérations. Les données incluent des enregistrements écrits et des documents (en version papier ou en version électronique). (26-28)

Les métadonnées sont les informations liées à une donnée, qui apportent un élément de contexte. L'intégrité de ces métadonnées doit être assurée. Ce sont toutes les informations nécessaires à la compréhension, l'interprétation, le calcul d'une donnée. C'est ce qui lui donne un sens. Par exemple la date et l'heure de réalisation d'une activité. (14)

Sans métadonnée, la donnée n'a pas de signification.

Prenons un exemple : la recette des crêpes. Combien faut-il peser d'huile pour obtenir une crêpe parfaite ?

50 **mg** ?

50 **g** ?

50 **kg** ?

Figure 4 : Définition d'une métadonnée par la recette des crêpes

Sans l'unité, la donnée « 50 » n'a pas de sens. Dans l'industrie pharmaceutique, l'importance c'est l'unité. (8)

2. L’intégrité des données

Ce concept est fondamental dans la gestion du système qualité pharmaceutique : « L'intégrité des données est la précision et la cohérence des données stockées, indiquées par l'absence de toute modification des données entre deux mises à jour d'un enregistrement. L'intégrité des données est imposée au sein d'un système dès son stade de conception par l'utilisation de règles et de procédures standard, et est maintenue grâce aux routines de vérification et de validation des erreurs » d’après la Food and Drug Administration (FDA). (18)

L’intégrité de données est l’un des principes de base des BPF. La mise en place de mesures garantissant que les données critiques restent complètes, exactes et cohérentes tout le long de leur cycle de vie est le moyen de maitrise de l’intégrité des données. Ces mesures s’appliquent aux données électroniques et papier ainsi qu’à leurs métadonnées. Un défaut de maitrise de l’intégrité de donnée se traduit par une faille dans le système global de la qualité.

Cette notion concerne toute personne qui travaille (9) :

- Dans un environnement BPF,
- Génère et utilise ou gère des données BPF et
- Met en place, utilise ou gère des systèmes en lien avec des données BPF.

3. L’ALCOA

L’acronyme ALCOA existe depuis les années 1990 et est utilisé par les industries pharmaceutiques comme cadre afin d’assurer l’intégrité des données. Les autorités considèrent que ce concept est totalement couvert lorsque les données respectent les exigences ALCOA (c’est-à-dire : Attributable, Legible, Contemporaneous, Original et Accurate). Ces exigences sont les critères d’évaluation de l’intégrité des données. Cet acronyme résume les caractéristiques qui démontrent que les évènements subis par les données ont été correctement documentés et que celles-ci peuvent être utilisées pour supporter une décision. ALCOA se rapporte aussi bien aux données papiers, aux sources électroniques mais également aux enregistrements qui contiennent les données.

La notion de ALCOA+ peut également être utilisée en impliquant les termes supplémentaires suivants : Complete, Consistent, Enduring et Available.

L'intégrité des données est ainsi un requis essentiel du système qualité pharmaceutique, avec comme but principale que les exigences ALCOA soient respectées pour toutes les activités régies par les GMP ou BPF.

Les fabricants, distributeurs ou exploitants doivent donc être en mesure de détecter les failles, dans l'organisation ou les systèmes, qui peuvent mener à une altération des données, et entrainer une décision erronée. Ces détections prennent en compte les altérations volontaires mais aussi involontaires des données, et s'appliquent aussi bien aux supports électroniques et papiers.

Les autorités n'imposent pas de format. Ainsi, le papier ou l'électronique ou les deux sous forme hybride, peuvent être utilisés.

Cependant, les évolutions technologiques permettent de se diriger de plus en plus vers le format électronique. En effet les systèmes informatisés permettent maintenant de gérer plus facilement de grandes quantités de données.
De plus, la demande croissante d'analyse des données force également le passage à l'électronique. (26, 28)

Ainsi le terme ALCOA se décompose et se définit de la façon suivante :

Figure 5 : Le concept ALCOA

Attribuable (3, 13) : Les actions réalisées sur des données sont tracées en lien avec la personne qui a réalisé ces actions et leurs chronologies. Ainsi, le créateur de la donnée est sans équivoque identifiable comme ayant généré cette donnée. Une donnée attribuable est donc considérée comme une donnée traçable à un individu unique. On se pose alors la question du QUI ?

Tableau 1 : Le critère ATTRIBUABLE

Enregistrement papier	Enregistrement électronique
• Initiales uniques • Signature manuscrite • Date et heure si demandé	• Log in, identifiant utilisateur unique permettant de lier sans ambiguïté les actions à l'utilisateur • Signature électronique liée à l'enregistrement de façon permanente • Piste d'audit permettant de tracer les actions avec identifiant, date, heure sans occulter les informations précédentes

Lisible (3, 13) : Les données sont enregistrées de façon non ambiguë et lisible par l'homme et permettent une reconstruction claire de l'enchainement des étapes à tout moment durant la période de conservation. Ainsi une donnée lisible est donc une donnée facile à lire, permanente et dont les modifications sont traçables. On se pose la question du QUOI ?

Tableau *2 : Le critère LISIBLE*

Enregistrement papier	Enregistrement électronique
• Pas de crayon • Encre indélébile et permanente • Pas de correction avec un liquide opaque • Pas de gribouillage qui masque la donnée initiale • Modifications en barrant avec une simple ligne et avec initiales, date et justification	• Forcer les sauvegardes au moment des activités et avant de passer à l'étape suivante • Piste d'audit permettant de tracer les actions et les modifications chronologiquement avec identifiant. • Date, heure sans occulter les informations précédentes

Enregistrement papier	Enregistrement électronique
• Utilisation de cahiers reliés et paginés pour détecter les pages manquantes • Gérer la distribution des formulaires vides avec un numéro séquentiel afin de détecter les formulaires manquants et les recréations de données • Archivage des enregistrements par une personne indépendante dans un local sécurisé	• Accès limités aux seules personnes autorisées • Administrateur indépendant des utilisateurs • Pas d'écrasement de données • Pas de suppression • Pas de masquage avec des outils d'annotation de données (correcteurs électroniques) • Sauvegarde/ Restauration et archivage

Contemporaine (3, 13) : Les données sont enregistrées au moment de leur observation ou peu de temps après. Ainsi, une donnée contemporaine est donc une donnée enregistrée en temps réel au moment où les activités surviennent. On se pose la question du QUAND ?

Tableau 3 : Le critère CONTEMPORAIN

Enregistrement papier	Enregistrement électronique
• Procédure, formation, audit interne pour garantir que le personnel enregistre les données en « temps réel » dans les documents officiels (dossier de lot) • Pas de remplissage des enregistrements avant les activités • Enregistrer la date (avec l'heure et applicable à l'activité) • Documents officiels disponibles afin d'éviter l'enregistrement rétrospectif ou sur feuille volante • Pas d'antidatage	• Les enregistrements sont sauvegardés immédiatement après la saisie de la donnée • Bloquer l'accès à la date et l'heure des systèmes • Synchroniser la date et l'heure sur une source de temps certifiée • Disponibilité du système au moment des opérations

Originale (3, 13) : Les données de référence sont représentées par le premier enregistrement d'une donnée BPF : donnée source ou une copie certifiée d'une donnée BPF originale requise pour reconstruire entièrement la conduite de l'activité. Ainsi une donnée originale correspond à la première capture de la donnée et est dans le même format dans lequel elle a été générée ou dans une copie certifiée qui conserve le contenu et la signification de la donnée. On se pose de la question : DONNEE BRUTE ou COPIE CERTIFIEE ?

Tableau 4 : Le critère ORIGINALE

Enregistrement papier	Enregistrement électronique
• Les fiches de travail originales doivent être revues selon une procédure formelle • Signature de la revue des données • Approbation des données • Revue des métadonnées pertinentes • Procédure formelle décrivant les actions à entreprendre si des erreurs et oublis sont détectés lors des revues • Rétention des données originales dans des zones de stockages sécurisées • Procédure pour copies certifiées : photocopier, PDF, comparaison à l'originale et tamponnée « copie certifiée »	• Procédure, formation, audit interne pour garantir que le personnel revoit et approuve les données • Les fichiers électroniques originaux doivent être revus (avec métadonnées) selon une procédure formelle • Signature de la revue des données • Revue des modifications (piste d'audit) • Procédure formelle décrivant les actions à entreprendre si des erreurs et oublis sont détectés lors des revues • Copies certifiées : copie de sauvegarde électronique des fichiers sources sécurisée : comparer au jeu de données original pour être certain que toutes les métadonnées sont dans le jeu de données copiées.

Précise ou Exacte (3, 13) : Les données BPF sont enregistrées, calculées, analysées et reportées correctement afin d'être vraies, complètes et fiables. Ainsi, une donnée exacte est donc une donnée vraie et qui reflète l'activité ou la mesure réalisée. On se pose la question : VALIDE ?

Ce point est réalisé au travers de systèmes de management qualité tels que :

- Qualification et maintenance des équipements
- Etalonnage des instruments de mesure
- Validation des systèmes et interfaces
- Validation des procédés et méthodes
- Audits qualités et inspections
- Pratiques de revue des données
- Gestions des déviations et CAPA
- Investigations des résultats hors spécifications
- Investigations des hors tendance

S'ajoute à ceci le « + » :

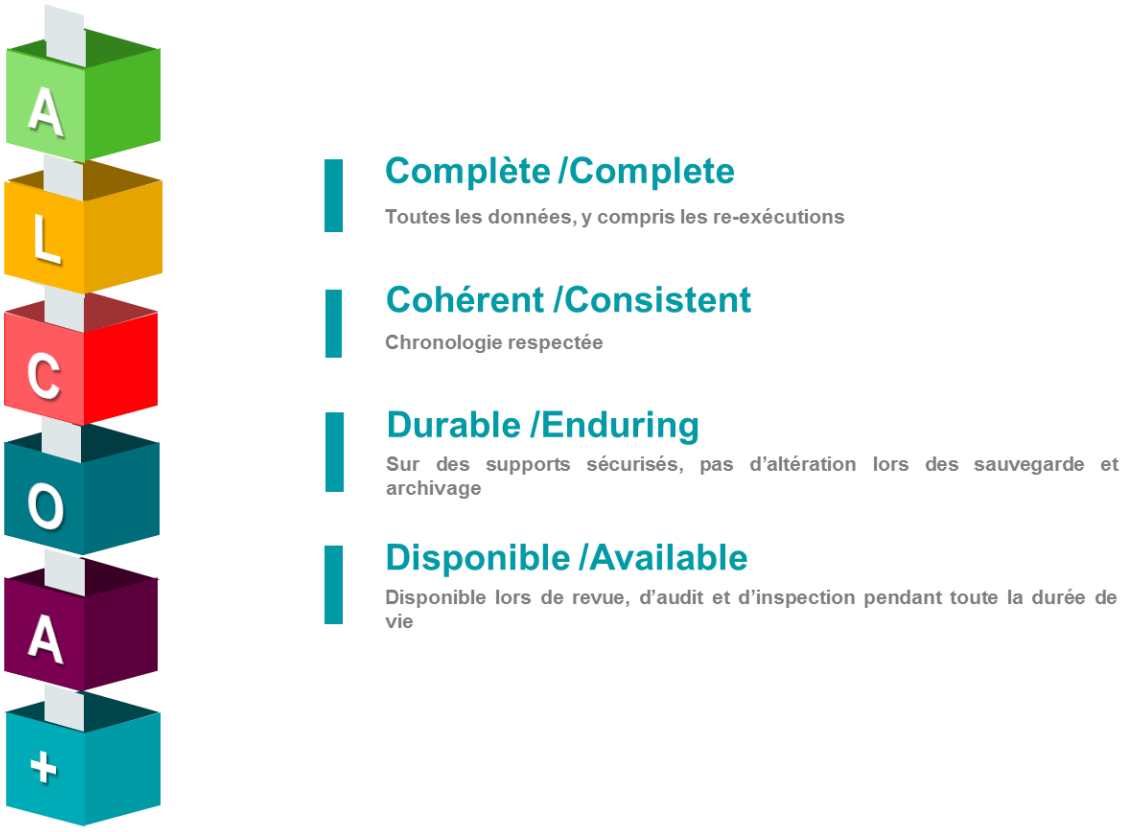

Figure 6 : Le concept ALCOA

Complétude (3, 13) : Les données BPF sont conservées intégralement sans omission, rejet ou suppression. Ainsi, une donnée complète comprend donc les informations et événements comme les répétitions ou ré analyses effectuées sur un échantillon. Et un enregistrement complet de données générées électroniquement inclus les métadonnées significatives.

Cohérence (3, 13) : La dénomination, l'unité de mesure et les valeurs limites des données sont définies et appliquées de façon consistante durant leur manipulation afin d'éviter toute confusion.

Confiance/ Durable (3, 13) : Les données BPF sont dénuées de pratiques non éthiques (falsification, manipulation intentionnelle) mais également d'erreurs causées par l'incapacité, la négligence ou des procédures inappropriées.

Disponible (3) : Les données doivent être accessibles aux personnes autorisées.

C. Le cycle de vie des données

Le « Data Life cycle » ou « Cycle de vie des données » correspond à l'ensemble des phases du processus par lequel les données sont enregistrées, traitées, revues, rapportées, conservées, récupérées et soumises à des revues. Son étendue commence depuis la génération ou bien l'acquisition d'une ou d'un ensemble de données, et finit par leur destruction ou effacement.

