

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Application des deux nouvelles approches
pour la gestion et la maîtrise de l'intégrité
des données (data integrity) en industrie
Pharmaceutique.**

Présenté par :

- Melle AIT ISSAD Naouel.

Encadré par :

- Dr.CHERIET Nabil.

Année universitaire 2023/2024

ملخص

إدارة الجودة هي واحدة من أهم مبادئ الإدارة لأي منظمة، بغض النظر عن قطاع نشاطها، وخاصة في القطاع الصيدلاني. يضمن الحفاظ على معايير الجودة الكافية في مواقع إنتاج الأدوية الصيدلانية أن تلبى الأدوية المنتجة المبادئ الرئيسية لجودة المحترفين في الدواء وسلامته وفعاليتيه. تعد نزاهة البيانات أحد المتطلبات الأساسية لأنها تضمن أن القرارات التي يتخذها الصناعة والسلطات التنظيمية مستندة إلى بيانات موثوقة. يمكن أن يؤدي عدم الامتثال لهذه المتطلبات إلى حدوث عدد كبير من النتائج غير الصالحة، مما يؤدي إلى اتخاذ قرارات غير مناسبة قد تؤثر بشكل محتمل على المرضى وتسبب مشاكل بعد التسويق وسحب دفعات المنتجات. في إطار هذا العمل، قمنا بتطوير نهجين قابلين للتطبيق على الوثائق الورقية والإلكترونية لتقييم مستوى المخاطر المرتبطة بهذه عدم المطابقات بشكل منطقي بهدف توجيه مديري ضمان الجودة في اتخاذ قرارات موضوعية.

RESUME

La maîtrise de la qualité est l'un des principes de gestion les plus importants pour toute organisation, quel que soit son secteur d'activité et particulièrement pour le secteur pharmaceutique. Le maintien de normes de qualité suffisantes sur les sites de production pharmaceutique permet de s'assurer que les médicaments produits répondent aux grands principes de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament. L'intégrité des données ou « data integrity » est une des exigences fondamentales car elle garantit que les décisions prises par les industriels et les autorités réglementaires sont issues de données fiables.

Le non-respect de ces exigences peut entraîner un nombre élevé de résultats non valides, et causer ainsi des prises de décisions inadaptées ayant un impact potentiel sur les patients, et entraîner des problématiques de post-commercialisation et de rappels de lots.

Dans le cadre de ce travail, nous avons développé deux approches applicables aux documents papiers et électroniques pour évaluer le niveau de risque de ces non-conformités de façon rationnelle afin d'orienter les responsables de l'assurance qualité à prendre une décision objective.

ABSTRACT

Quality management is one of the most important management principles for any organization, regardless of its sector of activity, particularly in the pharmaceutical sector. Maintaining adequate quality standards at pharmaceutical production sites ensures that the drugs produced meet the major principles of drug quality, safety, and efficacy. Data integrity is one of the fundamental requirements because it ensures that decisions made by industry professionals and regulatory authorities are based on reliable data.

Failure to meet these requirements can result in a high number of invalid results, leading to inappropriate decisions that could potentially impact patients and cause post-market issues and batch recalls.

In this work, we have developed two approaches applicable to both paper and electronic documents to rationally assess the level of risk associated with these non-conformities, aiming to guide quality assurance managers in making objective decisions.

DEDICACES

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers,

A ma Chère Mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que t'es consenti pour mon instruction et mon bien être.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices, puisse dieu, le très haut, tu accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon père

Qui n'as jamais cessé de me soutenir, de me motiver pour atteindre mes objectives ; ta patience, ta confiance et ton amour ont été toujours une source d'encouragement pour moi.

A mes grands parents,

Que ce travail, soit l'expression des vœux que vous ne cessez de formuler dans vos prières.

A mon oncle Mohamed,

Qui est toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma réussite.

A mes chères sœurs,

pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères,

pour leur appui et leur encouragement,

A mes nièces et mes neveux,

*A ma très chère amie et sœur **Nour Elhouda** , symbole de tendresse et de fidélité.*

A mon encadreur, Dr. CHERIET Nabil,

A tous les membres de ma famille et mes amis,

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer.

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

*Avant tout, je remercie **Dieu** tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, la persistance et m'a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite,*

*je remercie mes très chers **parents** qui ont toujours été là pour moi, ainsi que mes frères et sœurs pour les encouragements.*

*Je voudrais remercier, mon professeur et encadreur, **Dr. CHERIET Nabil**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

*Je remercie les membres du **jury** pour leur présence ainsi que d'avoir accepté d'évaluer ce modeste travail .*

*Je tiens à remercier sincèrement **Mme Hassaine Amina**, la directrice d'assurance qualité au sein de l'entreprise pharmaceutique Hikma Pharma d'avoir accepté ma demande de stage.*

*Un merci très spécial à **Mr Boudiaf Billel**, le Superviseur d'assurance qualité pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements .*

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.

Mes plus sincères remerciements au cadre professoral du département génie des procédés.

ma meilleure amie A.Roufeida, et tous mes amis .

A toute ma famille .

A tous mes collègues de promo, a qui je souhaite plus de succès.

Merci !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
1.1.La qualité.....	3
1.2.Les référentiels utilisés en qualité	4
1.2.1.Les Bonnes Pratiques de Fabrication	4
1.2.2.International Conference of Harmonization	5
1.2.3.Les normes	6
1.2.3.1.International Organization for Standardization	7
I.3.Les concepts liés à la qualité pharmaceutique	8
I.3.1.L'assurance qualité.....	8
I.3.2.Le contrôle qualité	9
I.3.3. La gestion du risque qualité.....	9
1.4.Le système qualité pharmaceutique	10
1.4.1.Rôle du système qualité pharmaceutique.....	11
1.4.2.Eléments du système qualité pharmaceutique	12
1.4.3.Responsabilités et rôles de la direction.....	13
1.4.4.Amélioration continue du système qualité pharmaceutique	14
1.4.5.Rôles et fonction du département Assurance Qualité	14
I.5. Les méthodes de gestion de la qualité	16
I.5.1 La roue de Deming	16
I.5.2.Méthode 5M – Ishikawa	17
I.5.3.La règle des « cinq pourquoi »	18
I.5.4.La méthode QQQQCP	19
I.5.5.Brainstorming.....	20
I.5.6.Le Six Sigma	21
I.5.7. La règle des 8D.....	22
I.5.8.La méthode 5S.....	23
I.5.9.Diagramme de Pareto.....	23
I.5.10.AMDEC	24
CHAPITRE II : L'INTEGRITE DES DONNÉES (DATA INTEGRITY) DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	
II.1.Définition de l'intégrité des données	26
II.2.Outils de la Data Integrity	26
II.2.1.Donnée	26
II.2.1.Métadonnée	27
II.2.2.Donnée originale	27
II.2.3.Copie conforme (True Copy)	27
II.3.Management de l'intégrité des données	27
II.3.1.Principes ALCOA et ALCOA +	28
II.3.2.Connaissance et prise de décision	32

II.4.Cycle de vie d'une donnée	33
II.4.1.Enregistrement	33
II.4.1.1.Format des données	34
II.4.1.2.Inclusion / exclusion des données	34
II.4.1.3.Enregistrement manuel	34
II.4.1.4.Enregistrement électronique	34
II.4.1.5.Droits d'accès et administration	35
II.4.1.6.Signature électronique	35
II.4.2.Traitement	36
II.4.3.Contrôle	36
II.4.3.1.Audit trail	37
II.4.3.2.Contrôle des données	37
II.4.4.Stockage / Archivage / Destruction	38
II.5.Le référentiel américain : 21 CFR Part 11	39
II.6.Quelques problèmes relatifs au manquement de la data integrity	39

CHAPITRE III : GESTION DE L'INTEGRITE DES DONNÉES (DATA INTEGRITY)

III.1.Gestion de l'intégrité des données (data integrity) au niveau du laboratoire HIKMA PHARMA ALGERIA (Staoueli)	41
III.1.1. Domaine d'application de la procédure de l'intégrité des données	41
III.1.2. Techniques de détection de non-conformité de l'intégrité des données.....	41
III.1.3. Techniques d'identification de non-conformité de l'intégrité des données	42
III.1.4. Implémentation et suivi des CAPAs.....	43
III.2.Estimation du risque	45
III.2.1.Probabilité [P]	45
III.2.2.Détection [D]	46
III.2.3.Sévérité [S].....	46
III.2.3.4.Niveau du risque.....	47

CHAPITRE IV : IMPLÉMENTATION DES DEUX APPROCHES

IV.1.Approche N°01 : L'analyse d'un système informatisé (SI) par questionnaire.	48
IV.1.1.Présentation de l'approche.....	48
IV.1.2.Objectif	48
IV.1.3.Etude de cas réel	48
IV.2.Approche N°02 : Modélisation des Processus et des Flux de Données	56
IV.2.1.Présentation de l'approche.....	56
IV.2.2.Objectif	56
IV.2.3.Méthode	56
IV.2.4.Etude de cas réel	57

CONCLUSION GENERALE	65
----------------------------------	----

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABREVIATIONS

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

GMPs : Good Manufacturing Practices

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ISO : International Standard Organisation

ICH : International Conference on Harmonization.

CEN : Comité Européen de Normalisation

AFNOR : Agence Française de Normalisation

ANSI : American National Standard Institute

BSI : British Standards Institute

SMQ : Systèmes de management de la qualité

OMS : organisation mondiale de la santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

AQ : Assurance qualité

CQ : Contrôle qualité

Cp : Comprimé

QRM : Quality Risk Management

CAPA : Actions correctives et préventives

SQP : Système qualité pharmaceutique

APR : Revues qualité produit

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

BPx/GxP : Bonnes Pratiques. Termes génériques français/anglais englobant les bonnes pratiques

• BPC/GCP (d'essais cliniques) , • BPF/GMP (de fabrication), • BPL/GLP (de laboratoires), • BPD/GDP (de distribution)

DI : Data integrity Intégrité des données en français.

FDA : Food and Drug Administration

CFR : Code of Federal Regulation

ALCOA : Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate

ALCOA + : ALCOA et Complètes, Cohérentes, Durables, Disponibles (Available)

RPN : Risk Priority Number

SI : Système Informatisé

SOP : Standard Operating Procedure

LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Les opérations de la production pharmaceutique	3
Figure I.2 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise	4
Figure I.3: Les 9 Chapitres principaux des BPF	5
Figure I.4 : Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10.....	6
Figure I.5 : Schéma d'un système de management de la qualité	8
Figure I.6 : Processus de la gestion du risque qualité	9
Figure I.7: Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10	13
Figure I.8: Organigramme d'un département Assurance Qualité	15
Figure I.9 : Roue de Deming	17
Figure I.10 : Diagramme d'Ishikawa	18
Figure I.11 : Schéma récapitulatif de la méthode 5P	19
Figure I.12 : Les étapes de six sigma DMAIC	21
Figure I.13 : Les étapes de la méthode 8D	22
Figure I.14 : Schéma d'un diagramme de Pareto	23
Figure II.1 : Principe de l'acronyme ALCOA	27
Figure II.2 : Intégrité des données et management de la qualité	31
Figure II.3 : Cycle de vie d'une donnée	32
Figure II.4 : Schema droits d'accès	34
Figure II.5 : Schema illustrant le parallele entre la signature electronique et la signature manuscrite	34
Figure III.1 : Logigramme de gestion des actions correctives et préventives (CAPAs).....	42
Figure IV.1 : Représentation du processus de compression en diagramme de flux	56
Figure IV.2 : Répartition des modes de défaillance selon la classification de criticité	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1: Tableau explicatif de l'outil QOOQCP	19
Tableau I.2 : Exemple de synthèse de l'application de l'AMDEC à un processus	24
Tableau II.1 : Résumé Des Principes d'ALCOA+ Et Leurs Définitions	30
Tableau III.1 : Les niveaux et indices de la Probabilité	43
Tableau III.2 : Les niveaux et indices de Détectabilité	44
Tableau III.3 : Les niveaux et indices de Sévérité	45
Tableau III.4 : La classification de risque d'écart	45
Tableau IV.1 : Identification simplifiée du SI (Balance Analytique)	47
Tableau IV.2 : Illustration du questionnaire évaluant DI d'un SI	48
Tableau IV.3 : Illustration d'une cotation par thématique	49
Tableau IV.4 : Cotation d'une Balance Analytique évaluée	49
Tableau VI.5 : Illustration d'une grille de cotation d'un SI évalué	50
Tableau IV.6 : Analyse de risque du différents problèmes DI durant le processus de compression selon l'AMDEC	57
Tableau IV.7 : Mise en place de CAPA	59

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique joue un rôle essentiel dans le système de santé mondial. En Algérie, ce secteur connaît un développement significatif, avec plus de cent laboratoires pharmaceutiques publics ou privés, qui découvrent, mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale. [1].

Cette activité est strictement encadrée par un contexte réglementaire spécifique, nécessitant la mise en place d'exigences rigoureuses pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments commercialisés, donc il convient aux industriels de mettre en place un système de gestion de la qualité performant [2].

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue [3]. Plusieurs approches de management ont vu le jour ces dernières décennies notamment L'intégrité des données ou « data integrity ». [4]

L'intégrité des données est : « la mesure dans laquelle toutes les données doivent être complètes, cohérentes et précises tout au long de leur cycle de vie » [5]. En effet lors des inspections par les autorités de santé au niveau mondial, il est constaté une recrudescence de manquements graves à ce principe : données supprimées ou non prises en compte, re-tests jusqu'à la conformité, perte ou manque de traçabilité, voire la falsification des données [4].

Toute mauvaise manipulation des données, même involontaire peut compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et en fin de compte la santé publique. En outre les problèmes de la data integrity deviennent rapidement une menace pour la rentabilité du fabricant des produits pharmaceutiques. L'impact en termes de pertes de ventes des produits concernés et les coûts de remédiation sont bien documentés [6].

L'objectif de ce mémoire est donc de répondre à la problématique suivante : comment évaluer et maîtriser les différentes non-conformités liés aux manquements de l'intégrité des données (Data integrity) ?

Pour traiter les causes racines de ces non-conformités, deux approches globales sont nécessaires doivent être intégrée de manière efficace dans le système de gestion de la qualité, et elles doivent s'appliquer aux documents papiers et électroniques.

Ce travail s'articule en quatre chapitres ; le premier chapitre présente la qualité en industrie pharmaceutique, les concepts fondamentaux, contexte réglementaire et la gestion de risque qualité.

Le deuxième chapitre porte sur les principes et les outils de la Data integrity ;

Le troisième chapitre présente en détail la de l'intégrité des données (Data integrity) au niveau du laboratoire HIKMA PHARMA;

Le quatrième chapitre porte sur l'implémentation de notre approche;

Nous finirons la rédaction du présent manuscrit avec une conclusion générale.

Chapitre I:

LA GESTION DE LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTTIQUE

L'introduction

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe toutes les entreprises qui mènent des activités de recherche, de développement, de test et de commercialisation des médicaments, tant pour les humains que pour les animaux.

La production pharmaceutique, représente l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis. Elle englobe principalement les activités de fabrication, de conditionnement, de contrôle qualité, de maintenance et de logistique.

Un site de production pharmaceutique est un établissement qui doit se plier aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPFs), qui sont l'équivalent français des Good Manufacturing Practices (GMPs). Ces règles ont pour but de garantir la qualité des médicaments et leur conformité aux spécifications contenues dans les dossiers d'enregistrement (AMM). Elles s'appliquent à tous les aspects de la fabrication, y compris les locaux, le matériel, le personnel, les matières premières et les méthodes de production.. [7]

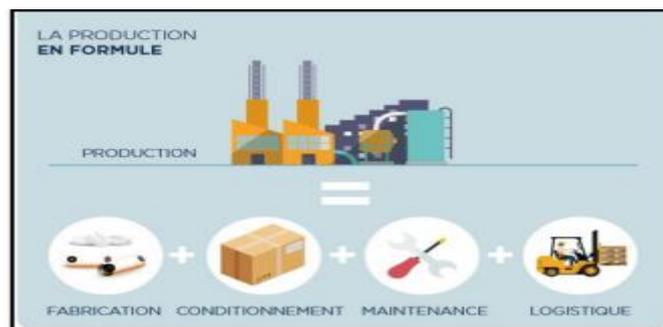


Figure I.1: Les opérations de la production pharmaceutique

1.1.La qualité

La qualité, selon la norme ISO 9000:2015, est la capacité d'un objet à répondre aux exigences grâce à ses caractéristiques intrinsèques. Cette norme garantit également la conformité de l'organisation de l'entreprise à une politique clairement définie.

Dans une entreprise, la qualité est essentielle à la fois pour l'organisation et la production, dans le but de produire des produits et des services de qualité répondant aux besoins des clients tout en minimisant les coûts..[8]

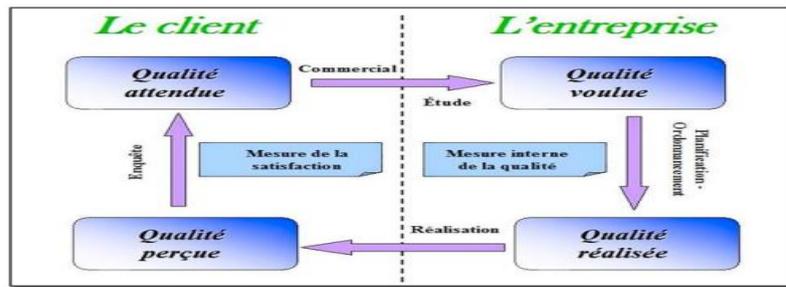


Figure I.2 : Adéquation entre les exigences clients / entreprise

La gestion qualité pharmaceutique permet de concrétiser trois principaux objectifs qui complètent et renforcent les exigences des référentiels : [9]

- **Assurer la réalisation du produit :** il faut créer, installer et maintenir un système qui permet de fournir des produits de qualité adéquate pour répondre aux besoins des patients, des professionnels de santé et des autorités réglementaires.
- **Etablir et maintenir une phase de maîtrise :** le but est de développer et d'utiliser des systèmes de surveillance et de contrôle performants pour suivre la qualité des produits et du processus, en garantissant la pertinence et la fiabilité des processus.
- **Faciliter l'amélioration continue :** il est important d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations nécessaires pour améliorer la qualité des produits et du processus, en réduisant les variations et en renforçant l'innovation et le système de qualité pharmaceutique, afin de répondre de manière constante aux exigences en matière de qualité.

1.2. Les référentiels utilisés en qualité

1.2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Afin de s'assurer de la qualité de leurs produits, les établissements autorisés doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui sont la version française des Good Manufacturing Practice (GMP) américaines.

Les BPF sont une exigence réglementaire de l'ANSM et sont essentielles pour réduire les coûts liés aux défauts de qualité. Elles sont également un élément clé de l'assurance qualité, garantissant que les médicaments sont produits et contrôlés de manière cohérente selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation. Bien que les BPF définissent des objectifs de qualité, elles ne fournissent pas les moyens de les atteindre. [10]

Les BPF sont composées de 3 parties :

- Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.

- Les bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments.
- Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

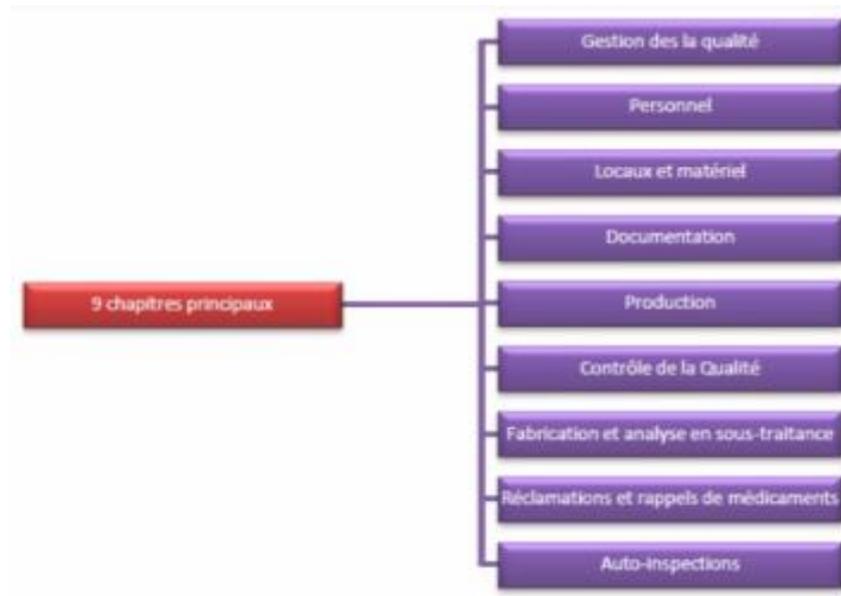


Figure I.3: Les 9 Chapitres principaux des BPF

I.2.2. International Conference on Harmonization:

La conférence internationale sur l'harmonisation a été mise en place en 1990 pour rassembler les représentants de différents pays, notamment d'Europe, du Japon et des États-Unis. Son objectif est de standardiser les exigences relatives à l'enregistrement des médicaments à usage humain et de discuter des aspects scientifiques et techniques. Cette harmonisation vise à garantir la sûreté, la qualité et l'efficacité des médicaments enregistrés dans les pays participants. Pour participer à cette conférence, les pays doivent disposer d'un système réglementaire pharmaceutique certifié et homologué, et respecter les bonnes pratiques de fabrication. Pour y répondre, [11]

l'ICH est divisé en 4 grandes thématiques : [11]

- Quality Guidelines (= Exigences de Qualité)
- Safety Guidelines (= Exigences de Sécurité)
- Efficacy Guidelines (= Exigences d'Efficacité)
- Multidisciplinary Guidelines (=Exigences Multidisciplinaires)

À l'origine, l'ICH Q10 a établi la notion de système de qualité pharmaceutique. La plupart des exigences applicables aux fabricants se trouvent dans les BPF. L'ICH Q10 complète les ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et ICH Q9 « Management du risque qualité ». L'ICH Q8

renforce le lien entre le développement pharmaceutique et la fabrication, tandis que l'ICH Q9 facilite le système de qualité pharmaceutique par la gestion des risques. Cette corrélation est illustrée dans la Figure I.4. [12]



Figure I.4 : Corrélation ICH Q8, ICH Q9 et ICH Q10

1.2.3. Les normes

Selon l'ISO (Organisation internationale de normalisation), une norme : « C'est un document approuvé par un organisme reconnu, qui fournit des règles et des directives pour des activités communes et répétées, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte spécifique ». Il existe différents types de normes, qui sont :

- Les normes fondamentales : Elles réglementent les signes, les symboles, et la terminologie.
- Les normes de spécifications : Elles donnent des indications sur les caractéristiques et les performances qu'on peut attendre d'un produit ou d'un service.
- Les normes d'analyses et d'essais : Celles-ci déterminent les tests qu'on doit effectuer avant la sortie d'un produit ou d'un service .
- Les normes d'organisation : Ces dernières concernent le management de la qualité, et le process qualité. Les organismes de normalisation, nationaux ou internationaux, rédigent ces normes. Les plus connus sont :
 - ISO : Organisation Internationale de Normalisation .
 - CEN : Comité Européen de Normalisation.
 - AFNOR : Agence Française de Normalisation .
 - ANSI : American National Standard Institute.
 - BSI : British Standards Institute.

1.2.3.1. International Organization for Standardization: [13, 14]

"L'Organisation Internationale de Normalisation", ou ISO en anglais, est une organisation non gouvernementale qui cherche à faciliter la coordination et l'unification des normes industrielles dans le monde entier. Pour ce faire, l'ISO rassemble des comités techniques composés d'experts des secteurs industriels, techniques et économiques. Ces comités travaillent ensemble pour élaborer des normes ISO.

Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont définies dans les séries ISO 9000 :2000 et ISO 9000 :2008. Il s'agit des normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004.

➤ ISO 9000 "Systèmes de Management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire"

Cette norme définit le vocabulaire utilisé dans la norme ISO 9001 mais surtout les 8 principes qui sous-tendent le management de la qualité.

1. L'orientation client.
2. Le leadership.
3. L'implication du personnel .
4. L'approche processus .
5. Le management par approche système.
6. L'amélioration continue.
7. L'approche factuelle pour la prise de décision.
8. Les relations mutuellement bénéficiaires avec les fournisseurs.

➤ ISO 9001 "Systèmes de management de la qualité – Exigences"

Seule norme à pouvoir être utilisée à des fins de certification, elle fournit un ensemble d'exigences normalisées pour un SMQ. Elle définit comment établir, documenter et maintenir un système de management de la qualité efficace. [13]

➤ ISO 9004 "Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances"

Cette norme décrit les éléments constitutifs d'un système de management de la qualité et fournit les lignes directrices de la démarche à mettre en œuvre permettant aux entreprises de réaliser des performances durables. [14]

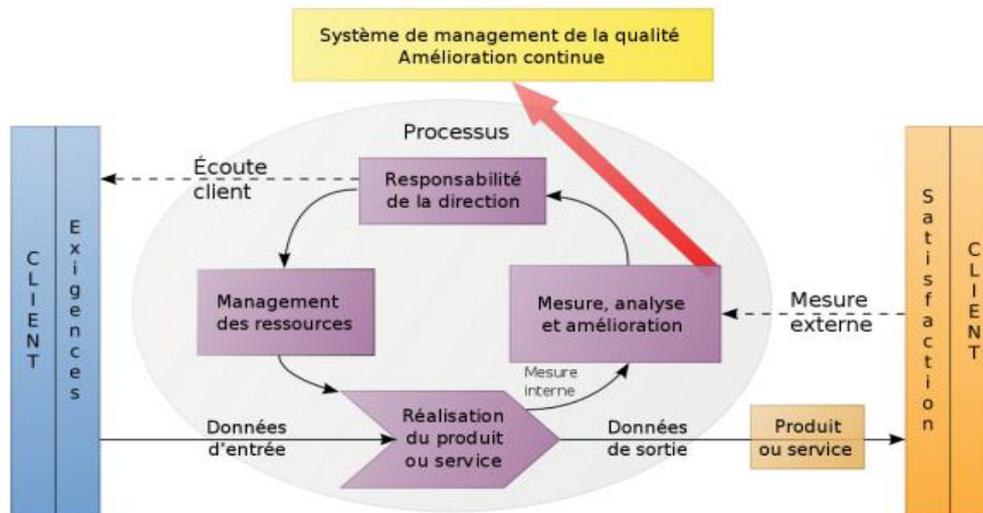


Figure I.5 : Schéma d'un système de management de la qualité

La mise en place d'une démarche de management de la qualité a pour but d'atteindre certains enjeux :

- Enjeux économiques : fidélisation des clients, accroissement des parts de marché, réduction des coûts de non-qualité, conservation de connaissances et des pratiques d'entreprise, intégration plus efficace des nouveaux collaborateurs.
- Enjeux commerciaux : se distinguer des concurrents, conquérir et maintenir des gros marchés.
- Enjeux humains et techniques : formation du personnel, intégration des nouveaux collaborateurs, opportunité pour "réveiller" l'entreprise.
- Autre enjeu possible : répondre à la réglementation en vigueur. [15]

I.3 .Les concepts liés à la qualité pharmaceutique

I.3.1 .L'assurance qualité [16]

Dans une entreprise pharmaceutique, l'Assurance Qualité est un outil de gestion qui s'occupe de tout ce qui peut affecter la qualité du produit, qu'il s'agisse de facteurs individuels ou collectifs. Elle comprend toutes les mesures prises pour garantir que les médicaments sont de qualité suffisante pour leur usage prévu.