L'intégrité des données doit être garantie tout au long de leur cycle de vie. Pour cela chaque étape du cycle de vie de chaque donnée ou enregistrement critique est identifiée, maîtrisée et comprise, de façon à être en mesure de détecter toute modification ou altération. La revue du cycle de vie de la donnée permet ainsi de comprendre toutes les manipulations que subissent les données et de remonter jusqu'aux données brutes. (14)

Le concept de cycle de vie, permet de comprendre qu'il est nécessaire de garantir l'intégrité d'une donnée utilisée afin de prendre une décision concernant la santé du patient ou la qualité du produit. Il permet de démontrer également que les transformations successives de la donnée n'en altèrent pas la valeur et que la donnée originale est toujours accessible si nécessaire. (4, 16)

Ainsi toutes les phases dans la vie d'une donnée de sa génération initiale à son enregistrement en passant par son utilisation, archivage, retraitement et destruction font partie du cycle de vie schématisé ci-dessous :

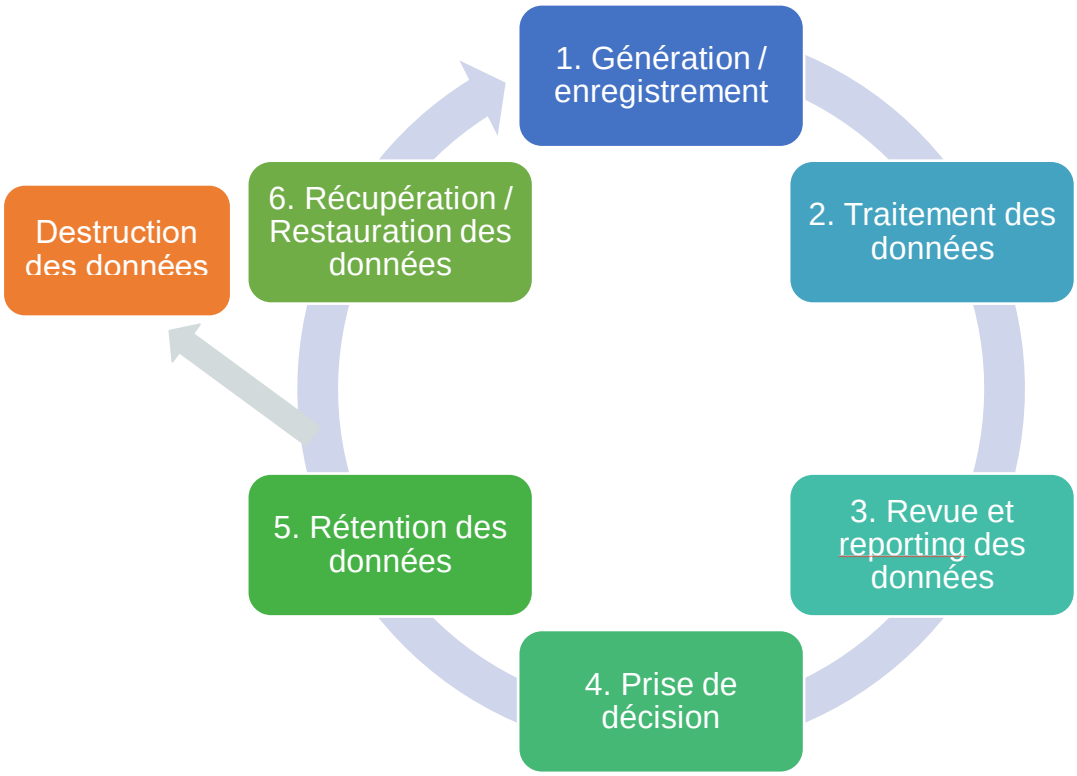

Figure 7 : Le cycle de vie de la donnée

D'après le GAMP (19), chacune des phases du cycle de vie ci-dessus signifie :

Génération/enregistrement :

La capture ou l'enregistrement de données doit garantir que les données d'une précision, d'une complétude, d'un contenu et d'une signification appropriées sont collectées et conservées pour l'usage auquel elles sont destinées.

Traitement :

Les données sont traitées pour obtenir et présenter des informations dans le format requis. Le traitement doit avoir lieu conformément aux processus définis et vérifiés et aux procédures approuvées.

Revue et reporting des données et prise de décision :

Les données sont utilisées pour une prise de décision éclairée. L'examen des données, les rapports et l'utilisation doivent être effectués conformément aux processus définis et vérifiés et aux procédures approuvées.

L'examen des données et la création de rapports concernent généralement les documents de type enregistrement / rapport. Les révisions par une deuxième personne sont à axer sur l'ensemble du processus, de la création des données au calcul des résultats à déclarer. Ces examens peuvent dépasser les frontières du système et inclure les enregistrements externes associés, ainsi que la vérification des calculs utilisés. Les procédures de communication des données doivent contenir l'ensemble complet des données, définir les procédures de traitement des données et garantir la cohérence et l'intégrité des résultats.

Rétention et récupération / restauration des données :

Les données doivent être conservées de manière sécurisée. Les données doivent être facilement disponibles pendant la période de conservation définie conformément aux processus définis et vérifiés et aux procédures approuvées. Les durées de conservation varient en fonction du type d'enregistrement et de la réglementation applicable. Certains enregistrements, tels que les enregistrements de validation et de qualification, doivent être conservés pendant toute la durée de vie du système ou du processus.

Destruction des données :

La phase de destruction des données implique de s'assurer que les données correctes d'origine sont éliminées après la période de conservation requise, conformément à un processus défini et à des procédures approuvées. Les données ne doivent être conservées au-delà de sa période de conservation que s'il existe des exigences légales.

D. La gouvernance des données : le data management

La « Data Governance » est la réponse nécessaire à l'intégrité des données. Elle s'applique aussi bien aux données papier, qu'aux données électroniques.

Cette notion correspond à l'ensemble des règles, des contrôles, des outils et des responsabilités qui permettent de garantir l'intégrité de la donnée pendant tout son cycle de vie.

La définition de la gouvernance des données d'après la MHRA est : « Les dispositions garantissant que les données, quel que soit le format dans lequel elles sont générées, sont enregistrées, traitées, conservées et utilisées pour assurer la conservation de l'enregistrement tout au long du cycle de vie des données. » (26)

L'intégrité des données passe par une gouvernance qui agit sur le comportement des collaborateurs vis-à-vis des problématiques d'intégrité des données, qui les accompagne de moyens organisationnels et techniques et qui éveille à une prise de conscience globale vis-à-vis des risques encourus.

Ainsi pour préserver l'intégrité des données, il faut agir aux trois niveaux de la gouvernance (5, 14, 16, 17, 20, 21) :

Gouvernance opérationnelle / comportementale / humaine :

- Culture d'entreprise, de la qualité : comprendre l'importance du sujet par l'ensemble des personnes concernées ;
- Transparence ;
- Engagement de la direction ;
- Formation à la détection des problèmes d'intégrité des données, pour les nouveaux arrivants, et de façon périodique ;
- Conscience professionnelle en particulier par rapport à la falsification et ses conséquences ;
- Rôles et responsabilités : prévention par le management ;
- Eviter les non-conformités : reporting et traitement des anomalies ;
- Renforcer l'application des procédures ;
- Eviter les distractions visuelles et auditives ;

- Mettre en place des aides afin d'éviter au maximum les erreurs de manipulations des données ;
- Réduire les interventions manuelles ;
- Minimiser les erreurs d'exécution.

Gouvernance Technique :

- Conception des bâtiments et des systèmes ;
- Protection des données : stockage et enregistrements sécurisés ;
- Sauvegarde et archivage : procédures, sécurisation ;
- Gestion des accès : physique et électronique ;
- Validation :
    - Inclure des tests vérifiant l'intégrité des données lors des validations,
    - Vérifier les contrôles mis en place pour assurer l'intégrité des données,
    - Impressions, rapports générés afin de garantir que les bonnes pratiques de gouvernance des données mises en place et que les risques liés à l'intégrité des données sont gérés durant le cycle de vie de la donnée
- Transfert de données : effectuer des doubles contrôles, des restaurations,

Gouvernance Organisationnelle :

- Respect des bonnes pratiques documentaires ;
- Mise en place d'audits, inspections : prévoir des audits des systèmes et installations, des audits qualité interne, … ;
- Vérifications en routine : vérification des données quotidiennes pour vérifier les contrôles existants ;
- Revues périodiques des données et audits-trails ;
- Formation du personnel : sur le principe d'intégrité des données ;
- Mise en place de manuel, directives, procédures de revue des données, archivage, transfert, récupération, de modes opératoires, de formulaires, de protocoles, de plans, de rapports, d'enregistrements ;
- Mise en place d'une gestion des risques ;
- Respect de la conformité des systèmes informatisés ;
- Remontée des défauts d'intégrité des données ;
- Surveillance des fournisseurs : contrat, agrément, certification ;

- Sensibilisation par rapport aux exigences réglementaires ;
- Inclusion de l'utilisateur : par exemple dans les activités de validations pour identifier les données critiques et mesures à mettre en place pendant le cycle de vie des données.

E. La gestion des risques des données

D'après le GAMP : « Toute approche de gestion des risques vise à identifier les risques potentiels concernant la sécurité des patients, la qualité du produit et l'intégrité des données, puis à mettre en place des contrôles pour pouvoir réduire, éliminer ou atténuer ces risques ou pour augmenter la détection. » (19)

Cette notion est reflétée dans les principes de gestion de la qualité qui sont définis dans l'ICH Q9 où les deux principes fondamentaux de la gestion des risques pour la qualité sont :

- L'évaluation du risque pour la qualité doit être fondée sur des connaissances scientifiques et, en définitive, être liée à la protection du patient
- Le niveau d'effort, de formalité et de documentation du processus de gestion des risques qualité doit être adapté au niveau de risque.

La gouvernance des données suit cette approche basée sur le risque pour identifier les données critiques et les risques d'altérations associés. (17)

La gestion des risques sera développée dans cette thèse avec l'étude d'une unité de production où la mise en place d'une analyse de risque sur l'intégrité des données a été effectuée.

F. Les failles dans la maitrise des données : causes et conséquences

1. Causes (13, 20, 21)

L'intégrité des données est un concept compliqué à gérer et de nombreuses causes notamment humaines ou matérielles peuvent lui porter atteinte.

Les menaces les plus courantes susceptibles d'altérer l'intégrité ou de perdre des données peuvent être d'origine humaine ou informatique.

Causes humaines :

D'après les statistiques, 80 % des erreurs dans l'industrie pharmaceutique sont d'origine humaine. Cela fait de l'erreur humaine le principal facteur de défaillance.

Il peut s'agir ;

- D'erreurs involontaires lors d'un transfert
- De fraude
- D'ignorance nécessitant une sensibilisation et des formations
- De négligences avec un besoin des contrôles organisationnels et techniques
- De formations inadéquates

Pour développer la notion de « fraude » qui peut être une cause d'erreur humaine, il faut étudier le « triangle de la fraude » présent ci-dessous :

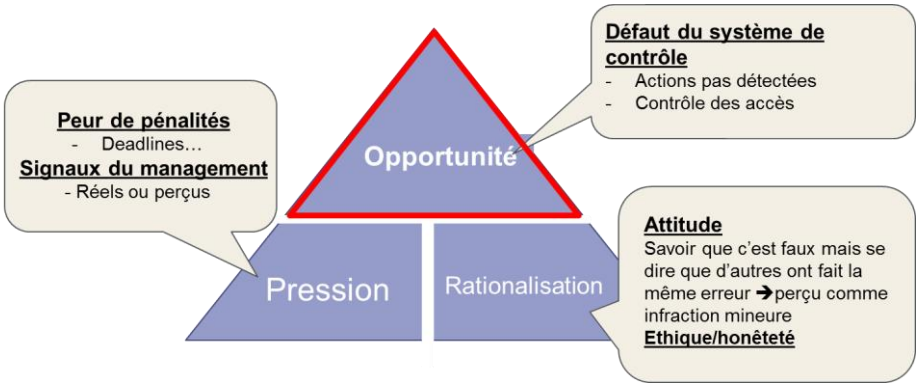

Figure 8 : Le triangle de la fraude

Pour comprendre ce triangle, il faut expliquer ses trois notions qui sont :

- **La pression** : Les hommes avec la peur des pénalités avec le non-respect des deadlines mais aussi avec le management exercé sur eux peuvent altérer accidentellement ou non l'intégrité des données.
- **L'opportunité** : En effet, des défauts dans les systèmes de contrôles avec des actions non détectées et un mauvais contrôle des accès peuvent être des facteurs favorisant l'envie de fraude.
- **La rationalisation** : Notamment avec l'attitude, par exemple nous savons que ce que nous faisons est erroné mais nous le faisons quand même car les autres font la même erreur.

En parallèle, l'évolution de l'industrie pharmaceutique conduit significativement à amplifier les sources d'erreurs humaines :

- Les contrôles à réaliser en cours de production se multiplient
- Les procédures se complexifient et évoluent régulièrement
- La flexibilité impose au personnel des changements de poste fréquents
- Le travail de nuit ou de week-end laissent les équipes sans services supports
- Les objectifs de productivité soumettent les équipes à une forte pression
- L'emploi d'intérimaires ayant moins d'expérience est devenu très fréquents

Encore à l'heure actuelle, malgré l'apport important des systèmes informatisés, de nombreux contrôles restent à l'appréciation des opérateurs (contrôles visuels en cours de production, prélèvement du laboratoire, lecture d'indicateurs, pesées, …).

Les principales solutions évoquées à l'heure actuelle pour lutter contre les risques d'erreurs humaines se limitent à la sensibilisation et à la formation du personnel. Cette approche est coûteuse et peu concluante puisque l'humain reste néanmoins faillible par nature : « *Errare humanum est* ».

Causes informatiques :

L'apport de l'informatique limite l'apparition d'erreurs humaines. Cependant les systèmes informatisés peuvent aussi être une source d'altération, notamment avec des :

- Erreurs de configuration et de sécurité
- Programmes malveillants, menaces internes et cyberattaques
- Matériels infectés
- Défauts de conceptions des systèmes/locaux
- Défauts d'utilisation
- Défauts de maintenance.

2. Conséquences (13, 20, 21)

Toutes ces causes possibles d'erreurs, qu'elles soient humaines ou informatiques conduisent à l'altération de l'intégrité des données. Ces causes peuvent aboutir à des conséquences pouvant être plus ou moins grave.

Tout d'abord les données peuvent être modifiées, détournées, détruites ou encore volées. Ceci peut avoir des conséquences très graves au niveau de l'entreprise, notamment en termes de confidentialité, de confiance, de sécurité, de qualité.