Un produit de qualité suffisante est celui qui respecte les normes de qualité établies dans son dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

1.3.2 .Le contrôle qualité [16]

Le contrôle qualité est une étape importante dans la fabrication de produits. Cela implique de vérifier que le produit est conforme à sa définition ou à ses spécifications. Cette étape couvre l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle et les procédures d'organisation, de documentation et de libération. Tout cela sert à s'assurer que les analyses nécessaires ont bien été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour une utilisation, une vente ou une distribution avant d'avoir été jugés satisfaisants en termes de qualité.

1.3.3. La gestion du risque qualité [17]

La gestion du risque qualité ou QRM (Quality Risk Management) est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

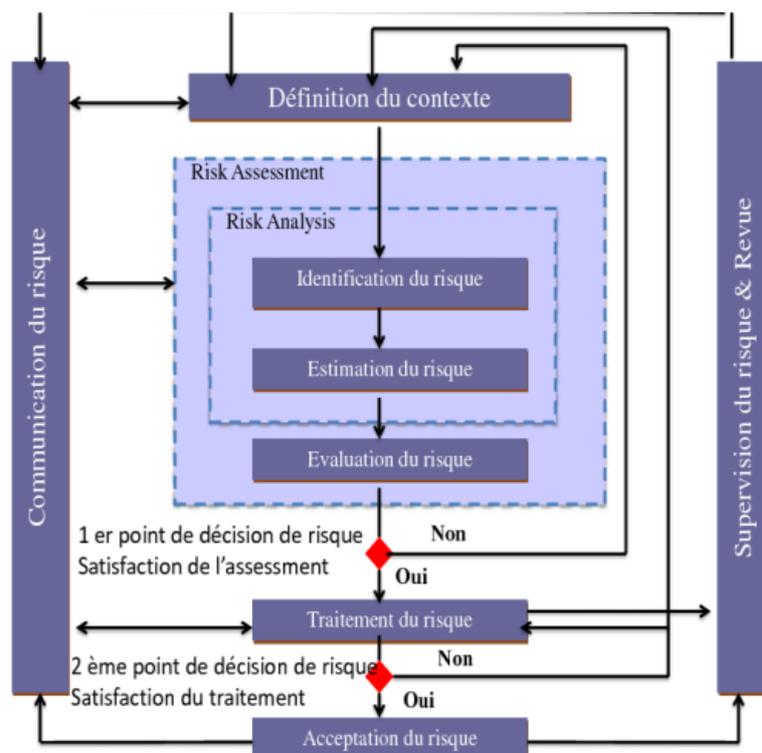


Figure I.6 : Processus de la gestion du risque qualité

1.4.Le Système Qualité Pharmaceutique

Le concept du système de qualité pharmaceutique, tel que défini par l'ICH Q10, vise à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments dans le monde entier, dans l'intérêt de la santé publique. La mise en place de ce système tout au long du cycle de vie des produits pharmaceutiques doit favoriser l'innovation, l'amélioration continue et renforcer la collaboration entre les activités de développement et de production.

Ce système qualité pharmaceutique peut couvrir l'ensemble du cycle de vie du produit bien que la partie développement pharmaceutique soit seulement optionnelle dans les BPF/GMPs. [13]

Ses principaux objectifs sont : [18]

1. établir, adapter et maintenir un système permettant de fournir un produit avec les attributs de qualité appropriés aux besoins du patient, des professionnels de santé, des autorités réglementaires et des clients.
2. développer et utiliser un contrôle efficace et un système de contrôle pour la performance du procédé et la qualité du produit.
3. identifier et mettre en place les améliorations appropriées à la qualité du produit, les améliorations du procédé, la réduction de la variabilité. La gestion du risque par la qualité peut être utile pour identifier et privilégier les axes d'amélioration continue.

La réalisation des trois objectifs précédents est facilitée par la gestion des connaissances sur les procédés et les produits tout au long du cycle de vie de ces derniers, à savoir: développement pharmaceutique, transfert technologique, validation des processus, fabrication, innovation, amélioration continue et maîtrise des changements. L'atteinte de ces trois objectifs est également facilitée par l'utilisation de la gestion des risques permettant d'identifier, évaluer, maîtriser et suivre les risques qui sont apparus ou potentiels. [18]

D'une manière générale, selon l'ICH Q10, « le système qualité pharmaceutique doit être conçu, organisé et documenté de façon claire et être adapté à la taille de l'établissement pour lequel il est établi. Son efficacité doit être suivie, via la mise en place d'indicateurs de performance, et les responsabilités de la direction doivent être clairement spécifiées.

1.4.1 Rôle du système qualité pharmaceutique [19]

Un système qualité approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir que :

- Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication ;
- Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques adoptées;
- Des dispositions sont prises pour que la fabrication, l’approvisionnement et l’utilisation des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects, par la sélection et le suivi des fournisseurs ;
- Des processus sont en place pour assurer la gestion des activités externalisées ;
- Tous les contrôles nécessaires sur les produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations ;
- Les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu’une personne qualifiée n’a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences réglementaires en vigueur ;
- Le stockage, la distribution et la manipulation des produits finis assurent la préservation de la qualité pendant toute leur période de validité.

Pour mettre en place un tel système, les ICH Q10 proposent l’utilisation de la gestion des connaissances et des risques qualité comme facilitateurs. Ils favorisent la réalisation des objectifs en apportant les moyens nécessaires à la prise des décisions qui concernent la qualité des produits.

En effet, la gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés et aux composants. Elle permet de ce fait d’utiliser les données provenant des études de validation, des expériences de fabrication et des activités de maîtrise des changements pour garantir la qualité et permettre l’amélioration continue.

De même, la gestion des risques qualité fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique. Elle permet une approche proactive pour identifier, évaluer scientifiquement et contrôler les risques potentiels de qualité. Elle facilite l’amélioration de la performance des procédés et de la qualité des produits.

I.4.2 Eléments du système qualité pharmaceutique [19]

Le système qualité pharmaceutique est composé de quatre (4) éléments qui doivent être appliqués de manière appropriée et proportionnée :

- **Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit :**

Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et exécuter un système de surveillance afin de s'assurer du maintien d'une phase de maîtrise. Un système efficace de surveillance fournit « l'assurance de l'aptitude continue des processus et contrôles à fabriquer un produit de qualité attendu et permet d'identifier les secteurs pouvant faire l'objet d'amélioration continue » (ICH Q10). un tel système doit utiliser la gestion des risques qualité et fournir les outils de mesure et d'analyse des données statistiques pour identifier les sources de variation affectant la performance du procédé et la qualité du produit. Il repose sur l'ensemble des retours, internes ou externes, faits sur la qualité des produits (réclamations, refus, non-conformités, anomalies, écarts d'audit ...).

- **Un système d'actions correctives et préventives (CAPA) :**

Les entreprises pharmaceutiques doivent mettre en place un système CAPA pour répondre aux problèmes qualité liés aux réclamations, refus, non-conformités, rappels, déviations ou aux écarts d'audit. Une approche structurée du processus d'investigation doit être adoptée, elle doit avoir pour objectif de déterminer les origines des causes. La méthodologie CAPA permet l'amélioration du produit et du procédé et d'améliorer leur compréhension.

- **Un système de gestion des changements :**

Il permet d'avoir une amélioration continue de l'entreprise de manière efficace et opportune. Il doit fournir un haut niveau d'assurance quant à l'absence de conséquences inattendues du fait des changements. Les changements proposés sont évalués pour s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés et que, une fois initiés, ils ne présenteront pas d'impact délétère sur la qualité des produits.

- **La revue de direction :**

Elle permet de vérifier que la performance des procédés et la qualité des produits sont présentes et maîtrisées. Elle inclut les résultats des inspections, audits et toutes autres évaluations dans le but d'identifier les améliorations à apporter, les besoins en formations, l'ordonnancement des ressources.

I.4.3 Responsabilités et rôles de la direction [18]

La direction a la responsabilité finale d'assurer qu'un système qualité pharmaceutique est en place et est capable de satisfaire aux objectifs qualité. Le leadership et la participation active de la direction au système qualité pharmaceutique sont essentiels. Ce leadership doit assurer le soutien et l'engagement du personnel à tous les niveaux. Les rôles, responsabilités et autorités sont définies, communiqués et mis en œuvre dans toute l'entreprise.

La direction doit :

- Participer à la conception, au déploiement, à la surveillance et au maintien du système qualité mis en place et démontrer un soutien fort et visible à ce dernier,
- Assurer un processus de communication efficace et opportun pour faire remonter les problèmes liés à la qualité,
- Définir les fonctions, rôles et responsabilités en matière de qualité dans l'ensemble de l'organisation,
- Conduire des revues de direction,
- Promouvoir l'amélioration continue,
- Engager les ressources appropriées.

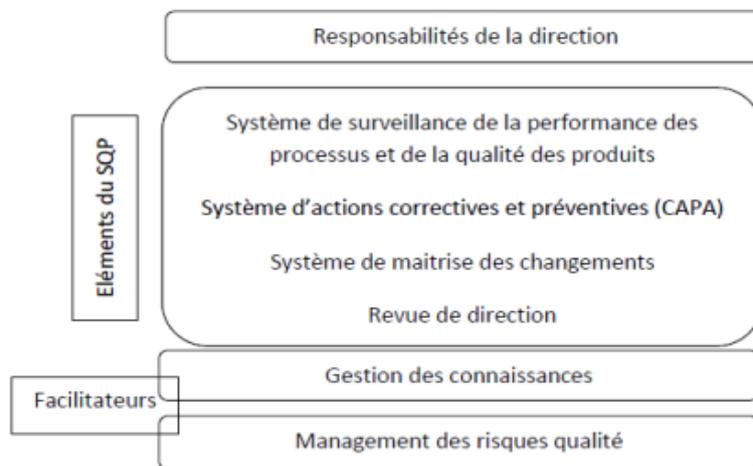


Figure I.7: Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10

I.4.4 Amélioration continue du système qualité pharmaceutique [18].

Il est important pour une entreprise de maintenir un niveau de qualité élevé dans son système qualité pharmaceutique et de l'intégrer dans sa démarche d'amélioration continue. Tout comme une évaluation de la performance des processus et de la qualité des produits doit être effectuée, une évaluation du système qualité pharmaceutique doit également être menée.

De plus, la direction doit s'assurer que des mesures sont mises en place pour surveiller les éléments internes et externes de l'entreprise qui ont un impact sur le système qualité, tels que les changements dans la réglementation, les innovations dans la gestion du système qualité, les changements dans l'orientation de l'entreprise ou les changements de propriété de produits. Les observations résultant de l'évaluation du système qualité pharmaceutique et de la surveillance des éléments internes et externes peuvent conduire à une amélioration du système qualité, une réorganisation des ressources, une mise à jour de la politique qualité et des objectifs qualité, ainsi qu'à la communication de ces observations.

Selon l'ICH Q10, les activités devant être mises en œuvre afin de gérer et d'améliorer en continu le système qualité pharmaceutique sont les suivantes :

- Disposer d'un processus formalisé pour revoir de manière périodique le système qualité. Ce processus doit permettre de mesurer la réalisation des objectifs.
- Gérer de manière efficace la documentation et la communication autour des actions mises en œuvre dans le cadre de la politique qualité de l'entreprise.
- Surveiller les facteurs internes et externes impactant le système qualité, tels que les nouvelles réglementations et recommandations, les innovations, les changements dans l'environnement et les objectifs commerciaux.

I.4.5 Rôles et fonction du département Assurance Qualité [20].

Au sein d'une entreprise pharmaceutique, la responsabilité de la qualité de la production repose sur une "personne qualifiée" qui, en France, doit être un pharmacien. Cette personne est appelée le pharmacien responsable et son objectif est de reproduire le prototype initial en milliers, centaines de milliers ou même en millions d'exemplaires. Le pharmacien responsable doit être en mesure de garantir que le contenu d'une boîte de médicament, prise au hasard dans son entreprise, correspond bien à la composition indiquée sur l'étiquette.

L'Assurance Qualité regroupe toutes les actions entreprises pour garantir la qualité finale du médicament. L'objectif de l'assurance qualité en production n'est pas d'améliorer la qualité. Le niveau de qualité est établi une fois pour toutes, c'est la qualité du prototype qui est fixée pendant la période de conception. Cette qualité de prototype n'est pas une qualité minimale. Si la mise en place d'un système d'assurance qualité représente un progrès, c'est en garantissant une plus grande régularité et donc une grande fiabilité. En d'autres termes, l'assurance qualité ne modifie pas en principe la moyenne, mais diminue la dispersion, c'est-à-dire les écarts par rapport au prototype.