Des pertes peuvent être observées notamment :

- **Une perte de confidentialité** : si les données sont détournées ou volées à cause d'erreurs humaines ou informatiques.
- **Une perte de confiance** : concernant la qualité, sécurité du médicament par le client, les patients.
- **Une perte de sécurité** : des données, des médicaments, des processus de fabrication, …

La qualité du médicament peut être également diminuée si les erreurs s'accumulent au cours de sa fabrication.

Face à toutes ces causes et conséquences, il est important de maîtriser l'intégrité des données au mieux, afin d'éviter au maximum toutes ces erreurs. C'est pourquoi pour illustrer toutes ces notions, nous allons étudier maintenant un cas pratique dans une unité de production.

II. Rencontre de l’humain et de l’informatisation dans la maitrise de la qualité des données dans une unité de production pharmaceutique

A. Généralités

1. La production sur un site pharmaceutique (23, 24)

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire.

La production correspond à l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes, internationales strictes et garantit le respect de l’hygiène, de l’environnement et de la sécurité.

Tous les établissements fabriquant et commercialisant des produits pharmaceutiques doivent se soumettre aux BPF. Ces règles sont destinées à assurer la qualité des médicaments. Elles concernent les locaux, le matériel de fabrication et les conditions de fabrication à tous les stades.

2. Le système management de la qualité (22)

Un « Système de management de la qualité (SMQ) » ou en anglais : « Quality Management System » est l'ensemble des activités par lesquelles l’organisme définit, met en œuvre et revoit sa politique et ses objectifs qualité conformément à sa stratégie. Il est indispensable pour permettre le bon fonctionnement d’une unité de production pharmaceutique.

Le SMQ d'un organisme est constitué de processus corrélés et interactifs utilisant des ressources pour atteindre les résultats visés et fournir de la valeur (produit ou service).

Le SMQ est nécessaire à la maitrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation, qui génère l'amélioration continue de ses résultats et de ses performances.

Il est décrit dans le premier paragraphe des BPF et dans l'ICH Q10 et regroupe tous les documents et processus concernant la gestion de la qualité :

- Les certifications et autorisations d'ouvertures,
- Les normes,
- Les règlementations,
- Les référentiels qualité,
- Et la documentation interne du manuel qualité aux enregistrements qualités.

Les composantes de ce système sont :

Manuel qualité :

C'est l'élément central du système de management de la qualité et il doit contenir la description du système qualité pharmaceutique.

La tendance actuellement est d'aller vers un document véritablement plus opérationnel.

En quelques pages les points essentiels sont décrits :

- La politique Qualité
- Le champ d'application du système qualité
- L'identification des procédés pharmaceutiques, les liens et interdépendances
- Les indicateurs qualité pour chaque procédé.

Il devient alors un outil de communication et est le reflet "visuel" de la politique qualité.

Charte ou politique qualité :

Une charte ou politique qualité est un texte court et simple qui résume les engagements pris par une entreprise.

Audit qualité

L'audit qualité est une évaluation de l'entreprise. Il permet de vérifier si les objectifs de qualité sont atteints et donne lieu à une certification ou bien une normalisation.

Revue de direction qualité :

Ce document permet :

- La revue annuelle de suivi des indicateurs qualité de chaque processus décrit dans le manuel qualité.
- La mise en place et le suivi d'un plan d'action pour améliorer le SMQ et les indicateurs.

Le plan directeur de validation ou Validation Master Plan :

Il s'agit d'un guide expliquant la démarche générale de validation d'une entreprise destinée aux responsables et acteurs des opérations de qualification et validation.

Le plan directeur de validation peut être considéré comme un référentiel qualité d'autant plus qu'il doit être approuvé par la direction.

L'élaboration d'un tel document se justifie par de nombreux avantage. Tout d'abord, il aide au respect des coûts et délais grâce à la représentation de l'ensemble de toutes les validations à réaliser. Ensuite, il énonce les responsabilités de chacun permettant aux personnes impliquées de connaître leurs missions. Enfin, c'est un document utile lors d'audits et inspections car il est reconnu pour fournir une vision claire de la stratégie de validation et de son organisation mises en place par une entreprise.

Les procédures :

Selon les BPF en vigueur - chapitre 4 : documentation : « Les procédures donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations (…) comme le nettoyage, l'habillage, les contrôles de l'environnement, l'échantillonnage, l'analyse, l'utilisation de l'équipement ». Et selon l'ISO 9001 en vigueur : « C'est la manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus. »

Une procédure décrit les principes d'un processus ou d'une activité, l'organisation, les responsabilités associées. Elle définit si besoin, les interactions avec les autres processus ou les interfaces avec les autres services. Elle s'applique souvent à plusieurs services ou départements et décrivent toutes les grandes notions de l'industrie pharmaceutique afin de respecter l'intégrité des données.

3. L'enquête de maturité : analyse et traitement

Afin d'évaluer les connaissances sur le concept d'intégrité des données, une enquête de maturité au sein de l'unité de production a été mise en place dans un premier temps.

Contexte :

L'enquête de maturité s'est déroulée durant le mois de septembre 2018, elle a été envoyée au personnel encadrant, au service informatique et au service qualité.
47 questions ont été posées et 17 personnes ont répondus à cette enquête.

Analyse de l'enquête :

- Les questions ont été regroupées en "famille" et ces familles ont été évaluées.
- Les familles sont : Documentation/Enregistrement, Formation, Signature, Horodatage, Audit trail, Archivage/Stockage, Traitement.
- Pour chaque famille, les réponses aux questions ont été analysées et classées en deux catégories : sujet maitrisé et sujet non maitrisé.
  Indicateur sujet maîtrisé : Le quota de mauvaises réponses est inférieur ou égal à 25% du total de réponse.

Afin d'illustrer la méthode d'analyse, prenons des exemples concernant la famille des horodatages :

Exemple sujet maîtrisé :

Question 24 : Est-ce qu'un utilisateur peut changer un horodatage appliqué à un enregistrement ?

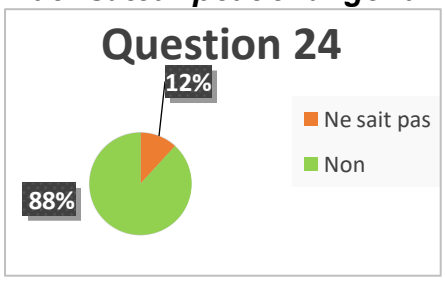

Figure 9 : Résultats de la question 24 de l'enquête de maturité

A cette question 88 % des personnes ont répondus correctement à la question. Et les autres ne savaient pas quoi répondre à la question.

Quota de mauvaises réponses = 12 %

≤ 25% → Le sujet est donc maitrisé.

Exemple sujet non maîtrisé :

Question 22 : Est-ce que les systèmes génèrent automatiquement un horodatage quand les données sont saisies ?

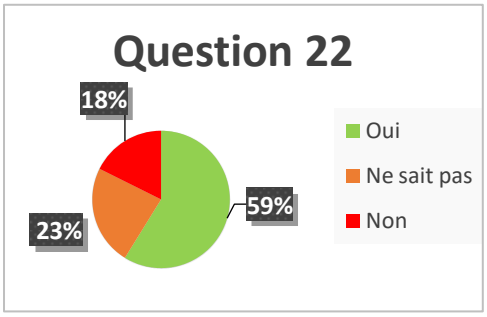

Figure 10 : Résultats de la question 22 de l'enquête de maturité

Pour cette question, les réponses ont été plus hétérogènes : 59 % des personnes ont répondues correctement, 23 % ne savaient pas quoi répondre et 18 % des personnes interrogées ont mal répondus à la question.

Quota de mauvaises réponses = 41 %

> 25% → Le sujet est non maitrisé.

Résultats pour l'ensemble de l'enquête :

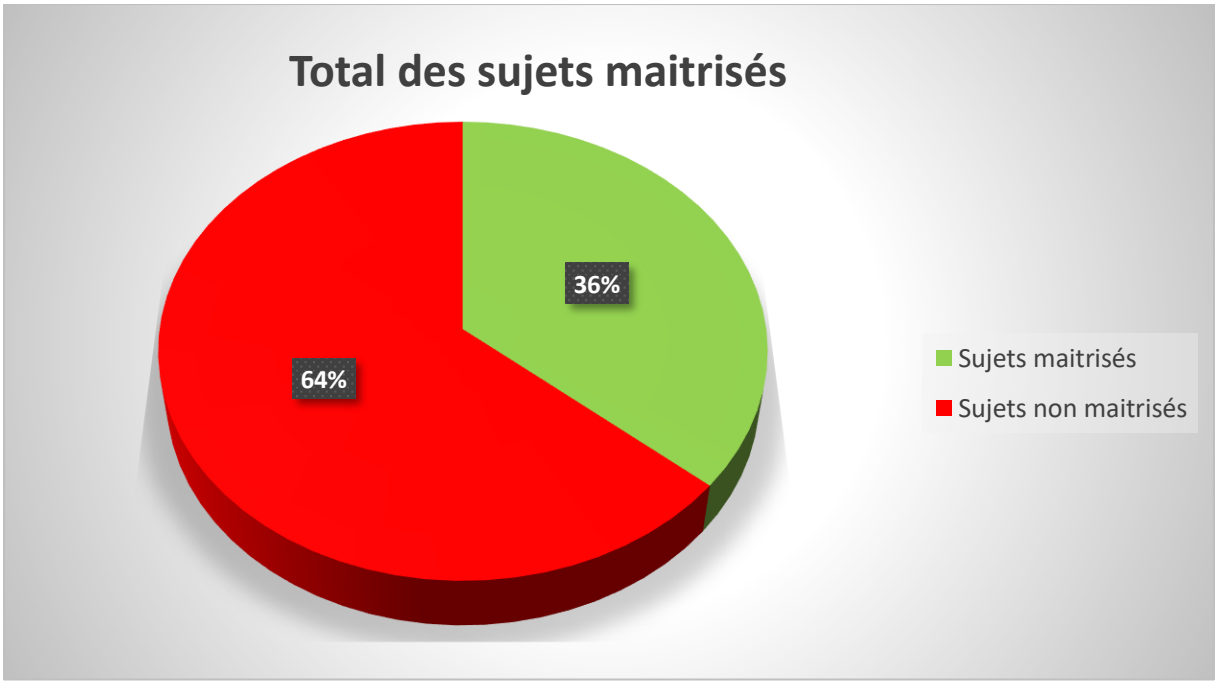

Figure 11 : Total des sujets maitrisés

Comme le montre la *Figure 11* ci-dessus, au total pour 64% des questions, le quota de mauvaises réponses a été dépassé.

Pour cibler où, se trouvent les points forts ou faibles, étudions chaque famille avec la figure suivante :

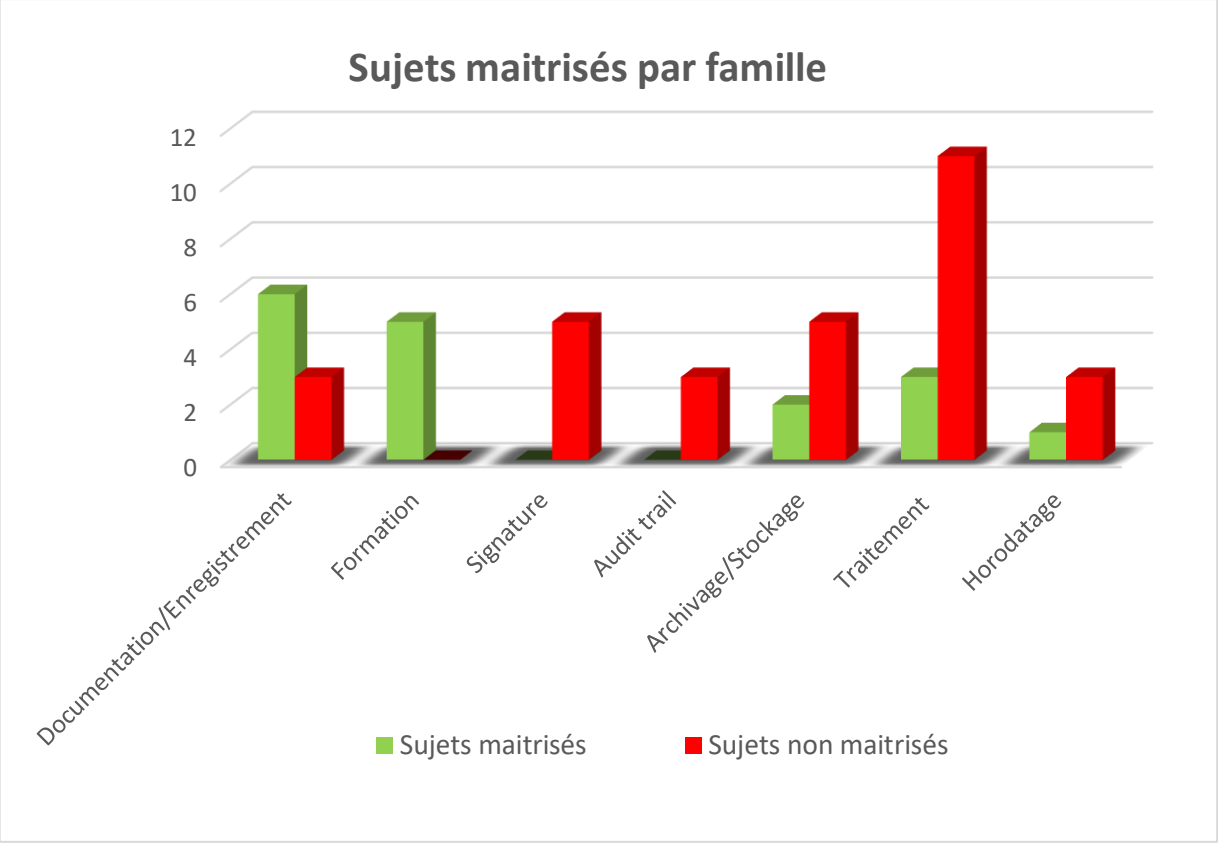

Figure 12 : Sujets maitrisés par famille

Ainsi concernant la répartition par famille, il est possible d'observer sur le diagramme que pour les familles signature, audit trail pour la totalité des questions, le sujet n'est pas maitrisé. Pour les familles archivage/stockage, traitement et horodatage pour une majorité significative, les questions ne sont pas maitrisées. Cependant en positif, la famille des formations a eu 100 % de questions maitrisées et celle documentation/enregistrement le quota de mauvaises réponses n'a pas été dépassé pour plus de la majorité des questions.