Sur un site de production, dans la majorité des cas le département Assurance Qualité se décline en 4 grandes entités :

- **L'assurance qualité système** : son rôle principal est de s'assurer du maintien du système qualité, on y trouve :
 - La qualification (des équipements et des utilités) et la validation (des procédés et des systèmes informatisés) ;
 - La gestion du système documentaire ;
 - La gestion des modifications (change –control) ;
 - Les audits (internes et externes) et les inspections des autorités de santé ;
- **L'assurance qualité produit ou l'assurance qualité opérationnelle** : c'est un service de proximité à la production situé au dernier échelon du système qualité et qui est responsable de :
 - La mise sur le marché des produits fabriqués (la certification et la libération des lots) ;
 - La gestion des déviations et le suivi des CAPAs ;
 - Le traitement des réclamations clients ;
 - Les revues qualité produit (PQR ou APR).
- **L'assurance qualité fournisseur** : elle gère l'interface avec les différents fournisseurs et sous-traitants.
- **La compliance réglementaire** : elle assure la veille réglementaire et la conformité des produits à leurs dossiers d'AMM. Dans certaines organisations, elle fait partie de la composante système de l'Assurance Qualité.

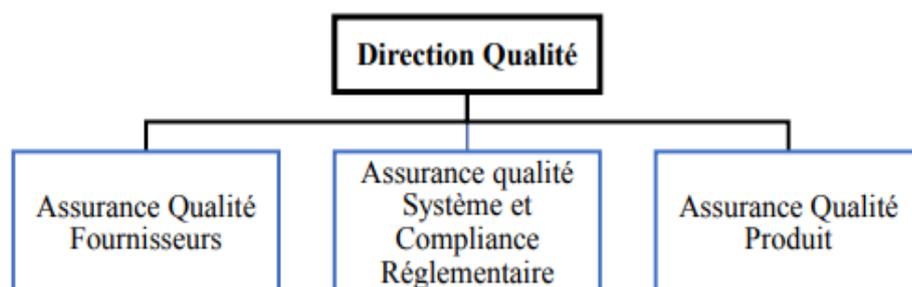


Figure I.8: Organigramme d'un département Assurance Qualité

Ce schéma illustre un exemple, mais la façon dont les services AQ sont divisés peut varier en fonction de la taille et de l'organisation de l'entreprise.

Quelle que soit la configuration, l'objectif de l'assurance qualité est d'améliorer en permanence le système de qualité pharmaceutique. Elle travaille en étroite collaboration avec tous les départements du site pour s'assurer que les exigences du système qualité sont appliquées. Elle établit les règles de gestion des documents qualité, tels que les protocoles, les procédures, les méthodes de fabrication et les spécifications. Ces documents prouvent que les produits ont été fabriqués et testés conformément aux exigences requises et standardisent la qualité du produit.

I.5 Les méthodes de gestion de la qualité [21]

Les industries pharmaceutiques ont depuis longtemps entrepris des efforts pour améliorer la qualité de leurs produits. Souvent, les professionnels trouvent des solutions simples à des problèmes spécifiques sans avoir à utiliser des outils spécifiques. Cependant, pour certains problèmes ou exigences de qualité, il peut être difficile de trouver une solution. Dans ce cas, il est utile de se référer à des outils référencés. Étant donné leur grande variété, il peut être difficile de les maîtriser tous et de choisir le plus approprié pour chaque situation. Afin de mener à bien une démarche d'amélioration de la qualité, il est important de bien connaître ces outils et leur utilisation. Les outils suivants sont les plus connus et les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

I.5.1 La roue de Deming [21]

La méthode de management de la qualité appelée "la roue de Deming", nommée d'après son créateur, est une méthode qui permet de poursuivre un processus d'amélioration continue. Cette approche est toujours pertinente aujourd'hui. Elle est constituée de quatre étapes qu'il est nécessaire de répéter jusqu'à ce que le niveau de qualité désiré soit atteint.. Ces quatre phases sont les suivantes:

- « Plan »: où la situation est analysée, la cause recherchée et les solutions trouvées .
- « Do »: où les solutions trouvées sont mises en place.
- « Check »: où l'efficacité de la solution est vérifiée.
- « Act »: où des points d'amélioration sur la solution adoptée sont identifiés.



Figure I.9 : Roue de Deming.

On représente une cale sous la roue, symbolisant l'expérience, ce qui exclut tout retour en arrière. A chaque étape, la roue avance d'un quart de tour, symbolisant également cette progression constante, et cette démarche d'amélioration continue.

Cette méthode est particulièrement adaptée à la résolution des problèmes au sein des entreprises. Elle leur permet, grâce à des cycles courts, de se remettre constamment en question. Toutefois, dans le cadre de situations de crise où une solution doit être trouvée d'urgence, cette méthode est trop lourde à mettre en place.

I.5.2.Méthode 5M – Ishikawa [21]

La méthode 5M est un outil créé et diffusé par Ishikawa, ingénieur japonais à l'origine des cercles de qualité. Appelé aussi diagramme en arêtes de poisson ou diagramme cause-effet, elle permet :

- D'identifier les multiples causes possibles pour un problème
- De hiérarchiser et d'organiser les causes

Ces causes sont regroupées par famille autour des 5M :

- Matières : Les matières premières
- Matériel : L'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels
- Méthodes : Méthodes techniques et procédures,
- Milieu : L'environnement, le contexte de travail
- Main d'œuvre : Les interventions humaines, le personnel

Certaines variantes existent, puisqu'on parle parfois des « 6M », lorsqu'on ajoute aux cinq domaines précédents, celui de la « Mesure » qui prend en compte le biais ou les erreurs liées aux

outils permettant les analyses. Les entreprises de services parlent quant à elle des « 8M », et ajoutent à la version précédente, les notions de « management » et de « moyens financiers ».

Il peut également arriver que le terme de « maintenance », correspondant au « 9ème M » soit ajouté. Un équipement peut donner satisfaction à l'état neuf, ou lorsqu'il est correctement entretenu, mais un défaut de maintenance peut être à l'origine de certains défauts ou de pannes.

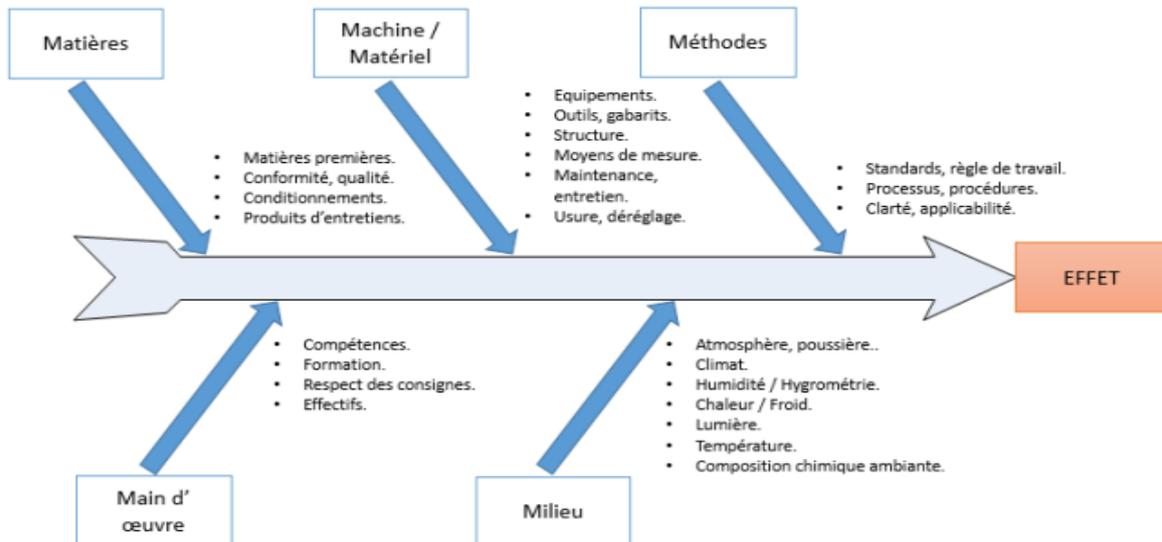


Figure I.10 : Diagramme d'Ishikawa.

I.5.3. La règle des « cinq pourquoi » [21]

Cet outil permet d'explorer plus en profondeur les raisons d'une déviation et de découvrir la cause première du problème. Le principe de cette technique est de poser la question "Pourquoi" cinq fois de suite.

Le remue-méninges ou la méthode des 5M permettent d'énumérer les causes potentielles d'un problème. Les causes les plus plausibles sont sélectionnées et testées sur le terrain pour vérifier qu'elles sont bien à l'origine du problème.

En partant de la véritable cause validée, l'équipe de travail essaie de remonter à la cause première en se demandant "Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle survenue ?" En théorie, cette question doit être posée cinq fois, mais en pratique, deux ou trois fois suffisent.



Figure I.11 : Schéma récapitulatif de la méthode 5P .

I.5.4.La méthode QQQQCP [21]

Le QQQQCP est une technique de structuration de l'information qui permet de cerner le plus complètement possible un problème donné sur la base des questions

Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Cet acronyme correspond aux initiales des questions auxquelles on doit répondre :

Tableau I.1: Tableau explicatif de l'outil QQQQCP.

QQQQCP	Questions
Qui ?	-Qui a constaté le problème ? -Qui fait quoi ? -Qui est concerné ?
Quoi ?	-De quoi s'agit-il ? -Qu'à-t-on observé ?
Où ?	-Où cela s'est il produit ? -Sur quel équipement ? -A quelle place dans le processus ?
Quand ?	-Quand le probleme a-t-il été découvert ? -Depuis quand y'a-t-il ce problème ?
Comment ?	-Comment s'est produit le problème ? -Avec quoi ?
Pourquoi ?	-Dans quel but ?

Une variation de cette méthode existe, le QQQQCCP qui inclut une autre question : "Combien ?" qui fait référence à l'importance du problème.

I.5.5. Brainstorming [21]

Le brainstorming, également connu sous le nom de remue-méninges, est une technique de groupe pour générer des idées sur un problème spécifique, facilitant ainsi la recherche de causes et/ou de solutions. Il s'agit d'une expression collective de réflexions et d'opinions sur un sujet donné.

- **Etape 1 : Organisation**

Tout d'abord, il faut constituer un groupe composé d'un animateur et de participants, ne dépassant pas une dizaine de membres. L'animateur définit et présente précisément le sujet pour lever toute ambiguïté et se consacrer à celui-ci.

- **Etape 2 : Réalisation**

Cette étape correspond à la collecte des idées, des réflexions ou des commentaires. Il existe deux approches possibles :

- Approche 1 : échange verbal, l'animateur écrit sur le tableau / écrit sur un post-it pour faciliter l'étape 3
- Approche 2 : chaque participant écrit ses idées en quelques minutes sur un post-it en un minimum de mots et en mettant un post-it par idée

- **Etape 3 : Exploitation**

Le but est de regrouper et analyser les idées émises au cours de la séance. L'exploitation des idées peut se faire par thèmes émergents de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés (approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes).

I.5.6. Le Six Sigma [21]

Cette approche ne consiste pas à vérifier les produits de manière systématique, mais plutôt à assurer que le processus de fabrication est fiable et reproductible. Elle se base sur deux éléments clés :

- Les commentaires des clients recueillis à travers des enquêtes, des questionnaires de satisfaction et l'analyse des réclamations. Il est important de comprendre parfaitement leurs besoins et leurs opinions.
- Des indicateurs tels que les ventes et la fidélité des clients.

Des nombreuses entreprises utilisent aujourd'hui la méthode Six Sigma. Elle vise à réduire la variabilité d'un processus pour améliorer la qualité globale d'un produit, se rapprocher de zéro défaut et ainsi satisfaire les clients. Cette approche s'inscrit dans une démarche de qualité totale et a pour but d'éviter tout retour client, correction, retouche, réparation et surtout tous les coûts associés. Seuls les produits répondant exactement aux spécifications doivent être livrés.

La méthode des six sigmas utilise l'outil DMAIC, composé de cinq étapes :

- Définir l'objectif.
- Mesurer les besoins et les attentes des clients.
- Analyser les problèmes, et les faiblesses du procédé de fabrication.
- Améliorer constamment le processus.
- Contrôler, pour garantir la qualité à long terme.



Figure I.12 : Les étapes de six sigma DMAIC.

Avec un process six sigma, on obtient 3,4 défauts par million d'unités produites, ce qui correspond à 99,99966% des produits fabriqués qui ont la qualité requise.

I.5.7. La règle des 8D [21]

La méthode 8D, également connue sous le nom de « 8 Do », est largement utilisée dans l'industrie pour résoudre les problèmes de manière collaborative et structurée. Elle vise à identifier les causes profondes des problèmes afin d'éviter qu'ils ne se reproduisent à l'avenir.

Elle se décompose en 8 étapes :



Figure I.13 : Les étapes de la méthode 8D

I.5.8. La méthode 5S [21]

Cette technique s'inscrit dans la démarche qualité. Elle contribue à améliorer l'efficacité d'un poste de travail, à optimiser l'organisation et à favoriser le succès d'une entreprise qui s'engage dans une démarche de qualité complète.

Cette méthode tire son nom de chacune des opérations à effectuer pour qu'elle soit efficace :

- Seiri : Débarrasser et alléger l'espace de travail de tout ce qui n'est pas directement utile, et qui ne sert pas.
- Seiton : Ranger, afin d'optimiser l'organisation du poste de travail.
- Seiso : Nettoyer, et augmenter l'état de propreté des lieux.
- Seiketsu : Ordonner, dans le but d'éviter l'apparition d'un certain désordre, et faire en sorte que chacun puisse s'y retrouver.
- Shitsuke : Être rigoureux, en appliquant strictement les quatre étapes précédentes pour que la méthode soit réellement performante.