Le pourcentage de sujets non maitrisés est largement supérieur au pourcentage de sujets maitrisés (64 % vs 36 %). Il y a donc besoin de mettre des outils en place pour améliorer les connaissances du personnel de l'entreprise sur le sujet de l'intégrité des données, notamment pour certaines familles non maitrisées.

Mise en place des moyens de mesure

Une analyse de cette enquête de maturité a été faite pour identifier les moyens de mesures à mettre en place. Dans un tableau, pour chaque question, les informations suivantes ont été récapitulées : numéro de la question, intitulé de la question, famille de la question, pourcentages des réponses : « oui, non ou je ne sais pas », sujet maitrisé ou non, analyse des commentaires, description des moyens de maitrise à mettre en place ou non.

Ainsi, pour reprendre les exemples précédents :

- Pour la question 24, le sujet est maitrisé et aucun moyen de maitrise n'est mis en place.
- Pour la question 22, le sujet n'est pas maitrisé, ainsi des mesures doivent être prises. Notamment par exemple, faire la liste des systèmes défaillants en termes d'horodatage.

Conclusion

Cette enquête a permis de détecter un manque significatif de connaissance sur le sujet et pour pallier à ce problème et éviter au maximum les risques de ce sujet, des dispositions sont à mettre en place. Des formations sur l'intégrité des données sont à mettre en place dans les services de l'entreprise les plus à risque par rapport à ce concept notamment le service de production et le laboratoire. En parallèle, une analyse de risque sur l'intégrité des données a été réalisée afin de cibler plus précisément pour chaque service et chaque processus, les activités à risque.

4. La mise en place d'une analyse de risque

Une Analyse de Risque (ARI) a été mise en place en parallèle de l'enquête de maturité afin d'identifier les données critiques. Ce document a pour objet de décrire les risques de chaque processus de l'entreprise étudiée intervenant dans l'intégrité des données ainsi que les mesures appropriées afin d'atténuer ces risques. L'analyse s'étend à tous les services de l'entreprise pharmaceutique étudiée.

L'analyse de risque a été effectuée de la manière suivante :

Identification :

Dans un premier temps, pour chaque étape du cycle de vie de la donnée pour chaque processus, les risques potentiels associés sont identifiés et décrits. Les risques papiers et électroniques sont décrits séparément pour chaque étape.

Puis le scénario de risque pouvant entrainer un impact potentiel sur les fonctionnalités, sur les données ou sur les sources de données est évalué.

Analyse et évaluation des risques :

Avec ces éléments, les informations suivantes ont été évaluées :

- La gravité du risque (S) : estimation de la gravité en fonction des caractéristiques présentes suivantes :

Tableau 5 : La gravité

Valeur	Définition	Sécurité du patient	Réglementaire
1	Pas d'impact sur la qualité	Effets sans impact sur la santé	Effets avec aucunes non-conformités
4	Impact indirect sur la qualité **Mineur**	Les effets sont détectables par l'utilisateur et quand le produit fabriqué est difficile à utiliser et ne requière pas une intervention médicale.	Effets pouvant entraîner des observations mineures ou une non-conformité réglementaire
16	Impact direct mais réversible sur la qualité **Majeur**	Effets qui peuvent avoir des effets sur la santé du patient (exemple : problème de santé réversible)	Effets pouvant entraîner des observations critiques ou des rappels de lots
64	Impact direct mais irréversible sur la qualité **Critique**	Effets qui peuvent produire des effets sérieux et irréversibles ou bien encore la mort du patient	Effets pouvant entraîner un arrêt de l'autorisation de mise sur le marché par une autorité

- La détectabilité (D) : estimation de la probabilité de déconnexion d'une éventuelle contamination croisée, le cas échéant.

Les niveaux suivants ont été établis :

Tableau 6 : La détectabilité

Valeur	Pourcentage de quantification	Définition	Fréquence dans la quantification
1	>95 %	Systématiquement détectable	Contrôle 100 % automatique
2	Entre 20 % et 95 %	Détection modérée	Contrôle statistique
4	<20 %	Faible détection	Contrôle 100 % manuel
16	<1 %	Indétectable	Pas de contrôle

- L'occurrence : la probabilité (P) de la défaillance est déterminée en fonction des contrôles attendus mesurés.

Sur cette base les catégories suivantes sont établies :

Tableau 7 : L'occurrence

Valeur	Pourcentage de quantification	Définition	Fréquence
1	0,01%	Peu probable : jamais arrivé dans l'entreprise	Une fois tous les dix ans
2	0,10 %	Rare : cela est déjà arrivé dans l'entreprise	Une fois par an
4	1 %	Probable : est déjà arrivé dans l'entreprise	Une fois par mois
16	10 %	Fréquent : Plusieurs incidents se sont produits plusieurs fois dans l'entreprise	Une fois par semaine

- Enfin, en multipliant les critères précédant la criticité du risque a pu être établie :

Tableau 8 : La criticité

		Détectabilité (D)			
		1	2	4	16
Sévérité x Probabilité	1024	1024	2048	4096	16384
	256	256	512	1024	4096
	64	64	128	512	2048
	32	32	64	128	512
	16	16	32	64	256
	8	8	16	32	128
	4	4	8	16	64
	2	2	4	8	32
	1	1	2	4	16

Trois classes de risques sont ainsi détectées :

- Risque mineur : score de 1 à 32 (en vert dans le tableau)
- Risque majeur : score de 64 à 256 (en orange dans le tableau)
- Risque critique : score de 512 à 16384 (en rouge dans le tableau)

Mesures, contrôles du risque :

Des mesures et moyens de maitrises ont pu être définis afin de maitriser et réduire les risques inacceptables.

Exemples d'un service de l'unité de production :

Pour prendre des exemples de l'application de l'analyse de risque dans un service de production nous faisons le lien avec l'enquête de maturité. Un extrait de l'analyse de risque avec les exemples choisis est disponible en *Annexe 4*.

Exemples des risques 08 et 09 :

L'exemple de l'enquête de maturité ciblait l'horodatage, au niveau de l'analyse de risque ce thème est détecté via les risques 08 et 09.

Ces deux risques sont liés à l'étape de création/enregistrement du cycle de vie de la donnée et le critère Contemporain du concept ALCOA+.

Pour le **risque n°08**, concernant l'antidatage et les enregistrements différés de données **électroniques**, une des potentielles causes peut être une mauvaise synchronisation de l'ordinateur.

Par rapport aux notions expliquées précédemment :

- La gravité est majeure mais réversible sur la qualité avec un score de 16.
- La détectabilité est modérée et donc obtient un score de 2.
- L'occurrence est rare avec un score de 2.
- Ainsi la criticité obtient un **score de 64 → Risque Majeur.**

Les moyens définis et mis en place sont une synchronisation de la date et de l'heure sur celle du serveur et non en local.

Pour **le risque n°09** concernant l'antidatage de **documents papiers**, la cause potentielle la plus probable est l'erreur humaine. La criticité est ressortie à 128.

Par rapport aux notions expliquées précédemment :

- La gravité est majeure mais réversible sur la qualité avec un score de 16.
- La détectabilité est modérée et donc obtient un score de 2.
- L'occurrence est probable avec un score de 4.
- Ainsi la criticité obtient un **score de 128 → Risque Majeur.**

Les moyens mis en place pour pallier à ce risque sont :

- Des formations BPF et Data Integrity du service de production
- L'informatisation des données enregistrées par le personnel
- Une transparence de l'environnement de travail
- Une remonté des problèmes facilitée
- Une conscience professionnelle faite.

Conclusion de l'analyse de risque :

Cette analyse a permis de soulever des risques aboutissant à d'autres moyens de maitrise que ceux trouvés dans l'enquête de maturité. Suite à l'évaluation de ces deux outils, des solutions ont été ou sont en cours de mise en place par les différents services et seront suivies dans les mois à venir.

B. Facteur Humain

Après avoir étudié les généralités au sein de l'unité de production et évalué les risques potentiels concernant l'intégrité des données à l'aide de l'enquête de maturité et l'analyse de risque, étudions le facteur humain au sein de l'entreprise.

1. Déviations et intégrité des données

L'intégrité des données peut être compromise par une erreur humaine ou pire encore, par des actes malveillants. Les déviations peuvent être involontaire ou non.

Analyse statistique :

Sur l'année 2018 au sein de l'entreprise étudiée, 59 % des déviations qualité (DQ) globale concernaient le service de production.

Les déviations qualités ont été triées par 5M c'est-à-dire par les cinq causes de dysfonctionnements qui sont :

- Main d'œuvre (formation, expérience, compétences, …)
- Matériel (machines, outils, équipements, …)
- Méthode (instructions, procédures, modes opératoires, …)
- Matière (matières premières, fournitures, pièces, …)
- Milieu (environnement de travail, climat, température, …).

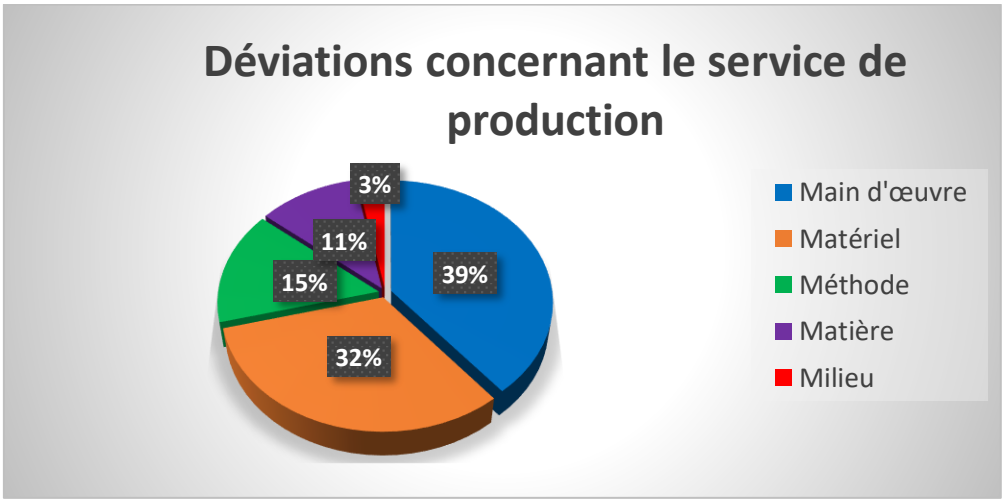

Figure 13 : Déviations concernant le service de production

D'après la *Figure 13*, nous pouvons observer que 39 % des DQ concernent la main d'œuvre donc l'humain, 32 % concernent le matériel de production et 15 % les méthodes utilisées.

La matière, le milieu sont des causes de déviations moins importantes avec des scores de 11 % et 3 %.

Ces résultats montrent que l'humain est une source très importante d'erreur au vu des scores importants concernant la main d'œuvre et les méthodes que l'humain utilise en production.

Pour prendre quelques exemples, les déviations qui ont marquées l'entreprise au niveau de l'intégrité des données dans le service de production ont été :

Exemple 1 :

- Déviation : mauvaises impressions de mentions sur le conditionnement secondaire.
- Cause : main d'œuvre avec une mauvaise recette de production sélectionnée par les opérateurs.
- Criticité : mineure car un retraitement complet du lot a été effectué.
- Plan d'action : mise en place d'un logiciel de sérialisation.

Exemple 2 :

- Déviation : utilisation d'une mauvaise version du formulaire de nettoyage chariot. Bon formulaire réédité et complété.
- Cause : main d'œuvre et mauvaise version du document disponible.
- Criticité : mineure.
- Plan d'action : mise en place de formation et d'un logiciel de gestion électronique de documents permettant d'avoir une seule version disponible en électronique. Plus de source d'erreur de version.

Exemple 3 :

- Déviation : vide de ligne et nettoyage non complété par des opérateurs sur un dossier de lot.
- Cause : main d'œuvre.
- Criticité : mineure.
- Plan d'action : mise en place d'un dossier de lot électronique permettant un blocage dans le logiciel et l'apparition d'un message d'erreur si une action n'est pas réalisée. Réduction des oublis.

Toutes ses déviations d'origine humaine sur l'intégrité des données, pourraient être évitées. Des formations et des outils ont été mis en place pour éviter ces erreurs et ces risques. C'est ce que nous allons voir dans la suite de cette thèse.

2. L'apport des formations

a) Formation aux Bonnes Pratiques de Fabrications (10)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) correspondent à « Un des éléments de l'assurance qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » d'après l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les 5 valeurs fondamentales sont :

- Sécurité du patient
- Identité des produits
- Force/dosage du produit
- Pureté des produits
- Qualité des produits

Une formation appropriée est établie et maintenue pour décrire les pratiques en matière de procédures, documentation, tenue des dossiers, compatibles avec la présente procédure.

La formation BPF est une base pour le respect de l'intégrité des données par toute une entreprise.

Cette formation est dispensée à l'ensemble du personnel :

- À l'initial lors du processus d'intégration ;
- Sur une base périodique lors de la formation annuelle BPF ;
- En cas :
    - De non-conformité répétitive (CAPA) ;
    - D'absence prolongée (supérieure à un an).

Pourquoi cette formation ?

- Chaque personne doit être formée à son poste travail.
- Une formation sur les bonnes pratiques de fabrication est indispensable.
- D'où l'importance de la renouveler tous les ans
- Connaître son travail = être bien formé !
- Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à tous quel que soit le poste ou la zone de travail.