Correctement appliquée, l'entreprise pourra tirer profit de nombreux avantages, puisqu'elle permettra :

- D'optimiser le temps, les conditions de travail, et les déplacements.
- D'éviter le désordre, la perte des documents, et la détérioration du matériel.
- De limiter les accidents de travail, et d'améliorer le moral et les conditions de travail des employés.
- De réduire les dépenses en temps et en énergie.
- D'assurer une meilleure qualité de la production.
- D'améliorer l'image de l'entreprise, et d'augmenter son chiffre d'affaires.

I.5.9. Diagramme de Pareto [22]

Basé sur les travaux de l'économiste VILFREDO PARETO, cet outil graphique représente toutes les causes associées à une déviation donnée pour mettre en évidence les causes les plus significatives. En se basant sur la loi empirique des 80/20, il montre que 20% des causes expliquent 80% du problème.

L'objectif est de classer et de visualiser l'importance relative des différentes causes associées à la déviation en les ordonnant par ordre décroissant d'importance. Cela permet de prioriser les mesures à prendre pour résoudre le problème sur un produit ou un processus.

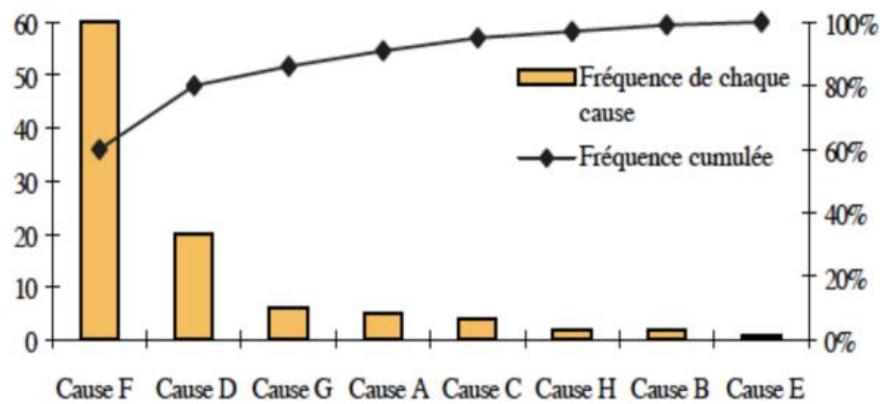


Figure I.14 : Schéma d'un diagramme de Pareto

I.5.10. AMDEC [23.24]

La Signifie Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et leur Criticité est une technique qui permet d'examiner un processus afin de déterminer les modes de défaillance possibles, leurs effets probables, leur importance en fonction de leur fréquence et de la possibilité de les détecter. Cette méthode permet également d'identifier les mesures à prendre pour accepter, réduire ou contrôler les risques :

- Identifier les défaillances, leurs effets et leurs causes.
- Identifier les moyens de contrôle.
- Calculer la criticité de ces défaillances selon les tables de cotation et la formule :

$$\text{Gravité (de l'effet)} * \text{Occurrence} * \text{Détection} = \text{Criticité}$$

L'AMDEC permet de hiérarchiser et prioriser les risques selon la criticité ainsi que de déterminer et planifier les actions correctives et préventives. La méthodologie de l'AMDEC se décompose en plusieurs étapes :

- **La préparation** : pour définir le sujet et former un groupe de travail.
- **L'analyse des défaillances** : où l'on identifie tous les modes de défaillances potentielles.
- **L'évaluation des défaillances** : qui correspond à la pondération des défaillances potentielles.

Pour cela, on détermine 3 critères :

- La gravité « G ».
- La probabilité d'occurrence « O ».
- La probabilité de non détection « D » La cotation de chaque critère est généralement réalisée entre 0 et 5. Le produit des 3 notes précédentes permet d'obtenir la criticité.

• **La définition du seuil de criticité** : qui correspond à la valeur de criticité pour lequel le risque est acceptable et pour lequel la recherche d'actions correctives est nécessaire.

• **La mise en place des actions correctives** : permet de définir un plan d'action pour réduire la valeur de la criticité sur les défaillances où le niveau de risque est jugé inacceptable.

Enfin, il faut reprendre l'analyse à la première étape après le plan d'action qui a modifié le processus afin de réévaluer le risque pour ne pas en créer de plus importants que ceux qui ont été supprimés.

Tableau I.2 : Exemple de synthèse de l'application de l'AMDEC à un processus.

Processus : Etapes	Défaillance Des étapes élémentaires	Causes de défaillances	Effets des défaillances	G	O	D	Criticité : G*O*D	Action Corrective	Criticité : G*O*D

Chapitre II :

L'INTEGRITÉ DES DONNEES (DATA INTEGRITY) DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

II.1. Définition l'intégrité des données (Data Integrity)

Selon la FDA, L'intégrité des données est la mesure dans laquelle les données sont complètes, cohérentes, exactes, dignes de confiance et fiables et dans laquelle ces caractéristiques des données sont conservées tout au long de leur cycle de vie. [4].

Les données doivent être collectées et conservées de manière sécurisée, afin qu'elles soient attribuables, lisibles, enregistrées simultanément, originales (ou une copie conforme) et exactes. [25]

Garantir l'intégrité des données nécessite des systèmes appropriés de gestion de la qualité et des risques, y compris le respect de principes scientifiques solides et de bonnes pratiques de documentation. [25]

II.2. Outils de la Data Integrity

Les différentes lignes directrices émises sur la Data Integrity ont introduit une terminologie, qu'il est important d'assimiler, bien que certaines définitions puissent varier légèrement d'un texte à l'autre. L'interprétation correcte de certains termes conduit à une meilleure maîtrise de l'intégrité des données. [26]

II.2.1. Donnée

Se présente sous forme de : faits, chiffres et statistiques collectés à des fins de référence ou d'analyse. Tous les enregistrements originaux et les copies fidèles des enregistrements originaux, y compris les données sources et les métadonnées et toutes les transformations et rapports ultérieurs de ces données, qui sont générés ou enregistrés au moment de l'activité GXP et permettent une reconstruction et une évaluation complètes de l'activité GXP .[26]

Les données sont générées [26] :

- Par des systèmes papier d'une observation manuelle ;
- Par système électronique en utilisant des équipements, allant de la simple machine aux systèmes informatiques hautement configurables ;
- Par systèmes hybrides où les enregistrements papier et électroniques constituent le document original;
- Par d'autres moyens tels que la photographie, l'imagerie, les plaques de chromatographie, etc.

II.2.2. Métadonnée

Les métadonnées sont des données qui décrivent les attributs d'autres données, elles fournissent le contexte et la relation avec les données primaires .

Pour être pertinente, la documentation doit être accompagnée d'attributs tels que le titre, l'auteur, l'horodatage... Il s'agit d'informations structurées qui décrivent, expliquent ou facilitent la récupération, l'utilisation ou la gestion des données.

Les métadonnées font partie intégrante de l'enregistrement original. Sans le contexte fourni par les métadonnées, les données n'ont aucune signification .[26]

II.2.3. Donnée originale

Une donnée originale est la première capture d'information, elle peut être :

- **Statique** : Comme un enregistrement sur papier ou une image électronique, elle fixe et permet peu ou pas d'interactions entre l'utilisateur et le contenu de l'enregistrement. [26]
- **Dynamique** : Comme un enregistrement électronique, elle permet une interaction entre l'utilisateur et le contenu de l'enregistrement.[26]

II.2.4. Copie conforme (True Copy)

C'est une copie (quel que soit le type de support utilisé) de l'enregistrement d'origine qui a été vérifiée et certifiée (c'est-à-dire par une signature datée ou générée par un processus

validé) pour confirmer qu'il s'agit d'une copie exacte et complète qui préserve l'intégralité du contenu et de la signification du document original pour avoir les mêmes informations, y compris dans le cas des métadonnées [26].

II.3. Management de l'intégrité des données

Le système de management de la qualité doit être appliqué à toutes les étapes de cycle de vie des données, et ce, afin d'assurer que les actions réalisées et les décisions prises en aval le soient de manière consciente et éclairée.

Les Bonnes Pratiques Documentaires font partie intégrante de la notion d'intégrité des données et sont le support d'une gestion efficace.[27]

II.3.1. Principes des ALCOA et ALCOA +

Il est attribué à la FDA dans les années 1990, la création de l'acronyme ALCOA, aujourd'hui devenu ALCOA +.

Les autorités s'accordent à considérer que le Data Integrity est couverte lorsque les données respectent les exigences ALCOA (Attribuable, Lisible, Contemporaneus, Original et Accurate). Cet acronyme résume les caractéristiques qui démontrent que les événements subis par les données ont été correctement documentés et que celles-ci peuvent être utilisées pour supporter une décision, d'où le « + » ajouté à l'acronyme : la donnée doit aussi être complète, cohérente, durable et disponible [28].

II.3.1.1. ALCOA

L'acronyme ALCOA signifie que les données doivent être attribuables, lisibles, enregistrées à temps, originales et exactes [29]. ce dernier est résumé dans le schéma ci-dessous:

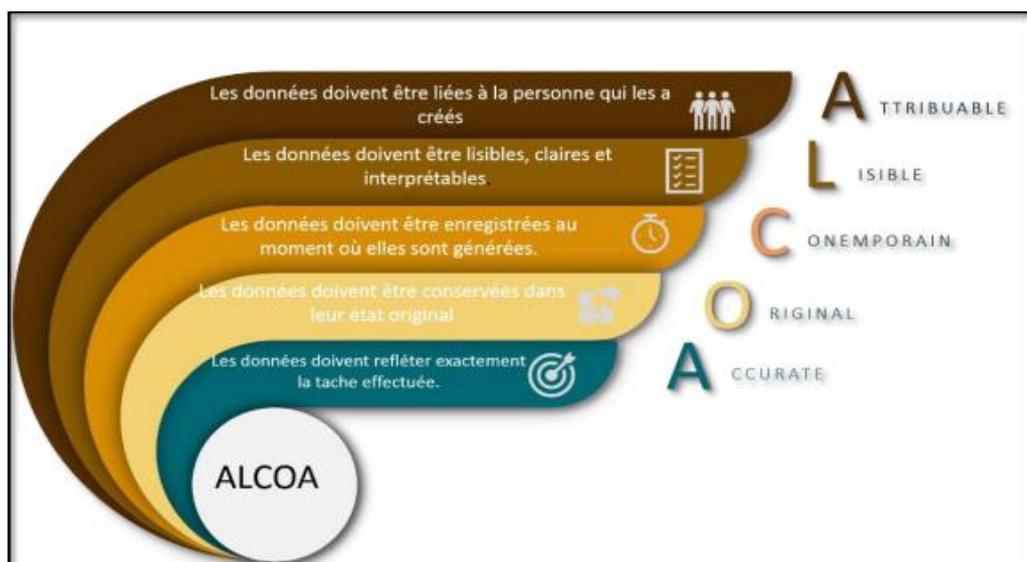


Figure II.1 : Principe de l'acronyme ALCOA

II.3.1.1.1. Attribuable (Attributable)

Chaque donnée doit être attribuable à la personne qui l'a générée. Elle doit inclure les détails de la personne qui a effectué l'action et quand elle a été effectuée. Cela peut être fait à la fois physiquement (signature, mises des initiales et datation et d'un document papier) ou électroniquement (via un système numérique).[30]

Elle nécessite l'utilisation de comptes d'utilisateurs uniques et sécurisés. L'utilisation d'identifiants uniques et personnels permet de lier les personnes à la création, la modification ou la suppression des données, ce qui garantit la traçabilité.[30]

II.3.1.1.2. Lisible (Legible)

Toutes les données enregistrées doivent être lisibles et permanentes afin qu'elles soient fiables tout au long de leur cycle de vie, de sorte qu'elles permettent de se faire une idée précise de l'enchaînement dans les étapes ou les événements. Cela est particulièrement important dans l'industrie pharmaceutique, car une erreur d'orthographe pourrait mener à l'administration d'un tout autre médicament.[31]

II.3.1.1.3. Contemporaine (Contemporaneous)

Cela signifie que les données doivent toujours être enregistrées au moment où l'action ou l'évènement a été effectué, aucune donnée ne doit être enregistrée rétrospectivement ou transcrite prospectivement. Pour se faire il est essentiel de s'assurer que les heures soient synchronisées, ou même d'avoir un système d'horloge centrale avec lequel tous les autres ordinateurs pourraient se synchroniser.[31]

II.3.1.1.4. Originale (Original)

Les données doivent être directement notées sur un support cela peut être un formulaire ou un protocole ou un bloc note dédié ou une base de données, n'a pas vraiment d'importance tant qu'il est conservé dans sa forme d'origine. Une procédure d'enregistrement standardisée résout de nombreux problèmes liés à l'originalité des données.[31]

II.3.1.1.5. Exacte (Accurate)

Cela signifie que les données doivent être véridiques exempts d'erreur et reflétant les observations faites. La modification des données sans enregistrement signifie que leur précision est perdue, il est donc capital de toujours enregistrer pourquoi, quand, et qui (métadonnée) a changé l'enregistrement de données.[31]

II.3.1.2. ALCOA+

En plus des cinq principes originaux d'intégrité des données quatre autres principes ont été ajoutés pour créer ALCOA+ qui précise un peu plus les attendus.[32]

ALCOA + est un acronyme utilisé pour "attribuable, lisible, contemporain, original et précis", en plus il met l'accent sur les critères suivants : complète, cohérente, durable et disponible.[32]