Une étude a été faite toujours dans la même entreprise. Ceci a permis d'évaluer les formations BPF, l'appréciation ainsi que la compréhension par les participants.

Ces formations sont à renouveler annuellement et sont indispensables dans l'industrie pharmaceutique pour garantir la bonne connaissance des bonnes pratiques de fabrication à l'ensemble des services et du personnel.

C'est un élément essentiel de formation continue de l'employé pour garantir que ces connaissances sont bien à jour.

Le projet de la formation ludique :

Chaque année, des formations aux Bonnes Pratiques de Fabrication sont à effectuer. Le personnel n'est pas seulement formé lors de son arrivée dans l'entreprise mais également annuellement pour une formation continue optimale. Ces formations peuvent être faites par une entreprise extérieure ou en interne. Tous les services sont formés que ce soit la production, l'assurance qualité, le contrôle qualité, le développement, la logistique, les achats, l'administration, le service technique, …

Chaque personne doit être formée à son poste de travail et les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à tous quel que soit la zone ou le poste de travail. Pour éviter une formation purement théorique, une étude a été faite et la solution a été d'opter pour une formation ludique suivie d'une évaluation.

La formation a donc été basée sur des jeux et des situations réelles observées dans les différents services. Un cahier des charges a d'ailleurs été écris pour permettre de cadrer les formations BPF.

La formation débute par un rappel sur quelques notions théoriques des bonnes pratiques de fabrication avec quelques slides sur un diaporama. Puis un jeu de l'oie a été créé.

Ce jeu de l'oie comporte quatre catégories de questions sur :

- La qualité
- La production
- Les personnels, matériels et locaux
- La logistique, le laboratoire et le développement.

Ainsi tous les domaines de l'entreprise pharmaceutiques sont en partie couverts.

Des plateaux de jeu ont été fabriqués avec des pions. Des cartes sur les différentes catégories de questions ont été imprimées. Six personnes sont positionnées par plateau et trois binômes sont créés.

Figure 14 : Le plateau du jeu de l'oie

Des documents contenant les questions et les réponses ont été mis en place pour que les animateurs puissent s'y référer en cas de besoin et vérifier les réponses données par les joueurs *(voir l'extrait en ANNEXE 2).* Et un plan d'action pour aider les animateurs à gérer le temps de la formation a été émis (voir ANNEXE 3).

Dans une seconde partie, un deuxième jeu a été mis en place concernant les risques et préventions face à des situations réelles vues dans l'entreprise pharmaceutique étudiée. Des indices sont entourés sur des photos et les joueurs réfléchissent ensemble aux risques et préventions possibles face à la situation présente sur la photographie. Puis les réponses aux problèmes leurs sont données.

Exemple d'une situation en production : La fermeture des portes des vestiaires

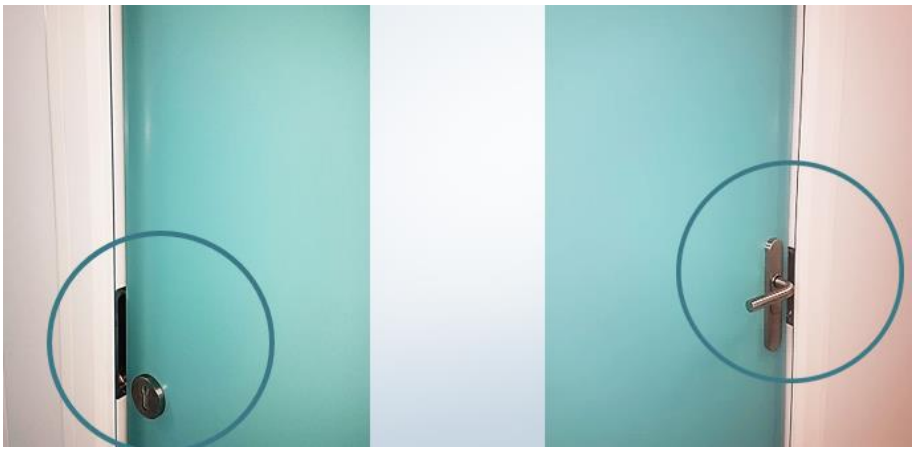

Figure 15 : Situation en production

Figure 16 : Problème et risques face à la situation

Figure 17 : Préventions afin d'éviter les risques

Une évaluation vient enfin clore la formation. Elle contient des questions se référant aux slides théoriques de rappels de départ, à des questions générales sur l'hygiène et à des questions se référant au jeu des risques/ préventions que tout le monde a pu faire en entier.

Les formations sont animées par deux personnes. Douze personnes sont formées en même temps. Le fait d'être en binôme permet aux joueurs d'être plus à l'aise et d'avoir moins de pression car ce système permet l'entraide entre les personnes.

Les formations durent : deux heures et trente minutes, avec un temps de de vingt à trente minutes consacré à l'évaluation de la formation. Une correction de celle-ci est faite pour aider les participants à comprendre leurs erreurs.

Evaluation de la satisfaction :

Pour évaluer la satisfaction ou non de cette formation par le personnel, un questionnaire général pour les ressources humaines est à remplir par chaque personne formée. Et un autre questionnaire de satisfaction anonyme est donné à ces personnes, sur la forme ludique de la formation.

Résultats :

Au total, neuf formations BPF ont été animées. Le sentiment principal qui ressort de ces formations est positif. 100 % des participants ont répondu avoir apprécié la formation ludique.

83 % des participants ont donné une note supérieure ou égale à 8/10 concernant l'utilité d'une formation ludique par rapport à une formation théorique.

Concernant le jeu de l'oie avec différents thèmes autour des BPF, il faut savoir que son utilité par rapport à un diaporama classique a été évaluée. 89 % des participants ont donné une note supérieure ou égale à 8/10.

Concernant le jeu moins ludique mais collectif des risques et préventions avec des situations réelles retrouvées dans les différents domaines couverts par l'entreprise, 79 % des participants ont donné une note supérieure ou égale à 7/10.

Concernant l'évaluation, 86/87 personnes ont obtenus une note supérieure à 18/20. Et la moyenne de celle-ci a été de 19,49/20.

98 % des participants ont trouvé cette formation utile. 29 % des participants ont souhaité exprimer quelques améliorations à faire qui seront utiles pour l'année prochaine afin d'améliorer les formations.

Conclusion :

La formation ludique est ressortie très positive. Cette étude a permis de comprendre l'importance des formations BPF et de son format. Pour que la formation soit optimale il faudrait mixer le ludique pour les personnes comprenant mieux avec des exemples visuels et le théorique pour les plus connaisseurs.

b) Formation aux règles de maitrise de l'intégrité des données (8-9)

Les formations « Data Integrity » sont un sujet très actuel. En effet, lors des formations générales BPF même si les Bonnes pratiques documentaires sont revues avec les notions ALCOA+ chaque année, il est important de faire des formations ciblées sur les Data integrity. Ces formations complètent les formations BPF.

Ces formations ont été effectuées suite aux résultats de l'analyse de risque notamment pour le service de production où l'intégrité des données est très importante. Mais le service informatique a eu droit aussi à une formation Data integrity avec des termes plus techniques. Et des formations pour le laboratoire sont également en cours d'élaboration.

Les formations ont été faites sous forme de diaporama et pour le service de production, une version était disponible en e-learning. Plusieurs sessions ont été faites pour former les différentes équipes (matin, après-midi, nuit, week-end). Ces formations ont duré entre une heure trente minutes et deux heures pour le service de production.

Par exemple pour celle faite au service de production, voici ce qui a pu être abordé :

- Les termes utilisés dans l'intégrité des données : données, métadonnées, …
- Les objectifs : qu'est-ce que l'intégrité des données ? – Savoir l'appliquer au quotidien – prendre conscience de son importance
- L'importance des enregistrements : Sans enregistrement il n'y a aucun moyen de démontrer la qualité du produit. Ce qui n'est pas écrit n'est pas fait.

- Rappel sur les bonnes pratiques documentaires qui sont fondamentales pour respecter l'intégrité des données :
    - Les données ne peuvent être détruites ou manipulées
    - Ce qui n'est pas écrit n'a pas eu lieu
    - L'antidatage est interdit
    - L'enregistrement des données ne peut se faire que sur des documents maîtrisés
- Le concept de l'ALCOA+ avec un focus sur chaque étape du concept par rapport à la production
- Le concept de Data Integrity sur les équipements et systèmes, ce qu'utilise les employés en production
- Le niveau de revue des données de la production jusqu'au pharmacien libérateur
- Les causes et les conséquences d'un retour de dossier de lot : erreur de calcul, transcription, oublie d'entourer les conformités, de viser, incohérence des données qui provoquent une perte de temps et de confiance
- Les problèmes d'intégrités des données
- Des cas pratiques de l'entreprise
- L'apport des Data Integrity au quotidien : gain de temps (bon du premier coup), confiance renforcée, pas de mauvaise surprise lors d'inspection, audit
- Le rôle en production pour respecter l'intégrité des données :
    - Remplir correctement votre dossier : respecter ALCOA+
    - Déclarer les anomalies et les problèmes même si vous jugez que ce n'est pas important
    - Ne pas partager son login/mot de passe
    - Signaler les modifications à apporter
    - Vérifier votre dossier avant de le transmette au superviseur
    - Travailler en équipe

Pour l'informatique, des notions plus poussées ont été abordées comme :

- Les principaux référentiels de l'intégrité des données
- D'autres définitions telles que : copie conforme, enregistrement statique ou dynamique

- Le pourquoi de l'intégrité des données :
    - Toutes ces données sont utilisées pour prendre une décision importante sur un lot
    - Le but ultime est toujours de protéger le patient
    - D'un point de vue business les décisions stratégiques s'appuient aussi sur des données intègres
- La description des notions ALCOA en comparant le papier et l'électronique.
- Des notions sur la gestion du risque du cycle de vie des données où il est important de comprendre :
    - L'impact des données sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit
    - La vulnérabilité des données en termes de modification ou suppression (volontaire ou involontaire)
    - Les décisions influencées par la donnée et la subjectivité du résultat
    - La complexité et le degré d'automatisation du processus
    - La possibilité d'effectuer des activités non autorisées (accès bien défini)
- Le rôle du service informatique :
    - Apporter un regard critique lors du choix du logiciel par les utilisateurs
    - Définir des stratégies de sauvegarde, de restauration, d'archivage adapté aux cycles de vie des données des logiciels
    - Sélectionner et évaluer les fournisseurs informatiques (hébergeurs, société de maintenance, …)
- Pour chaque étape du cycle de vie de la donnée : l'analyse, le type de donnée et le mode d'enregistrement sont décrit
- Les moyens de maitrises des risques : comportementale, organisationnel et technique et le rôle du service informatique
- Description de ce qu'il faut faire en cas de non-conformité d'intégrité des données
- Puis des cas pratiques d'informatiques ont été faits

Les formations Data Integrity et BPF ont été positives pour l'entreprise. Elles ont permis de comprendre l'importance de faire ces formations et de bien choisir leurs formats en mixant le ludique et le théorique. Pour gérer le facteur humain dans le concept d'intégrité des données il faut faire des formations mais également gérer les accès, c'est ce que nous allons étudier maintenant.

3. Gestion des accès (10)

La gestion des accès est un point important pour contrôler l'intégrité des données. Il est important de former le personnel sur les accès qu'ils soient physiques ou informatiques.

Il y a trois grands axes dans la gestion des accès :

- Comportementale
- Organisationnel/ Managériale
- Technique

Au niveau du point de vue comportemental, il est important notamment de :

Tableau 9 : Axe comportemental de la gestion des accès

Accès physiques	Accès informatiques
• Ne pas prêter son badge • Ne pas laisser rentrer quelqu'un non autorisé dans les bâtiments (informations confidentiels) • Toutes les personnes extérieures doivent être accompagnées • Les accès doivent être sécurisés dans les bâtiments • Bien refermer les portes derrière soi	• Ne pas communiquer ses identifiants et mots de passes propres • Ne pas laisser son ordinateur et sa session ouverte à la vue de tous • Ne pas laisser quelqu'un seul, non autorisé à accéder à des informations critiques

A ce niveau il est important de bien gérer les accès notamment en définissant les rôles et responsabilités de chacun.

Au niveau de l'organisationnel, il est important pour maitriser la gestion des accès de mettre en place les éléments suivants :

Tableau 10 : Axe organisationnel de la gestion des accès

Accès physiques	Accès informatiques
• Procédures : gestion des accès aux bâtiments, à la zone de production, de laboratoire • Audit interne pour vérifier la bonne gestion des accès physiques • Contrôle et vérification des passages du personnel • Revue des audits trails du logiciel des transpondeurs permettant les accès aux bâtiments • Gestion des risques (accès non autorisé, non accompagné, …)	• Procédures : validation et cycle de vie des systèmes ; gestion de la configuration ; des accès systèmes et surtout des données ; revue et contrôle, audit trail, sauvegarde, restauration et archivage contrôlés, gestions des changements de profils. • Audit interne, audit des systèmes pour vérifier la bonne gestion des accès. • Contrôle et vérification des enregistrements, revue des données (double contrôle) • Revue des audits trails (en même temps que la revue des enregistrements) • Gestion des risques (manipulation ou suppression des données, répétition des tests, horodatage non-conforme, transfert) • Analyse de tendance

Et enfin concernant le point de vue technique, il faut mettre en place les éléments suivants :

Tableau 11 : Axe technique de la gestion des accès

Accès physiques	Accès informatiques
• Contrôles des transpondeurs • Vidéo-surveillance • Gestion des accès physiques • Tests de conception, Vérification, Qualification, Validation pour la gestion des accès • Maintenir les mises à jour de logiciels des accès pour assurer une gestion des accès en continu	• Contrôle des systèmes informatisés : impressions, exports, rapports générés • Informatisation et automatisation • Gestion des accès utilisateurs et de la sécurité ○ Seul un administrateur peut modifier les accès, les horloges, la gestion des durées de sauvegarde ou archivage ○ Les utilisateurs ne peuvent pas modifier les recettes ○ Sécurité : accès logique et physique • Tests de conception, Vérification, Qualification, Validation pour la gestion des accès • Maintenir les mises à jour de logiciels pour assurer une gestion des accès en continue

Après avoir étudié l'humain au sein de l'entreprise, il faut se pencher sur les systèmes informatisés.

C. L’apport des systèmes d’informations

1. Les outils d’automatisation (9)

Contexte et réglementation :

Les systèmes informatisés sont réglementés en France par l’annexe 11 « Systèmes informatisés » des BPF revu en 2013. Ce texte figure depuis janvier 2011 dans les BPF européennes. Les systèmes informatisés sont réglementés aux Etats-Unis par le 21 CFR part 11. (18)

Le système d’information a pour objectif de faciliter les opérations quotidiennes et les prises de décision. Il s’agit d’un renfort dans la maitrise des données.

Les systèmes d’informations permettent de réduire les erreurs humaines, d’éviter les pertes papiers de données brutes. Cela permet aussi d’obtenir une meilleure traçabilité. Cependant l’association de l’humain et de l’information reste indispensable.

Les menaces pour l’intégrité des données mettent aussi en évidence un aspect de la sécurité des données qui peut aider à protéger l’intégrité.

Apport d’outils au sein de l’entreprise :

Des outils d’automatisations au sein de l’entreprise, ont été ou sont en cours de mise en place pour permettre de pallier les risques de certains problèmes concernant l’intégrité des données. Ils sont décrits ci-dessous :

a) Gestion Electronique des Documents

Définition :

Les systèmes informatiques permettent aux entreprises de gérer leurs documents électroniques comme par exemple : les images, fichiers texte, tableaux Excel, vidéos, audios, … Suite à l’évolution des technologies et l’intégration de toutes les contraintes existantes en industrie pharmaceutique, la Gestion Electronique de document (GED) est aujourd’hui souvent utilisée.

Le système GED concerne tous les services d’un site de production pharmaceutique et gère l’ensemble des documents qualités.

Apport concernant l'intégrité des données (9, 33, 34) :

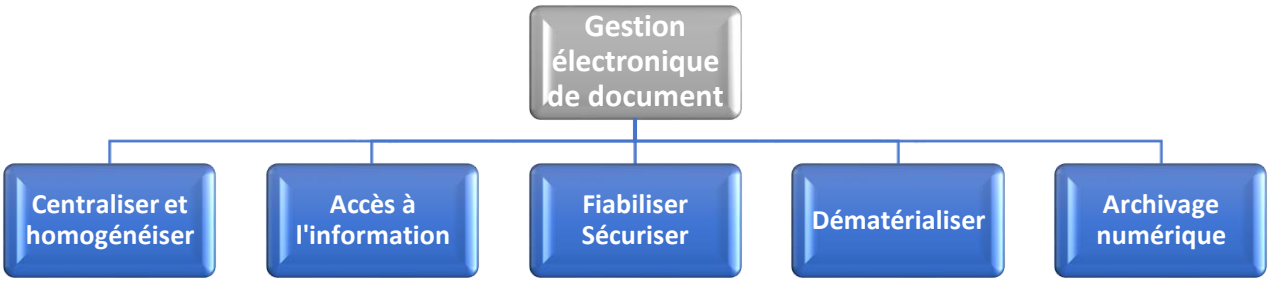

Figure 18 : Apports de la GED

La gestion électronique de documents permet d'améliorer certaines fonctionnalités que l'on peut observer dans la *Figure 14* ci-dessus pour pallier les risques concernant l'intégrité des données comme :

- **Centralisation et homogénéisation des informations dans un outil unique :** L'ensemble de l'information sur un sujet est réuni dans un même dossier informatisé et la mise à jour des documents profite à tous, chacun détient les mêmes informations en temps réel,
- **Facilitation de l'accès à l'information :** Les documents sont consultables à tout moment et simultanément par l'ensemble des collaborateurs.
- **Fiabilisation et sécurisation des données :** L'accès aux documents, et le stockage sont sécurisés. La documentation ne se perd plus.
- **Dématérialisation des documents :** La numérisation des documents qui sont encore sous formats papiers permet d'éviter les pertes, vols de documents.
- **L'archivage numérique :** La gestion électronique de document permet de maitriser trois principes :
  - **Authenticité :** Les informations archivées reflète la copie conforme de l'original.
  - **Durabilité** : Le stockage et l'utilisation des données est possible dans le temps.
  - **Confidentialité :** Partage possible de données sensibles avec uniquement les personnes concernées à l'aide d'un système de verrouillage sécurisé.

b) L'outil de sérialisation

Définition :

La lutte contre la falsification est un enjeu de taille à l'heure actuelle dans le monde de l'industrie pharmaceutique, c'est pourquoi une nouvelle réglementation européenne 2011/62 a vu le jour et a été mise en place le 09 février 2019. Celle-ci décrit l'obligation de doter certains médicaments de dispositifs de sécurité pour permettre la vérification de leur intégrité et authenticité.

« La sérialisation des médicaments ou « traçabilité à la boîte », est un dispositif de sécurité qui vient s'ajouter au dispositif de traçabilité au lot déjà existant. Elle consiste à apposer un numéro de série unique sur chaque boîte de médicament pour permettre de vérifier son identité et son authenticité par scan. » d'après Omedit Bretagne. C'est une sécurité complémentaire des données. La sérialisation concerne les médicaments sur prescription délivrés sur les marchés européens. (35)

Depuis le 09 février 2019, des éléments d'identification et de marquage sont devenus obligatoires sur le conditionnement secondaire des médicaments, avec l'utilisation d'un Data Matrix contenant :

- Un code produit,
- Le numéro de lot,
- La date d'expiration
- Le numéro de série unique.

Apport par rapport à l'intégrité des données :

La sérialisation permet :

- Le lancement et l'impression des ordres de fabrication dans l'Enterprise Ressource Planning (ERP)
- La vérification des ordres de fabrication imprimés sous format papier et dans l'ERP en version électronique par l'Assurance Qualité puis impression du dossier de lot (ou Master Batch Record - MBR).
- Transmission des MBR par l'Assurance Qualité à la production.
- Envoi des informations de l'ERP vers le système de sérialisation
- Envoi de la recette par les managers de production vers les lignes
- Une seule recette en même temps sur une ligne

Ainsi, il n'y a plus de :

- Modifications directes par les opérateurs,
- Possibilité de faire des essais au milieu d'un lot.

Et il y a :

- Moins de saisies manuelles, donc moins de risque d'erreur humaine,
- Une sécurisation des recettes.

c) Le dossier de lot électronique

Définition :

Le dossier de lot sous format papier ou Master Batch Record (MBR) correspond à l'ensemble des documents, qui permettent de constituer l'historique de la fabrication, de conditionnement, de contrôle et du devenir de chaque lot. Il contient toutes les données prévues, réellement répertoriées, pertinentes sur la production d'un lot.

C'est un document légal qui permet de :

- Reconstituer l'historique complet d'un médicament
- Libérer le médicament pour la dispensation au patient
- Et qui doit être transparent afin de donner confiance en tout point.

L'utilisation de dossier de lot électronique (Electronic Batch Record – EBR) est de plus en plus fréquente dans l'industrie pharmaceutique.

Apport par rapport à l'intégrité des données :

Un dossier de lot électronique permet de garantir l'intégrité des données et éviter les erreurs humaines notamment :

- Erreur de calcul
- Erreur de transcription
- Oubli d'entourer des conformités
- Oubli de visa
- Oubli de transcrire des données
- Incohérence dans les données
- Remplissage par d'autres personnes que celle ayant vraiment fait l'action
- …

Dans les logiciels,

- Les calculs sont automatiques et validés par des tests,
- Des messages d'erreur ou de blocage apparaissent si une étape n'est pas faite (impossibles de passer à la suivante).
- Ou si des résultats sont hors tolérance, des messages d'avertissements avec confirmation.

Il évite ainsi également les :

- Perte de temps
- Perte de confiance
- Perte de traçabilité
- Passages aux étapes de fabrication suivantes si présence d'oubli de données dans l'étape actuelle
- Accès non autorisé
- …

Un dossier de lot électronique peut être adapté en fonction des problèmes au niveau de l'intégrité des données que présente l'entreprise. En effet, certains fournisseurs ont des logiciels de bases inchangeables mais d'autres possèdent des dossiers de lot électroniques adaptable et façonnable pour une seule et unique entreprise.

2. Gestion, sécurisation des outils (9, 15)

Les outils informatiques développés précédemment ont aussi leurs risques et failles potentielles.

Pour préserver l'intégrité des données et réduire les risques auxquels un système d'information est exposé, les outils décrits précédemment doivent être sécurisés avec notamment :

a) Validation des systèmes informatisés (9)

La validation est une étape indispensable permettant de sécuriser les outils que nous venons d'évoquer.

Plusieurs étapes permettent la validation des systèmes d'informations :

Rédaction d'un plan de validation :

Ce plan défini l'ensemble des activités de validation requises avec une description précise de l'enchaînement des étapes à réaliser et des responsabilités correspondantes.

Le périmètre du système et la criticité des éléments affectés par le changement, le niveau de confiance dans le fournisseur doivent être considérés afin de justifier la portée et le niveau des étapes de qualification à mener.

Spécifications des besoins utilisateurs :

Il s'agit de définir ce que les utilisateurs attendent que l'application réalise, de stipuler toutes les contraintes et de spécifier également les exigences réglementaires.

Les rubriques principales concernent les besoins du système liés aux :

- Données,
- Fonctionnalités,
- Impressions et exports

Les autres rubriques concernent, si nécessaire, les besoins liés :

- À la sécurité du système, physique et logique (gestion des accès),
- Aux caractéristiques « techniques » (matériels, équipements, configurations) permettant à l'application d'opérer correctement,
- Aux sauvegardes, récupérations de données,
- À la continuité de fonctionnement,
- Aux exigences réglementaires spécifiques comme celles de FDA ([21 CFR Part 11]) et/ou les besoins de traçabilité des enregistrements électroniques du système (audit trail).
- Aux autres spécificités du système : interfaces avec d'autres systèmes, équipements périphériques connectés.

Ce document est destiné à évoluer tout au long de la vie du système, en fonction des nouvelles exigences à mettre en œuvre, notamment lors de la phase de fonctionnement en production.

Analyse de risque :

L'analyse de risque permet d'orienter et de doser les efforts de qualification avec deux objectifs :

- Le choix du ou des supports des activités réglementaires : papier ou électronique.
- L'identification des dysfonctionnements potentiels pouvant conduire à un risque pharmaceutique (par rapport aux articles réglementaires identifiés comme applicables au système).

De cette analyse découlent des actions de maîtrise de risques :

- Qui auront un impact sur les activités de qualifications
- Qui auront un impact sur les procédures d'exploitation.

Revue de conception :

Il s'agit d'une vérification documentée que la conception proposée des installations, des systèmes et des équipements convient aux usages auxquels ils sont définis.

Les **spécifications fonctionnelles** décrivent de façon détaillée les fonctions de l'application ou du système. Elles doivent répondre de manière complète aux besoins fonctionnels décrits dans les spécifications des Besoins.

Les **spécifications techniques** doivent contenir des informations détaillées décrivant la manière dont le système est construit (configuration, programmes, paramètres, …) pour répondre aux spécifications fonctionnelles et aux besoins techniques définis dans les spécifications des besoins.

La **matrice de traçabilité** doit contenir, pour chaque besoin exprimé dans les spécifications des besoins, la vérification que ce besoin a été correctement vérifié, traité et que sa mise en œuvre dans le système, a été qualifié. Elle peut préciser les étapes de qualification lors de laquelle le besoin a été traité, les références des tests correspondants et les éventuelles déviations rencontrées.

Qualifications :

Les qualifications réalisées ont pour objectif de démontrer que le système est conforme et en adéquation avec l'utilisation prévue.

Les types de tests à réaliser dépendent du risque du système sur la qualité du produit ou la sécurité du patient, de la complexité du système et du niveau de confiance avec le fournisseur.

Il existe différentes qualifications :

- ***Qualification d'installation :***

La qualification d'installation a pour but de fournir la preuve documentée que le système a été installé conformément aux spécifications techniques du fournisseur et raccordé comme prévu.

- ***Qualification opérationnelle :***

La qualification opérationnelle a pour but de fournir la preuve documentée que les fonctions du système opèrent correctement, conformément aux spécifications fonctionnelles. En accord avec le plan de Validation et l'analyse de risque, les opérations de qualification à mener durant cette étape seront définies en fonction du périmètre et de la criticité des fonctionnalités du système et des tests réalisés par le fournisseur.

- ***Qualification de performance :***

La qualification de performance a pour but de démontrer l'adéquation du système avec l'utilisation prévue et de permettre l'acceptation du système par rapport aux exigences spécifiées.

La qualification de performance d'un système informatisé peut être découpée en deux phases :

La première phase vise à s'assurer, avant la mise en production du système, que l'ensemble des données nécessaires à son fonctionnement sont présentes.

Durant cette phase, sont vérifiées :

- Les données de base : utilisateurs, profils d'accès, …
- Les documents nécessaires à l'exploitation du système : manuels utilisateurs, procédures, formulaire de demande d'accès, …
- La formation des utilisateurs.

La deuxième phase est réalisée après la mise en production du système et permet de s'assurer que le système répond aux besoins dans son contexte réel d'utilisation. Il s'agit d'une phase de surveillance du fonctionnement en condition réelle pour vérifier que le système continue de se comporter correctement dans un contexte opérationnel d'utilisation multiutilisateur.

Rapport final de validation :

Suite à la qualification de l'ensemble des éléments indispensables, le rapport final de validation a pour but de clore les opérations de validation du système conformément au plan de validation.

Il doit contenir la vérification de l'exécution de toutes les étapes de qualification prévues dans le plan et la présence de toute la documentation associée requise. Toutes les anomalies non résolues à ce terme doivent être réévaluées et peuvent être suivies par un plan d'action.