II.3.1.2.1. Complete (Complete)

Toutes les données qui seraient essentielles pour recréer un événement doivent être enregistrées. Le niveau de détail requis pour qu'une donnée soit considérée comme complète dépend de sa criticité. Une donnée générée électroniquement est considérée complète quand elle comprend des métadonnées pertinentes.[31]

II.3.1.2.2. Cohérente (Consistent)

Les données doivent s'afficher de manière cohérente ; elles doivent refléter une séquence logique d'événements. Pour cela les bonnes pratiques de documentation doivent être appliquées tout au long des processus, sans exception, y compris les écarts qui peuvent se produire au cours du processus. Cela inclut la saisie de toutes les modifications apportées aux données.[31]

II.3.1.2.3. Endurante (Enduring)

Cela signifie que les données doivent rester intactes, indélébiles et protégées de toute altération, perte ou dommage pendant toute la durée de leur conservation. Cela permet de les rendre accessibles pendant toute la période au cours de laquelle il pourrait être nécessaire de les consulter.[31]

II.3.1.2.4. Disponible (Available)

Les données doivent être disponibles à tout moment pendant leur période de conservation, elles doivent être accessibles dans un format lisible au personnel concerné responsable de leur examen, pour pouvoir effectuer des enquêtes, rapports annuels, audits ou d'inspection. [31]

Si ces éléments sont appliqués de manière appropriée à tous les domaines applicables des activités liées aux BPF, ainsi qu'aux autres éléments du système de qualité pharmaceutique, la fiabilité des informations utilisées pour prendre des décisions critiques concernant les médicaments devrait être assurée de manière adéquate.[32]

Tableau II.1 : Résumé Des Principes d'ALCOA+ Et Leurs Définitions. [33]

Principes	Définitions	Comment y PARVENIR ? (Exemples).
Attributable (Attributabl)	Les données doivent être liées à la personne qui les a créés. Il doit être possible d'identifier l'individu qui les a générées ou modifiées	-Enregistrement d'un identifiant informatique -Signature manuscrite
Legible (Lisible)	Les données doivent être lisibles, claires et interprétables. Toute modification ne doit pas cacher la mention originale	-Contrôle sur les modifications des données. -Audit trail. -Archivage.
Original (Originale)	Les données doivent être directement notées sur un support de tel sorte qu'elles soient conservées dans sa forme d'origine.	-Sous forme d'un formulaire aremplir. -Réaliser un protocole. -Ou sous forme d'un bloc note.
Contemporaneous (Contemporain)	Les données doivent être enregistrées au moment où elles sont générées. La date et l'heure de la réalisation doivent être indiquées	-Enregistrement des données sur support définitifs. -Synchronisation horaire. -Limitation des mémoires temporaires.
Accurate (Précise)	Les données doivent refléter exactement la situation ou la mesure effectuée.	-Calibration des instruments mesures. -Revue des données et des métadonnées. -Contrôles sur les données.
Complete (Complète)	Les données doivent permettre de retracer tous les événements conduisant aux résultats finaux.	-Toutes les données, y compris la répétition ou la nouvelle analyse effectuée sur l'échantillon doivent être gardés
Consistent (Cohérente)	Les données doivent refléter une séquence logique d'événements.	-Tous les éléments de l'étude, tels que les séquences d'événements, sont datés ou horodatés dans les séquences prévues
Enduring (Endurante)	Les données doivent être protégées des altérations, perte ou dommage durant leur durée de conservation.	- Les données doivent être enregistrées sur des feuilles de travail contrôlées, des cahiers de laboratoire ou des supports électroniques
Available (Disponible)	Les données doivent être consultables tout au long de leur durée de conservation.	-Faire un audit pendant toute la durée de vie du dossier.

II.3.2. Connaissance et Prise de décision

L'intégrité des données permet de garantir la qualité du produit et d'apporter de la transparence aux autorités de santé et au consommateur final. Si l'intégrité des données générées n'a pas été maintenue, le produit peut être rappelé du marché créant ainsi de la méfiance et de la confusion chez le patient / consommateur final ainsi qu'au niveau des autorités de santé. [27]

L'intégrité des données permet également un management efficace de la qualité des produits et éviter ainsi les retards ou arrêts de production qui peuvent conduire à des pénuries sur le marché.[27]La figure ci-après décrit l'impact de la connaissance sur les prises de décisions :



Figure II.2 : Intégrité des données et management de la qualité

Lors de l'apparition d'une non-conformité, dans le cas d'une faiblesse de l'intégrité des données, le manque d'informations ne pourra aboutir à la détection de la cause racine du problème, c'est-à-dire l'évènement ayant entraîné la conformité. Alors, seules des actions de correction, c'est-à-dire des actions ayant pour but d'éliminer la non-conformité elle-même et non sa cause, pourront être mises en place. La non-conformité pourra donc se reproduire car sa cause n'a pas été éliminée.

A l'inverse lorsque les acteurs disposent de tous les éléments et donc de toutes les données, la cause racine pourra être dévoilée et des actions correctives (et préventives) pourront être mises en place. Il s'agira là d'actions qui permettront, non plus seulement d'éliminer la non-conformité en elle-même mais également sa cause. Cette non-conformité ne se reproduira donc plus. [27]

Outre le fait de permettre de mettre en place des actions efficaces, l'intégrité des données permet également dans certaines situations de limiter les conséquences du défaut. [27]

II.4. Cycle de vie d'une donnée

Le cycle de vie d'une donnée représente toutes les phases de la vie d'une donnée, depuis sa création et sa collecte jusqu'à son archivage en vue d'une éventuelle réutilisation comme le présente la **Figure II.3**.

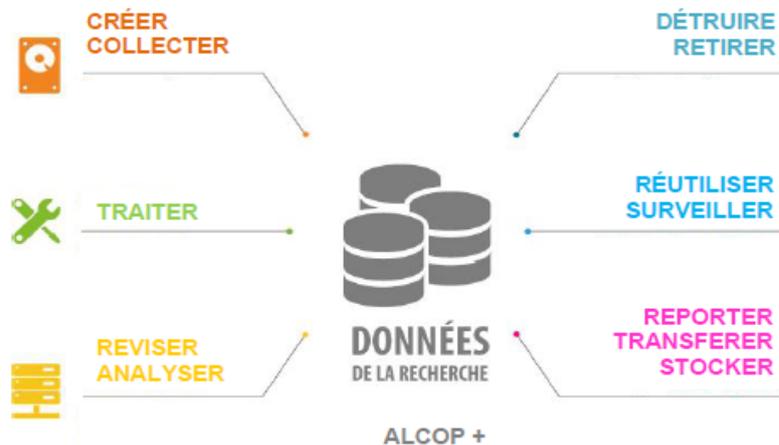


Figure II.3 : Cycle de vie d'une donnée

Durant la période où une donnée doit être conservée, il est à noter que sa réutilisation équivaut à une nouvelle collecte. En ce sens, aucune perte d'information ne doit survenir lors de l'archivage de cette dernière et le format original doit être conservé afin de préserver le caractère dynamique et l'exploitabilité de la donnée.[34]

II.4.1. Enregistrement

Les méthodes d'enregistrement des données doivent être approuvées, identifiables et contrôlées par version. Dans le cas du traitement électronique des données, les méthodes doivent être verrouillées pour empêcher toute modification non autorisée. [34]

II.4.1.1 Format des données

Il est tout d'abord primordial de rappeler, que les exigences en matière d'intégrité des données, s'appliquent aux données générées manuellement (format papier), mais aussi aux données informatiques.

La méthode d'enregistrement sélectionnée (manuelle ou non) devra garantir l'exactitude, la complétude et la représentativité des données. [34]

Il est concevable que certaines données générées par informatique soient enregistrées sous format papier ou PDF, sous réserve de justifier que l'aspect statique de celles-ci ne remette pas

en cause l'intégrité de la donnée originale. Cependant, lorsque les systèmes informatiques permettent un enregistrement dynamique des données, il n'est pas permis de préférer un enregistrement statique. [34]

II.4.1.2 Inclusion / Exclusion des données

Certaines données peuvent être exclues lorsqu'il peut être démontré de façon scientifique qu'il s'agit d'une donnée anormale ou non représentative. Dans tous les cas, une justification documentée sera exigée et cette exclusion sera prise en compte lors de l'étude des données. Toutes les données (même celles exclues) doivent être gardées avec l'ensemble des données collectées. [34]

II.4.1.3 Enregistrement manuel

C'est la personne qui a réalisé l'action qui doit l'enregistrer, l'utilisation d'un scribe pour une autre personne ne peut être qu'exceptionnelle et ne peut avoir lieu que dans deux cas :

- Si le fait d'enregistrer la donnée au moment de l'action peut compromettre le produit fini ou l'action en cours. [34]

II.4.1.4 Enregistrement électronique

Les contrôles d'accès doivent être pleinement utilisés. Ils se présentent sous la forme de sessions (logins) individuelles et de mots de passe personnels.

Ils permettent de s'assurer que les employés n'ont accès qu'aux fonctionnalités des systèmes informatiques propres à leur rôle et que les données saisies ou les actions réalisées sont reliées à un individu spécifique. L'entreprise doit être en mesure de montrer le niveau d'accès (fonctionnalités accessibles) accordé à chaque employé et d'assurer la disponibilité d'un historique des niveaux d'accès utilisateurs. [34]

II.4.1.5 Gestion des accès

La gestion des accès permet de maintenir l'intégrité des données en s'assurant que seuls les utilisateurs appropriés peuvent y accéder et les modifier. Sans ce type de solution robuste, il peut être difficile pour les industriels d'avoir une vision claire des personnes qui ont accès aux données et de ce qu'elles font avec ces données. [35]

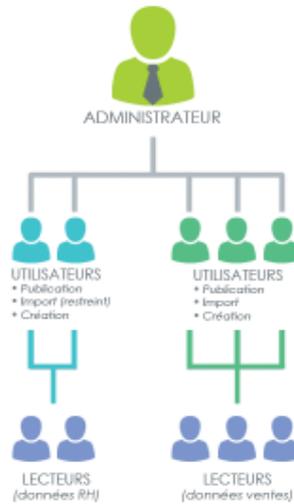


Figure II.4 : schema droits d'accès

II.4.1.6 Signature électronique

Selon cette directive, on entend par signature électronique, « une donnée sous forme électronique, qui est jointe ou liée logiquement à d'autres données électroniques et qui sert de méthode d'authentification ». [36]

La signature électronique doit donc être unique et remplir les critères suivants :

- Prouver irrévocablement l'identité de l'auteur du document.
- Contrer la falsification et figer le document dans le temps.



Figure II.5 :Schema illustrant le parallele entre la signature electronique et la signature manuscrite

II.4.2 Traitement

Les transferts et migrations de données doivent être conçus et validés pour assurer que les principes d'intégrité de données soient respectés. Il doit y avoir une traçabilité de toutes les sessions utilisateurs utilisées dans les différentes activités de traitement de données. [34]

Les systèmes informatiques doivent être configurés de manière à ce que les paramètres critiques soient enregistrés en temps réel par l'utilisateur. Une étape critique peut être par exemple un paramètre qui doit se situer en dessous d'une certaine limite ou dans une certaine gamme pour assurer la qualité du produit fini. [34]

Enfin, une donnée peut être enregistrée en tant que « vraie copie », c'est-à-dire une copie de l'information originale. L'exactitude (représentative et complète) de cette copie devra être vérifiée.

Une copie vraie peut être générée dans un format différent de celui d'origine mais il faudra, autant que possible, garder l'équivalence de la nature dynamique ou statique de la donnée. [34]

II.4.3. Controle

Les données sont souvent sujettes à des contrôles, des calculs ou des manipulations pour en extraire des informations utiles. Il est important de s'assurer que ces processus sont documentés et traçables, et que les données sont traitées de manière cohérente et conforme aux exigences réglementaires. [34]

II.4.3.1. Audit trail

Un « audit trail », traduit littéralement par piste d'audit, est un enregistrement des informations critiques, comme par exemple la modification ou la suppression d'une donnée, qui permet la reconstruction des activités. [37]

Lorsque des systèmes informatiques sont employés pour enregistrer, traiter et archiver les données, ils doivent être configurés pour pouvoir fournir une trace de toutes les actions effectuées sur ces données. Il doit également être possible d'associer toutes ces actions aux personnes qui les ont réalisées. Tout changement doit être horodaté et justifié. Les éléments inclus dans l'audit trail sont ceux qui permettent la reconstruction chronologique du procédé ou des activités. [37]

L'audit trail doit être en permanence activé. Les utilisateurs, à l'exception des administrateurs systèmes, ne doivent pas être en mesure d'inactiver l'audit trail. [37]

La pertinence des données incluses dans un audit trail est fonction de sa capacité à fournir un contrôle robuste des données. Il n'est pas nécessaire d'intégrer toutes les activités système. Les frappes clavier et ouverture/fermeture session pourront en être exclues. [37]

Lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir de telles fonctionnalités, il est permis d'utiliser un audit trail sous format papier pour tracer les changements effectués sur les données. Ces systèmes hybrides sont actuellement autorisés lorsque l'équivalence à un audit trail intégré informatisé est démontrée. Cependant, si une telle équivalence ne peut être démontrée, il est attendu que l'entreprise ait fait évoluer ce système vers un système informatisé depuis fin 2017. [38]

II.4.3.2. Contrôle des données

L'entreprise doit posséder une procédure qui décrit le procédé de contrôle et de validation des données. Le contrôle des données doit également inclure les métadonnées pertinentes et les audits trail. [34]

Ces contrôles doivent être réalisés sur les données originales ou sur de vraies copies. Lorsque le contrôle n'est pas mené par l'entreprise qui a généré la donnée, les responsabilités respectives doivent être documentées et approuvées par les deux parties. [34]

Enfin, la procédure de contrôle doit décrire les mesures à prendre en cas de détection d'une erreur ou d'une omission. Elle doit notamment permettre d'effectuer des corrections ou clarifications de données en accord avec les Bonnes Pratiques, utilisant le principe ALCOA+. [34]

II.4.4. Stockage / Archivage / Destruction

La sauvegarde des données peut se faire soit à l'aide de sauvegardes soit sous forme d'archives. L'objectif de la sauvegarde ou backup est la récupération des données en cas d'événement rendant celles-ci inaccessibles : perte ou endommagement. La sauvegarde s'applique aussi bien aux données dynamiques qu'aux données statiques. Elle est une copie de l'information en cours d'utilisation. En d'autres termes, si la sauvegarde est perdue, l'entreprise n'est pas impactée car elle conserve ses données actives. [34]

L'archivage, quant à lui, a pour finalité de préserver les données anciennes ou dormantes sur une longue durée. L'archivage a pour but de stocker sur le long terme un volume important d'informations. [34]

Les modalités de sauvegarde des données ou des documents devront garantir la protection des enregistrements contre d'éventuelles altérations ou pertes, qu'elles soient intentionnelles ou non. Des contrôles de sécurité doivent être en place pour assurer l'intégrité des données tout au long de la période de sauvegarde. [34]

Les archives peuvent être constituées des données originales ou de vraies copies et doivent être protégées de façon à ce qu'elles ne puissent pas être altérées ou supprimées sans détection.