Revue périodique :

Une revue périodique des systèmes peut être faite afin de contrôler :

- Les précédentes validations,
- Les déviations qualités (DQ) critiques et majeures liées aux systèmes,
- Les changes control (CC),
- Les actions correctives et préventives (CAPA),
- Les accès et des historiques des modifications.

Revalidation périodique :

Une revalidation complète des systèmes informatisés peut être effectuée sur les systèmes critiques afin de contrôler le bon fonctionnement du système de façon précise.

b) Validation de l'entrée et des données (15)

Les données sont vérifiées et validées pour avoir l'assurance que l'entrée est exacte. Il faut absolument certifier que les processus de données n'ont pas été corrompus.

c) Sauvegarde, archivage, restauration des données (9,15)

Sauvegarde des données :

Pour garantir l'intégrité des données des outils informatiques, des sauvegardes de données contribuent de façon majeure à ce que les données ne soient pas perdues de façon définitive. Un plan de sauvegarde peut être utile afin de sécuriser au maximum les données.

Archivage des données :

Toutes les versions des dossiers et données associées sont archivées pendant la durée de vie du produit plus un an par défaut, ou à des dates définies par l'entreprise. La période d'archivage est un paramètre important à définir afin d'éviter les pertes de données.

Si un fournisseur est en charge de l'archivage, cela doit être décrit dans l'offre de service présentée. Il doit garantir l'intégrité des données pendant une période définie.

Restauration des données :

La restauration des données doit être possible durant toute la durée d'archivage des données, pour d'éventuelles consultations.

Un fournisseur doit permettre la restitution des données originales par une simple demande dans un délai rapide même en cas de changement de version du logiciel.

Pour assurer la sauvegarde, l'archivage et la restauration, il est important de surveiller également :

- **La protection électrique** : En cas de défaillance, une autonomie des sources principales d'alimentation est permise par des générateurs.
- **La climatisation** : La température et l'état des systèmes de refroidissement sont contrôlés en temps réel.
- **La protection incendie** : Le confinement du feu et fumées est assuré par un dispositif de détection anticipé de la fumée, des détecteurs optiques, un système d'extinction d'incendie.

d) Contrôle d'accès (9,15)

Pour sécuriser la gestion des accès des outils informatiques sur un site pharmaceutique, il est important d'avoir une procédure associée pour définir les notions telles que la création, suppression d'accès, les règles de sécurité et les responsabilités de chacun. La sécurisation de ces notions permet d'avoir une bonne gestion des accès.

Création d'accès :

Des demandes d'accès aux outils informatiques gérées par un « formulaire de gestion des accès utilisateurs aux systèmes informatisés », peut être une sécurité supplémentaire pour vérifier les accès de chaque employé.

Les demandes d'accès sont validées et vérifiées suivant leur pertinence par le responsable du service demandeur et l'assurance qualité. Avant toute demande d'accès, la personne ayant besoin d'un accès doit exister dans Windows. L'administrateur de l'outil est chargé de faire le nécessaire pour donner les accès validés demandés.

Modification d'accès :

Pour modifier un accès, le traçage se fait par le même formulaire de gestion des accès que celui utilisé pour les créations, avec une validation par le service concerné et l'assurance qualité.

Suppression d'accès :

Pour supprimer des accès, comme par exemple lors d'un départ d'un utilisateur, le formulaire initial de création d'accès est repris pour demander la suppression.

Règles de sécurité :

Des règles de sécurité sont à prendre en compte pour la gestion des accès :

- **Archivage :** Les demandes d'accès sont archivées jusqu'à dix ans après le départ d'un utilisateur, en accord avec les règles d'archivage des documents BPF par le service concerné ou l'assurance qualité.
- **Identifiant/mot de passe :** Les comptes individuels accessibles par la saisie d'un identifiant et d'un mot de passe unique à l'utilisateur permettent de sécuriser les accès. Un identifiant ne peut être utilisé qu'une seule fois pendant toute la durée de vie du système. Aucun nouvel utilisateur ne peut utiliser l'identifiant d'un ancien compte.
- **Tentative d'accès :** Le nombre de tentatives d'accès infructueux est limité. Au-delà de la limite des tentatives, le compte de l'utilisateur est bloqué. Seul un profil Administrateur peut débloquer un compte Utilisateur.

- **Accès au serveur :** Il ne faut pas négliger l'accès physique au serveur. Les serveurs les plus sensibles sont isolés et sécurisés. Seules les personnes concernées possèdent la clé d'accès. La gestion des serveurs est primordiale.
- **Type d'accès :** La gestion électronique de document utilisée par l'entreprise, pour sécuriser les données critiques, utilise plusieurs types d'accès aux répertoires partagés :
    - Accès en **écriture** : l'utilisateur peut modifier les fichiers présents sur l'outil.
    - Accès en **lecture** : l'utilisateur peut seulement consulter les fichiers présents sur l'outil mais pas les modifier.

  Pour les logiciels comme la sérialisation ou le dossier de lot électronique, les accès sont également contrôlés : un opérateur effectuant la production n'a pas les mêmes accès que les superviseurs.

- **Mise en veille et fermeture des sessions :**
    - La déconnexion est obligatoire lorsque la personne n'est plus à portée de vue du système.
    - Le verrouillage ou la fermeture de session est également obligatoire lorsque l'on quitte son poste de travail.
    - Une veille automatique Windows se met en place au bout de quelques minutes d'inactivité.

e) Audit trail (9,15)

<u>Contexte et réglementation :</u>

Sur site, un historique des connexions est disponible pour tous les systèmes critiques comme les outils informatiques vu précédemment. Il comporte la date, l'heure, l'utilisateur avec les connexions et les échecs de connexion. Un audit trail est alors généré automatiquement et sécurisé.

Selon l'Annexe 11 des BPF (§9) « 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. »

Types d'audit trail :

Il existe deux types d'audit trail afin de tracer les interventions de l'ensemble des utilisateurs au sein des outils informatiques :

- **Audit trail Système** :
  - Connexions, déconnexions, et tentatives de connexions
  - Gestion des utilisateurs
  - Reprogrammation du système
- **Audit trail Données** :
  - Actions réalisées sur les données du système par les utilisateurs

La fonction audit trail permet non seulement une visualisation des actions enregistrées par le système de manière générale, mais aussi un tri de ces informations en fonction de chacune des caractéristiques de ces actions.

Par exemple pour la sérialisation, la date et l'heure des entrées de données et des actions de l'opérateur telles que la création, la modification et la suppression des enregistrements électroniques avec leur justification sont enregistrées dans l'audit trail. L'horodatage est réalisé par rapport à la date et l'heure du serveur.

Edition des audits trails :

Les audits trails sont édités directement depuis le système, il ne doit pas y avoir d'export vers un autre système. En cas d'export, l'intégrité des données de l'audit trails ne peut être garantie.

Fréquence, revue, stockage des audits trails :

La liste des audits trails, leur fréquence sont définies lors de la mise en place ou de la modification des systèmes. Seules les données critiques sont évaluées en audit trails.

Dans l'entreprise, la revue des audits trail est effectuée annuellement lors de la revue de l'état de validation des systèmes d'informations. Ils sont revus par le propriétaire du système et le service assurance qualité.

Les audits trails analysés et approuvés sont stockés / sauvegardés / archivés au service assurance qualité.

f) Gestion des fournisseurs (9)

Des étapes importantes sont nécessaires pour la gestion des fournisseurs et se fait de la manière suivante pour sécuriser au maximum les outils informatiques :

Sélection du fournisseur :

Cette étape est primordiale et se base sur des spécifications. Les fournisseurs d'outils informatisés doivent être certifiés et respecter certaines règles.

De plus, « La compétence et la fiabilité d'un fournisseur sont des facteurs essentiels à prendre en compte lors de la sélection d'un produit ou d'un prestataire de service. » Et « La documentation accompagnant les produits standards du commerce doit être attentivement examinée par les utilisateurs soumis à la réglementation pharmaceutique, afin de s'assurer qu'ils satisfont aux exigences attendues. » durant cette étape, d'après l'annexe 11 des BPF (10).

Contrat :

« Un contrat formel doit être établi dès lors que le fabricant fait appel à un tiers, tel un fournisseur ou un prestataire de services, qui interviendrait, par exemple, dans l'approvisionnement, l'installation, la configuration, l'intégration, la validation, la maintenance, la modification ou la conservation d'un système informatisé. Il en est de même pour tous services afférents ou dans le cadre d'un traitement de données. Ce contrat doit définir clairement les responsabilités de la tierce partie. Les services informatiques doivent être considérés de manière similaire. » d'après l'annexe 11 des BPF. (10)

Ce contrat est une sécurisation pour l'entreprise et pour le fournisseur.

Initiation de l'agrément ou certification du fournisseur :

Cette étape s'effectue une fois que le fournisseur est sélectionné pour l'utilisation de sa solution dans l'unité de production.

Statut fournisseur :

Le fournisseur peut être soit :

- **Agréé** : « L'accréditation est une attestation délivrée par une tierce partie à un organisme d'évaluation de la conformité. Elle constitue une reconnaissance formelle de la compétence de ce dernier pour réaliser des activités spécifiques d'évaluation de la conformité. » (31)
  Une évaluation préliminaire des risques est réalisée puis un dossier d'agrément est effectué avec un cahier des charges valide, un questionnaire fournisseur complété et une analyse de risque fournisseur.

- **Certifié** : « La certification est, quant à elle, une attestation délivrée par une tierce partie relative à des produits, des processus, des systèmes ou des personnes. » (31)
  Un fournisseur peut être certifié s'il est agréé au préalable ou si la revue périodique démontre une qualité suffisante. Un dossier de certification est réalisé et comprend : un rapport d'audit qualité, un cahier des charges à jour et la documentation nécessaire à la certification.

Evaluation périodique :

Des réunions périodiques avec des experts sont nécessaires pour suivre le statut des fournisseurs, les changements, les audits, les projets.

Une revue des fournisseurs est effectuée par l'intermédiaire d'une base de données fournisseur qui est mise à jour toute l'année mais qui est revue annuellement.

Des audits sont conduits chez les fournisseurs pour confirmer leur conformité aux exigences réglementaires régulièrement. Ils permettent une évaluation précise, une identification de toute non-conformité. Suite aux audits, les fournisseurs doivent répondre dans un délai défini en apportant un plan d'actions correctives et/ou préventives si des non-conformités ont été détectées. Une revue des réponses émises par le fournisseur est effectuée et si elles sont satisfaisantes, l'audit est clôturé.

Des rapports d'évaluations des fournisseurs sont faits durant cette étape et servent de preuve que l'évaluation des fournisseurs a bien été effectuée. C'est durant cette étape que les informations sont vérifiées et mises à jour.

Maintien du la certification ou agrémentation :

Cette étape détermine le renouvellement ou retrait du statut agréé ou certifié d'un fournisseur. Elle est effectuée périodiquement avec l'étape précédente, via les résultats d'audits effectués à minima tous les trois ans, le bilan des réclamations ou les changements impactant le fournisseur.

g) La signature électronique (9)

La signature est un engagement personnel et professionnel. Elle indique son accord avec ce que l'on signe ainsi que son exactitude dans la mesure de la connaissance des évènements au moment dit.

D'après le référentiel 21 CFR part 11 : « La signature électronique est une compilation de données informatiques, de tout symbole ou série de symboles exécutée, adoptée ou autorisée par une personne juridiquement contraignante et équivalente pour l'individu à sa signature manuscrite ». (25)

Selon l'annexe 11 des BPF, la signature électronique doit :

- Avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite,
- Être définitivement liées aux documents auxquels elle se rapporte,
- Comprendre l'heure et la date de son application.

Les signatures électroniques sont liées à toutes les actions de validation d'entrées de données et de vérification de données. Leur gestion est primordiale pour sécuriser les outils informatiques.

Les enregistrements électroniques contiennent les informations associées à la signature électronique :

- Utilisateur
- Date et heure
- Nature de l'action associée. (9)

Chaque utilisateur atteste que sa signature électronique est l'équivalent légal de sa signature manuscrite.

La gestion et la sécurisation des outils permettent ainsi un respect de l'intégrité des données et du cycle de vie.

THÈSE SOUTENUE par Manon BOCQUEL

CONCLUSIONS

L'intégrité des données est une notion importante dans le monde pharmaceutique où la rencontre de l'humain et l'informatisation devient de plus en plus fréquente. Les discussions autour de la validation des systèmes informatisés ont permis un repositionnement de la donnée au centre des débats alors que ces systèmes étaient favorisés. La maitrise de la qualité de ces données nécessite une adaptation du système qualité et documentaire des industries pharmaceutiques.

Les questions suivantes avaient été posées au début de cette thèse : L'intégrité des données à travers le facteur humain et l'informatisation sont-ils compatibles ? Quel est le meilleur moyen pour maitriser l'intégrité des données ?

Cette étude répond à ces problématiques et confirme que l'informatisation ou le facteur humain seul ne suffit pas à maîtriser les données, les deux sont importants et indissociables l'un de l'autre. La maitrise des risques des deux facteurs est à prendre en compte et à gérer au mieux au sein de l'entreprise. L'humain permet de maîtriser les risques liés à l'informatisation et inversement l'informatisation diminue les risques humains.

Une enquête de maturité et une analyse des processus mêlant humain et informatique ont permis de définir et évaluer les risques concernant l'intégrité des données dans les services de l'entreprise. Des mesures de réduction des risques critiques ont été mises en place dans chaque service.

Les formations du personnel et la gestion des accès ont été bénéfiques pour maitriser au mieux le concept d'intégrité des données. L'apport de l'informatisation de certains processus a apporté de nombreux effets positifs mais nécessite une bonne gestion et sécurisation des outils.

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

L'industrie pharmaceutique se dirige vers l'industrie 4.0 avec une nouvelle façon d'organiser les moyens de production. L'apparition du monde virtuel, de la conception numérique aux objets connectés, vont de nouveau bousculer le cadre actuel de l'industrie pharmaceutique. L'intégrité des données et sa maitrise seront toujours au cœur de l'industrie et se verront évoluer encore et toujours.