Par ailleurs, les données (et métadonnées) archivées doivent demeurer lisibles durant toute la période de stockage. Dans le cas d'archivage de données électroniques, ce procédé devra être validé et vérifié périodiquement pour les données légales. [34]

Les données doivent être accessibles à tout moment sur demande des autorités compétentes. [34] Enfin, les procédures de destruction doivent tenir compte de la criticité des données et des exigences législatives en vigueur. Il est donc primordial de définir le temps de rétention nécessaire pour chaque donnée, qu'il s'agisse d'une période légale ou nécessaire au bon fonctionnement de l'entreprise. [34]

II.5. Qu'est-ce que la norme CFR 21 Part 11 ?

Le ministère américain a créé la FDA (Food and Drug Administration) et établi une norme, la CFR 21 Part 11. Cette dernière définit alors les exigences réglementaires en vigueur concernant le développement informatique et la signature numérique. Cette conformité réglementaire s'articule autour de 2 grandes sections:

- **Enregistrements électroniques:** tels que l'archivage et la gestion des données, la sécurité informatique et le système informatique.
- **Signatures électroniques:** à savoir identification des signataires et la garantie de l'intégrité des signatures.

La norme FDA CFR 21 Part 11 concerne alors toutes les entreprises (pharmaceutique, agroalimentaire et cosmétique) . En ce sens, la CFR 21 Part 11 impose aux entreprises réglementaires d'effectuer des contrôles réguliers afin de garantir l'authenticité, la fiabilité et la validité des systèmes de traitement de leurs données numériques. En cas de non-respect de

certaines points du référentiel, des amendes et un arrêt complet de production pourront être exigés. [39]

II.6. Quelques problèmes relatifs au manquement à la « Data Integrity ».[40]

Le manquement à la "Data Integrity" peut entraîner divers problèmes, notamment des conséquences réglementaires, des risques pour la sécurité des patients, des défis opérationnels et des répercussions sur la réputation de l'entreprise [40]. Voici quelques-uns des problèmes les plus courants associés au manquement à la data integrity :

Type1 : Falsification [40].

Données analytiques, de production et réglementaires falsifiées :

- Données existantes enregistrées comme étant nouvelles.
- Données fabriquées
- Données manipulées : l'exemple des modifications des aires de pics chromatographiques.
- Origine de la substance active falsifiée.

Type2 : Erreurs intentionnelles [40]

- Gestion des formulaires vierges non maîtrisée :
 - Enregistrements réécrits (avec ou sans modification).
 - Formulaires vierges partiellement remplis mis au rebut.
- Données non enregistrées en temps réel.
- Enregistrements antidatés.
- Enregistrements non remplis par la personne ayant réalisée l'action.
- Enregistrements de contrôle ou dossiers de lots de production non disponibles.

Type 3 : Mal gestion des systèmes informatisés [40]

- Des systèmes informatisés mal conçus et/ou mal contrôlés :
 - Absence de système de gestion des profils d'utilisateurs : pas d'identifiant ni de mot de passe, Profil partagé, Profil administrateur disponible pour tout le personnel....
 - Absence « d'audit trail » ou « audit trail » inactivé.
- Absence de sauvegarde des données .

Chapitre III :

GESTION DE L'INTEGRITE DES DONNEES (DATA INTEGRITY)

III.1.Gestion de l'intégrité des données (data integrity) au niveau du laboratoire HIKMA PHARMA ALGERIA (Staoueli)

Ce travail est basé sur des cas réel rencontré lors de mon stage de fin d'études au niveau du laboratoire HIKMA PHARMA ALGERIA (Staoueli).

Tout d'abord, Hikma PHARMA est le nom d'une entreprise pharmaceutique jordanienne spécialisée dans les médicaments génériques et dont le siège est à Londres. C'est donc une société mondiale qui exerce des activités locales en Algérie depuis 1994. Il utilise sa vision unique pour transformer les progrès scientifiques en solutions révolutionnaires et innovantes pour la vie des gens à travers le pays.

En Algérie, HIKMA a 4 usines :

- Hikma Pharma Algeria de Staoueli : pour la fabrication de formulation générale, c'est une usine a multiproduits.
- Hikma pharma Algeria de Staoueli : pour la fabrication des médicaments d'oncologie.
- Dar El-Arabia (Rahmania) : pour la fabrication de pénicilline.
- Cepha (Baba Ali) : pour la fabrication des céphalosporines.

III.1.1.Domaine d'application de la procédure de l'intégrité des données (data integrity)

Les documents GMP concernent les systèmes informatisés pertinents et les enregistrements électroniques utilisés dans les installations HIKMA couvrant la fabrication, le traitement ou le stockage de médicaments, par exemple (HPLC, UV, etc.).

Pour maintenir la création des données, le traitement, l'archivage et la disposition après la période de conservation des enregistrements tout au long du cycle de vie des données.

Toutes les données sont enregistrées sous forme électronique, papier.

Toutes les personnes dans tous les départements concernés.

III.1.2.Techniques de détection de non-conformité de l'intégrité des données (data integrity)

L'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique utilise diverses techniques pour détecter les non-conformités de data integrity et garantir l'intégrité des données. Voici quelques-unes de ces techniques :

1. Audits internes et inspections : Réalisation d'audits périodiques sur les processus, les systèmes et les documents pour évaluer la conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux exigences réglementaires, ainsi que pour détecter les écarts de data integrity.
2. Revues documentaires : Examen approfondi des documents et enregistrements pertinents, tels que les dossiers de lots, les rapports de production, les protocoles d'essais, pour identifier les incohérences, les erreurs ou les manipulations potentielles des données.
3. la vérification par caméra : Les caméras permettent une surveillance en temps réel des activités, ce qui permet à l'assurance qualité de détecter immédiatement tout comportement non conforme ou toute manipulation inappropriée des données.

III.1.3. Techniques d'identification de non-conformité de l'intégrité des données (data integrity)

Lorsqu'un écart de l'intégrité des données (data integrity) est détectée, il est important de recueillir toutes les informations pertinentes liées à cet écart. Ces informations peuvent aider à comprendre la cause de l'écart, évaluer son impact sur la qualité et la sécurité du produit, et développer des actions correctives appropriées pour prévenir sa réapparition. Voici quelques informations clés qui devraient être recueillies lorsqu'un écart est détecté :

1. La date et l'heure de l'écart : Cela permet de déterminer quand l'écart s'est produit et peut être utile pour identifier des modèles ou des tendances dans les données de surveillance.
2. La description de l'écart : Il est important de décrire l'écart en détail, y compris son emplacement, sa gravité, et les symptômes associés. Cette description peut aider à comprendre la cause sous-jacente de l'écart.
3. Nature de l'écart : Décrire précisément l'écart observé dans les données ou les processus, en identifiant les domaines spécifiques où l'écart a été détecté (par exemple, données de fabrication, enregistrements de tests, systèmes informatiques).
4. Les personnes impliquées : Il est important de recueillir des informations sur les personnes impliquées dans l'écart, y compris leur rôle dans le processus de fabrication et leur niveau d'expérience. Cela peut aider à déterminer les responsabilités pour l'écart.
5. Portée de l'écart : Déterminer l'étendue de l'écart en évaluant combien de données, de documents ou de processus sont affectés, ainsi que l'impact potentiel sur la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques.

III.1.4. Implémentation et suivi des CAPAs

Les CAPA sont des outils de gestion de la qualité qui permettent de corriger les problèmes existants et/ou d'éliminer les problèmes potentiels en s'attaquant à leur cause racine fondamentale.

- Les actions correctives visent à résoudre les problèmes immédiats qui ont été détectés, elles sont répertoriées par le département concerné et sont vérifiées et approuvées par le responsable de l'assurance qualité ou son délégué.
- Les actions préventives, Cette section énumère les mesures préventives qui devraient être prises afin d'éliminer la cause de non-conformité, défaut ou autre situation indésirable afin d'empêcher l'occurrence, détecter les problèmes potentiels ou les non-conformités et les éliminer. Cette section est rédigée par le service qui a détecté l'écart et est approuvée par le responsable AQ ou son représentant.

Une fois que les mesures correctives et préventives ont été identifiées, elles doivent être mises en œuvre et suivies pour s'assurer qu'elles sont efficaces et qu'elles résolvent le problème sous-jacent. Le suivi des CAPA est une étape importante pour garantir que les mesures correctives et préventives ont été mises en place conformément aux plans établis et qu'elles ont atteint les résultats escomptés.

Le suivi des CAPA implique la vérification que les mesures correctives et préventives ont été mises en place selon le plan établi et dans les délais impartis. Il peut également impliquer des examens périodiques pour s'assurer que les mesures ont été efficaces et qu'il n'y a pas de récurrence du problème.

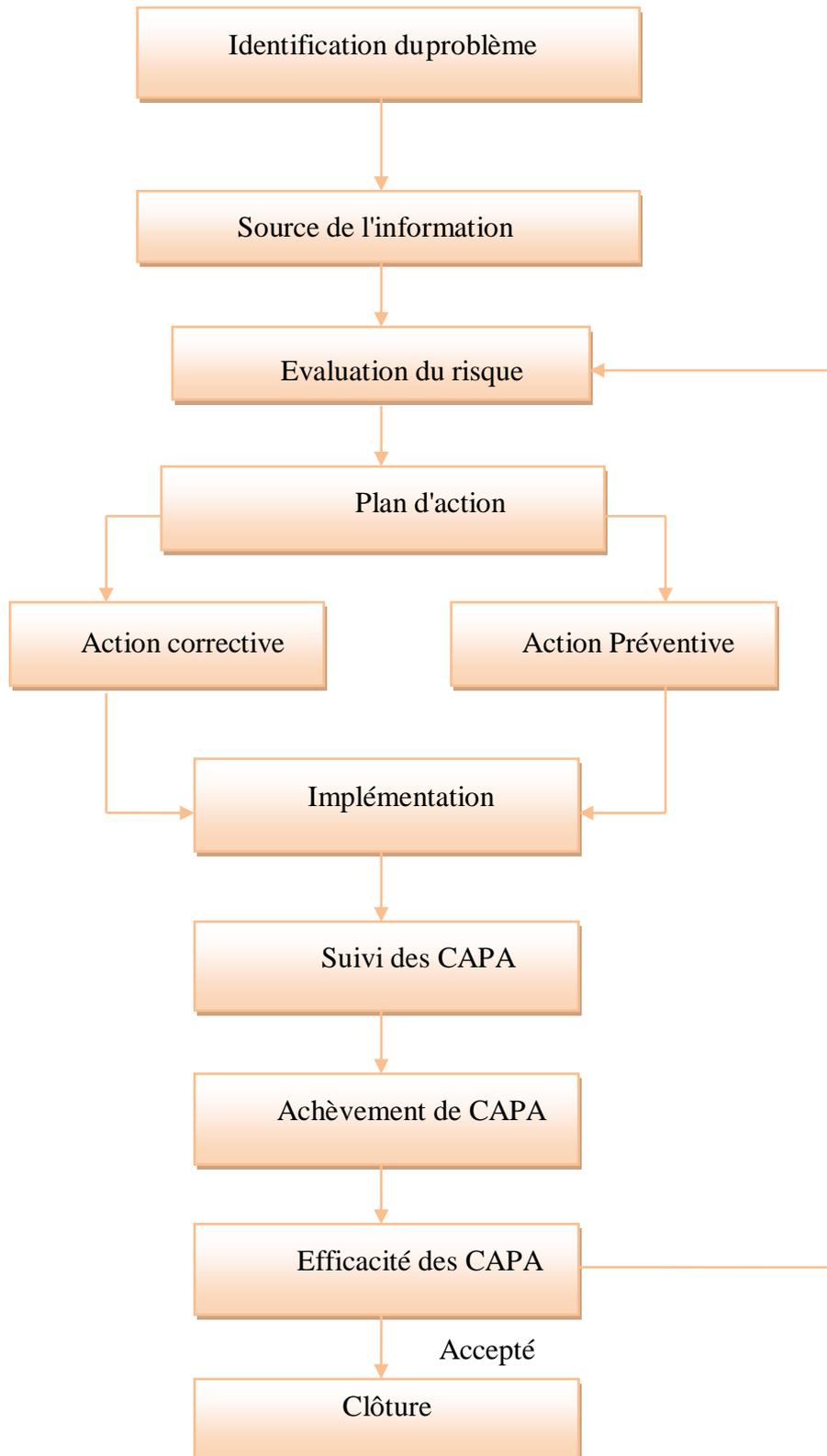


Figure III.1 : Logigramme de gestion des actions correctives et préventives (CAPAs)

III.2.Estimation du risque [41]

Il est essentiel d'évaluer l'écart en utilisant un processus de traitement qui comprend l'évaluation de la gravité de son impact, de la probabilité de son apparition et de la capacité à la détecter.