Le Directeur de thèse,

Le Président,

Vu pour l'autorisation de Soutenance

Dijon, le 03/09/2019
Le Vice-Doyen,

C. MARIE

BIBLIOGRAPHIE

(1) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 1 : introduction 22p.

(2) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 2 : terminologie. 6p.

(3) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 3 : ALCOA 11p.

(4) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 4 : cycle de vie des données 13p.

(5) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 5 : gouvernance des données 17p.

(6) CVO Europe Life sciences compliance. Formation Intégrité des données 2018. Module 6 : audit 6p.

(7) Entreprise étudiée. Formations interne Data integrity Service de production. 2018.

(8) Entreprise étudiée. Formations interne Data integrity Service informatique. 2018.

(9) Entreprise étudiée. Procédures et documentations internes 2016, 2017, 2018, 2019.

(10) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2019.

(11) PIC'S (Pharmaceutical inspection convention / Pharmaceutical inspection co-operation scheme). Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments. PI 041-1 (Draft 2). PIC/S Secretariat, 2016. 41p.

(12) Food and Drug administration. Data integrity guidance. Draft. FDA/ 2016-Draft-Data-Integrity-Guidance.

(13) Jean-christophe Cabrillac. Cours Data Integrity M2 Management de la qualité Chatenay-Malabry. 2019.

(14) Lionel PELLETIER- AKTEHOM. Le lien entre la réglementation et le système qualité. A3P, Genève, 2018. Disponible sur : https://a3p/org/data-integrity-vers-la-mise-en-place-dun-data-management/

(15) Cindy Ng du blog de la sécurité interne. Integrité des données : qu'est-ce que c'est ? Comment la préserver ? 2018. Disponible sur : https://blog.varonis.fr/integrite-des-donnes-quest-ce-que-cest-comment-la-preserver/

(16) Philippe CHARBON-APSALYS. Le lien entre la réglementation et le système qualité. A3P, Genève, 2018. Disponible sur : https://a3p/org/le-lien-entre-reglementation-systeme-qualite-data-integrity/

(17) Aude CROS, Lionel PELLETIER. AKTEHOM, IndustriePharma N°103, 2017. Le besoin d'un « Data management ». AKTEHOM_Data_Management_Industrie_Pharma_Avril_2017.

(18) Orlane HIBON. Thèse : Systèmes informatisés : réglementation pharmaceutique, validation : exemple de la mise en place d'une revue de l'état validé d'un système informatise. Faculté sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, 2017. 140p.

(19) ISPE GAMP® RDI Good Practice Guide : Data integrity. 2018. 196p.

(20) SPC Saint Genis Laval. Data Integrity : La data au centre de toutes les attentions. 2018. Disponible sur : https://groupe-spc.com/fr/enjeux/data-integrity/

(21) V.ARNAUD de SANOFI. Intégrité des données et systèmes informatisés…objets de toutes les attentions. 2017. 60p. Disponible sur : https://sofaq.fr/wp-content/uploads/2017/06/V-ARNAUD_Sanofi-congres-2017.pdf

(22) Ooreka Entreprise. Management de la qualité. 2018. Disponible sur : https://qualite.ooreka.fr/comprendre/management-de-la-qualité

(23) Leem. Marché mondial. Les entreprises du médicament, 2018. Disponible sur : https://www.leem.org/marche-mondial

(24) Leem. La production pharmaceutique c'est quoi ? Les entreprises du médicament, 2018. Disponible sur : https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi

(25) 21 CFR 11 Electronic Records, Signatures. FDA, 2003.

(26) MHRA. GMP GxP Data integrity guidance and definitions. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, V1 Mars 2018.

(27) EMA. GMP/GDP Inspectors Working Group Data Integrity Frequently Asked Questions. European Medicines Agency, 2016.

(28) WHO : World Health Organization. "Guidance on Good Data and Record Management Practices". QAS/15.624 Draft, 2015. 35p.

(29) Cefira Sciences de la vie. Formations. Intégrité des données. 2019. Disponible sur : https://www.cefira.com/formation/897/intgrit-des-donnes-quelles-exigences-rglementaires-et-comment-se-mettre-en-conformit
(30) Serge Abiteboul. Sciences des données : Leçon inaugurale [archive] au Collège de France prononcée le jeudi 8 mars 2012. Disponible sur : https://books.openedition.org/cdf/529
(31) Comité Français d'Accréditation (COFRAC). Si l'accréditation et la certification sont complémentaires et procèdent de la même méthodologie, elles n'ont pas les mêmes objectifs ni la même finalité. Il est donc important de les distinguer. 2018. Disponible sur : https://www.cofrac.fr/quest-ce-que-laccreditation/certification-et-accreditation-quelles-differences/
(32) Cécile STABILE. Thèse : Attentes des autorités réglementaires face aux exigences et enjeux liés à l'intégrité des données dans l'industrie pharmaceutique. Juin 2019.
(33) Appvizer magazine. GED – La gestion électronique de documents. Disponible sur : https://www.appvizer.fr/magazine/collaboration/gestion-documentaire-ged
(34) Formulary Gestion des flux documentaires. Les avantages de la GED. Disponible sur : https://www.formulary-france.com/avantages-ged.html
(35) Omedit Bretagne. La sérialisation des médicaments : une sécurité complémentaire inégalée. 2019. Disponible sur : http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/accueil/medicament/serialisation

ANNEXES

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION.....81
ANNEXE 2 : QUESTIONS ET REPONSES (ANIMATEUR) - PRODUCTION.....82
ANNEXE 3 : PLAN D'ACTION.....84
ANNEXE 4 : EXTRAIT DE L'ANALYSE DE RISQUE DU SERVICE DE PRODUCTION 85

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

Questionnaire de satisfaction	
Formation aux Bonnes pratiques de Fabrication 2018	Version : **01**

Ce questionnaire est complètement anonyme. Les données recueillis sont destinées à améliorer la formation BPF pour l'an prochain.

Avez-vous apprécié la formation BPF 2018 ? **OUI** ☐ **NON** ☐

La formation à visée ludique est-elle pour vous plus formatrice qu'un cours théorique ?

Pas du tout 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Beaucoup

Le jeu de l'oie sur les différents thèmes des BPF est-il plus utile pour vous qu'un diaporama ?

Pas utile 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Très utile

Le jeu des risques/prévention vous a-t-il plu ?

Pas du tout 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Beaucoup

Cette formation vous a-t-elle a été utile ? **OUI** ☐ **NON** ☐

Voyez-vous des améliorations à effectuer ? **OUI** ☐ **NON** ☐

Si OUI, lesquels ?

<u>Commentaires divers :</u>

ANNEXE 2 : QUESTIONS ET REPONSES (ANIMATEUR) - PRODUCTION

N° de la question	Questions	Réponses BPF
3.1 **Production**	Je ne sais pas **comment** réaliser une opération : A. Je téléphone à l'Assurance Qualité B. J'improvise C. Je consulte le manuel opérateur	**Réponses C.** C'est le manuel opérateur qui fait foi puisqu'il est approuvé par la supervision.
3.2 **Production**	A partir du moment où on utilise un **SAS Matière / Matériel**, on peut entrer tout ce que l'on veut dans les locaux, vrai ou faux ?	**Faux,** on ne peut entrer par le SAS Matière / Matériel qu'un matériel adapté à la classe et nettoyé d'une façon adéquate (cf. BPF -Ligne Directrice 1)
3.3 **Production**	Puis-je de moi-même **déroger** à une procédure ?	**Non, en aucun cas.** Toute demande de dérogation même ponctuelle exige une véritable analyse en prenant en compte les impacts qualité et économiques "Tous les écarts dans le procédé sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies" (B.P.F. -5 Principe)
3.4 **Production**	Que fait-on en cas **d'anomalie** en cours de production ? A. On ne fait rien B. On informe notre superviseur C. On rédige un formulaire de déviation D. On attend que la nouvelle équipe arrive	**Réponse B et C.** **On informe le superviseur et on rédige avec lui un formulaire de déviation et on décide peut-être l'arrêt de la production si besoin.** "Tous les écarts dans le procédé et tous les défauts observés dans le produit sont documentés et font l'objet d'investigations approfondies" (BPF -5. Principe)
3.5 **Production**	J'ai terminé mon contrôle. La machine fonctionne correctement. J'ai du **temps** devant moi jusqu'au prochain contrôle. Que fais-je ? A. Je vais boire un verre d'eau ou faire une pause B. Je surveille ma machine C. Je lis une procédure ou un mode opératoire D. Je range la zone	**Réponse B C et D**

3.6 **Production**	En **cours** de production, quelles mentions doivent figurer sur **un équipement ou une zone de production** ?	"À tout moment de la production, tous les produits, les récipients contenant du vrac, le matériel le plus important et, le cas échéant, les locaux utilisés, doivent être **étiquetés ou identifiés par tout autre moyen** en indiquant le nom du produit fabriqué, son dosage, si nécessaire et le numéro de lot. S'il y a lieu, le stade de production doit également être mentionné" (BPF -5.12. et 5.46.)
3.7 **Production**	Quelles sont les **4 informations** qui identifient une matière première ?	Les 4 mentions qui identifient une matière première sont : - **Le code article** - **Le numéro de lot** - **Le nom** - **La date de péremption** (Cf. BPF - 5.29.)
3.8 **Production**	Quand doit-on se laver les mains ?	On doit se laver les mains **avant et après la prise de poste, à chaque passage aux toilettes, avant et après les pauses ... En cas de geste contaminant** "Le personnel est invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition" (B.P.F. -3.39)
3.9 **Production**	Un technicien de maintenance emmène une pièce de production à l'atelier de **maintenance**. En la ramenant en production, A. Il le signale au chef d'équipe (pour adapter le nettoyage à l'opération à effectuer) B. Il la nettoie et la range dans un placard C. Il la remonte sur la machine	**Réponse A**

ANNEXE 3 : PLAN D'ACTION

Horaires matin 8h45	Animateur	Arrivée des participants	**Horaires après-midi 13h30**	Arrivée des participants
8h50 – 8h55	Les deux personnes	Présentation animatrice puis du personnel : tour de table (nom, service)	**13h35-13h40**	Présentation animatrice puis du personnel : tour de table (nom, service)
8h55 – 9h05	Manon	Contexte de la présence : début diaporama (5 slides)	**13h40-13h45**	Contexte de la présence : début diaporama (5 slides)
9h00-10h00	Animateur QA	Jeu de l'oie : Apprend en jouant. Le but est de participer : pas de perdant. Finir les questions sans jouant si moins d'une heure. Boire verre eau.	**13h45-14h45**	Jeu de l'oie : Apprend en jouant. Le but est de participer : pas de perdant. Finir les questions sans jouant si moins d'une heure. Boire verre eau.
10h00-10h15		Pause (temps pouvant être modifié si jeu de l'oie plus long)	**14h45-15h00**	Pause (temps pouvant être modifié si jeu de l'oie plus long)
10h15-10h35	Manon + illustration QA	Risque et prévention (temps pouvant être modifié si jeu de l'oie plus long) 7 slides	**15h-15h20**	Risque et prévention (temps pouvant être modifié si jeu de l'oie plus long) 7 slides
10h35-11h05		Evaluation Questionnaires de satisfaction	**15h20-15h50**	Evaluation Questionnaires de satisfaction
11h05-11h15	Manon	Correction	**15h50-16h**	Correction

ANNEXE 4 : EXTRAIT DE L'ANALYSE DE RISQUE DU SERVICE DE PRODUCTION

ARI Data Integrity Production

N° Risque	Etapes du processus	Etape du cycle de vie de la donnée	Type de données	Etapes ALCOA	Classification de la défaillance	Scénarios de risque	Cause potentielle	G	D	O	C	Mesures et moyen de maitrise des risques
R08	TOUS	Création/ Enregistrement de la donnée	Electronique	CONTEMPORAINE	Antidatage et enregistrements différés	Données	Mauvaise synchronisation PC	16	2	2	64	Synchronisation date/heure sur serveur
R09	TOUS	Création/ Enregistrement de la donnée	Papier	CONTEMPORAINE	Antidatage des documents	Fonctions Données	Erreur humaine	16	2	4	128	Formations BPF et Data Integrity Informatisation Transparence de l'environnement de travail Remonté des problèmes Conscience professionnel

Université de Bourgogne

UFR des Sciences de Santé

Circonscription Pharmacie

TITRE DE LA THÈSE : Rencontre de l'humain et l'informatisation dans la maitrise de la qualité des données dans une unité de production pharmaceutique

AUTEUR : Manon BOCQUEL

RESUMÉ :

La protection du patient reste la priorité pour les industries de santé. De nombreux enjeux, ont dirigés les industries pharmaceutiques vers l'acquisition d'un système de management de l'intégrité des données.

L'informatisation s'est développée à grande vitesse en transformant le quotidien des industries et l'aspect humain a été bousculé. L'intégrité des données à travers le facteur humain et l'informatisation sont-ils compatibles ? Quel est le meilleur moyen pour maitriser l'intégrité des données ? L'humain seul ? Uniquement l'informatisation ? Ou l'association des deux ?

Pour répondre à ces problématiques, dans une première partie sont développées les notions primordiales et la réglementation concernant l'intégrité des données, les failles et conséquences de ce concept et l'apport des systèmes d'informations.

Dans une deuxième partie, un cas pratique dans une unité de production est étudié avec la mise en place d'une enquête de maturité et une analyse risque afin de cibler le concept et ses risques dans l'entreprise. Ces éléments ont permis de mettre en place un plan d'action concernant la maîtrise des données et ainsi d'étudier l'aspect humain avec ses déviations, l'apport des formations et la gestion des accès. Tout comme, l'apport des systèmes d'information, leur sécurisation et leur gestion.

Cette étude confirme que l'informatisation ou le facteur humain seul ne suffit pas à maitriser la qualité des données. L'humain permet de maîtriser les risques liés à l'informatisation et inversement l'informatisation diminue les risques humains.

MOTS-CLÉS : Intégrité des données / risques / humain / informatisation / industrie pharmaceutique