III.2.1.Evaluation de la Probabilité d'un écart [P] :

La détermination de la probabilité d'un écart permet de mesurer sa potentialité de se produire et de se reproduire dans le futur. l'évaluation réelle de la probabilité repose sur la compréhension de la nature de l' écart et de sa probabilité de se reproduire.

Tableau III.1 : Les niveaux et indices de la Probabilité

Evaluation	Probabilité	Description
5	probable	Il a une probabilité ; régulièrement ou plusieurs fois au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cent transactions)
4	Fréquent	Il a de la probabilité ; plusieurs fois au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cinq cents transactions)
3	Occasionnelle	Il a de la probabilité : rarement au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour mille transactions)
2	Faible probabilité	Il est probable qu'il soit très improbable au cours de la vie du produit dans des conditions spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour cinq milletransactions).
1	Rare	L'impact de la défaillance ne devrait pas se produire dans des conditions d'exploitation spécifiées (la fréquence de l'événement est perçue comme étant une fois pour dix mille transactions)

III.2.2.Évaluation de la Détection d'un écart [D] :

La détectabilité se réfère à la capacité de découvrir ou de déterminer si un risque existe ou est présent. Les niveaux de détectabilité sont classés comme suit : faible, modéré, moyen et élevé.

Tableau III.2 : Les niveaux et indices de Détectabilité

Evaluation	Détection	Description
1	Élevée	100% de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance, il existe un dispositif de détection fiable utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation d'alarme ou un système automatique (sécurisé).
2	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisée).
3	Faible	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés ou il y'a un appareil de mesure indirect mais sans alarme et sans système automatique (insuffisamment sécurisé).
4	Très faible	La probabilité des contrôles n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance ; aucun dispositif ni aucune procédure de détection fiable ; il n'y'a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (très faible sécurité).
5	Aucun contrôle	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, il n'y a pas de dispositif de détection fiable ni de procédure de détection dans le cadre du fonctionnement ou de la surveillance du système (non sécurisé).

III.2.3. Evaluation de la Sévérité [S]:

L'évaluation de la sévérité d'un écart permet d'évaluer l'importance de l'impact d'une défaillance potentielle ou d'un risque. l'expert qualité peut délimiter de manière efficace les contours de l'écart et effectuer une évaluation affinée de la sévérité réelle de l'impact de la l'écart.

Tableau III.3 : Les niveaux et indices de Sévérité

Evaluation	Sévérité	Description
5	Catastrophique	Ne présente aucun impact sur la qualité du produit ou le système et les exigences réglementaires.
4	Majeure	La qualité du produit ou le système peut être impacté directement ou indirectement.
3	Modérée	Présente un écart acceptable qui ne risque pas d'influencer sur la qualité du produit ou le système.
2	Mineure	Ne présente aucun impact sur la qualité du produit ou le système et les exigences réglementaires.
1	Négligeable	Le risque est considéré comme acceptable. la fonctionnalité et la qualité du produit ou le système sont intacts.

III.2.4. Evaluation des risques :

La criticité de l'anomalie se définit comme la mesure combinée de la sévérité, de la détection d'anomalie et de la capacité à détecter cette dernière. Cette matrice aboutit à une criticité d'anomalie qui peut être classée comme mineure, majeure ou critique.

La formule suivante est utilisée pour calculer cette criticité :

$$\text{RPN} = (\text{Sévérité} \times \text{Probabilité} \times \text{Détectabilité})$$

Tableau III.4 : La classification de risque d'écart.

RPN (Indice de Priorité du Risque)	Stratégie interne	
Sévérité x Probabilité x Détectabilité	<30	Faible
	30-48	Moyen
	50-125	Elevé

Chapitre IV :
**IMPLÉMENTATION DES DEUX
APPROCHES**

IV .1.Approche N°01 : l'analyse d'un système informatisé (SI) par questionnaire

IV.1.1.Présentation de l'approche

Le questionnaire est historiquement l'outil le plus utilisé par l'industriel pour sa mise en conformité, Il se focalise sur un système informatisé, au sens où l'entendent les BPF : «comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités » Cela peut donc être une balance Analytique.

En amont de la démarche, il est nécessaire pour l'industriel de créer l'outil et de l'ajouter à son système qualité. Il peut prendre la forme d'une instruction à suivre avec son formulaire associé mais doit être pensé dans l'esprit Data Integrity ; comporter des champs signatures pour identifier les participants et la question de la gestion de la sauvegarde/archivage des données générées doit être résolue avant de débiter l'exercice.

De plus, afin d'être exhaustive l'approche nécessite la participation de plusieurs acteurs. Au minimum, le responsable du SI, un membre de l'équipe technique/maintenance et un membre rattaché au service qualité.

En pratique ces questionnaires correspondent à une liste de points de contrôle à vérifier sous forme de questions. Cette liste est différente en fonction de l'entreprise. Les questions sont inspirées des guides publiés par les autorités de santé qui ont été présentés en amont (PIC/S et OMS notamment). Elles sont posées en entonnoir, du plus général au plus détaillé et sont généralement fermées (Oui, Non, NA).

IV.1.2.Objectif de l'approche

L'objectif est d'évaluer les risques DI de tout SI traitant des données GxP dans un ordre qui sera fixé en amont.

IV.1.3.Etude de cas réel N°01:

Afin de mieux comprendre comment évaluer le niveau d'écart sur un SI, on se propose d'appliquer cette approche sur une balance analytique rencontrée lors de mon stage au sein de HIKMA PHARMA ALGERIA.

Étape 01 : Identification du SI.

➤ L'identification du SI à évaluer est la première étape logique de ce type de démarche :

Tableau IV.1 : Identification simplifiée du notre SI (Balance Analytique)

Nom du SI	Balance Analytique
Modèle	BMS 51
Département	Production
Documents liés	Procédure n°032.
État qualifié	Qualifié le 25/02/2024 jusqu'à le 25/08/2024 +/-15j

Étape 02 : Décrire les critères critique dans un système informatique a évaluée

Ensuite, une pluralité de critères peut être évaluée :

- ✓ L'audit trail (Activation et Revue),
- ✓ La gestion des données brutes,
- ✓ Les sauvegardes, archivages,
- ✓ La gestion des accès,
- ✓ Les signatures électroniques,
- ✓ Les procédures liées,
- ✓ La gestion des dates et heures.

Pour chacune de ces thématiques et par le biais de questions, l'on va parcourir le système afin de mettre en exergue un écart et le risque associé.

Étape 03 : Évaluation de DI du notre SI (Balance Analytique) par un Questionnaire.

Notre proposition prévoit la création d'un formulaire évaluant l'intégrité des données (DI) de notre système informatique (SI) pour la balance analytique. Ce formulaire se concentrera sur les questions suivantes :

Tableau IV.2 : Illustration du questionnaire évaluant DI d'un SI (Balance Analytique)

Questionnaire d'évaluation DI d'un système informatique	
Nom du SI : Balance Analytique.	Code : BMS 51.
1. L'audit trail	
○ Le système possède-t-il un audit trail ?	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
2. La gestion des données brutes	
○ Le SI gère-t-il des données statiques ?	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
○ Le SI gère-t-il des données dynamiques ?	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
3. Les sauvegardes, archivages	
○ Le système possède-t-il une fonction sauvegarde ?	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
4. La gestion des accès	
○ Le système exige-t-il une authentification des utilisateurs avant de leur accorder l'accès aux données ?	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
5. Les signatures électroniques	
○ Le SI dispose-t-il d'une signature électronique.	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
6. Les procédures liées	
○ Le SI possède-t-il une procédure décrivant la gestion de l'intégrité des données ?	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA
7. La gestion des dates et heures	
○ Les dates et heures sont-elles modifiables par un utilisateur ?	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NA

Note : Chaque « non » à cette grille permet d'identifier un risque et de travailler sur la mise en place d'une action corrective afin de se mettre en conformité.

Ce type de formulaire est également parfois plus élaboré scientifiquement et est associé à une cotation permettant une évaluation plus précise du risque.

Nous avons associé à chaque question ou à chaque thématique un nombre de points en fonction de leur importance selon les principales parties du 21 CFR part 11 (**Annexe III**).

Tableau IV.3 : Illustration d'une cotation par thématique

Thématique	Points
Audit trail	20
Gestion des données brutes	10
Sauvegardes, archivages,	10
Gestion des accès	20
Procédures liées	10
Gestion des dates et heures	10
Signatures électroniques	20
TOTAL	100

Le tableau ci-dessous représente la cotation après l'évaluation du risque de notre système informatique (Balance Analytique) par ce questionnaire :

Tableau IV.4 : Cotation d'une Balance Analytique évaluée

Balance Analytique	
Thématique	Points
Audit trail	0/20
Gestion des données brutes	10/10
Sauvegardes, archivages,	0/10
Gestion des accès	20/20
Procédures liées	10/10
Gestion des dates et heures	0/10
Signatures électroniques	20/20
TOTAL	60/100

Tableau VI.5 : Illustration d'une grille de cotation d'un SI évalué

Points	Risque
X = 100%	Risque maîtrisé.
70 % > X	Mineur.
20 % < X < 70 %	Majeur.
X < 20 %	Critique.

Les résultats de notre analyse indique l'existence d'un risque majeur pour la balance analytique en question, dont les causes racines ont été identifiées : Audit trail , Sauvegardes, archivages et la Gestion des dates et heures.

Discussion

Les risques d'intégrité des données (data integrity) de la balance analytique que nous avons évalués nous ont conduits à mettre en place des actions correctives et préventives (CAPA) afin de réduire le risque et d'atteindre une conformité réglementaire. voici quelques actions correctives et préventives que l'on peut envisager pour résoudre ce problème de data integrity :

- **L'absence d'audit trail :**

Actions Correctives :

1. Mise à jour ou remplacement de la balance analytique :

Évaluer la possibilité de remplacer la balance par un modèle qui prend en charge les fonctionnalités d'audit trail ou de mettre à jour le logiciel existant pour inclure cette fonctionnalité.

2. Formation du personnel :

Former le personnel sur l'importance de la documentation et de la traçabilité des données, ainsi que sur les procédures à suivre en l'absence d'audit trail.

3. Revérification des données :

Effectuer une revérification manuelle des données enregistrées sur la balance, en comparant les résultats avec des enregistrements papier ou électroniques supplémentaires pour garantir leur intégrité.

Actions Préventives :

1. Documentation des procédures opérationnelles standard (SOP) :

Élaborer et documenter des procédures opérationnelles standard détaillées pour l'utilisation de la balance, en mettant l'accent sur la documentation adéquate des opérations et des résultats.

2. Surveillance continue :

Mettre en place un système de surveillance continue pour détecter toute anomalie ou toute activité suspecte sur la balance, ce qui pourrait indiquer une altération des données.

3. Évaluation régulière des systèmes :

Réaliser des évaluations régulières des systèmes de balance et de documentation pour identifier les lacunes (**Tableau IV.2**).

- **L'absence de système de sauvegardes et d'archivages des données :**

Actions Correctives :

1. Installation d'un système de sauvegarde automatique :

Mettre en place un système de sauvegarde automatique qui enregistre régulièrement les données de la balance analytique sur un support de stockage sécurisé, tel qu'un serveur local ou un système de cloud computing.

2. Mise en place d'un archivage des données :

Élaborer une procédure pour archiver régulièrement les données de la balance analytique sur un support à long terme, conformément aux exigences réglementaires en matière de conservation des enregistrements.

3. Audit et revue des pratiques actuelles :

Réaliser un audit des pratiques actuelles en matière de gestion des données sur la balance analytique pour identifier les lacunes et les points faibles, puis mettre en œuvre des mesures correctives appropriées.

Actions Préventives :

1. Automatisation des processus :

Automatiser autant que possible les processus de sauvegarde et d'archivage des données pour garantir leur régularité et leur fiabilité, réduisant ainsi les risques d'oubli ou d'erreur humaine.

2. Surveillance continue :

Mettre en place un système de surveillance continue pour vérifier que les sauvegardes et les archives des données sont effectuées conformément aux politiques établies et qu'aucun problème n'est détecté (**Tableau IV.2**).

3. Formation continue du personnel :

Assurer une formation continue du personnel sur les meilleures pratiques en matière de gestion des données, en mettant l'accent sur l'importance de la sauvegarde et de l'archivage pour garantir l'intégrité et la disponibilité des données.

- **Mauvaise gestion des dates et heures :**

Actions Correctives :

1. Mise en place de contrôles d'accès renforcés :

Renforcer les contrôles d'accès à la balance analytique en mettant en place des identifiants uniques pour chaque utilisateur, avec des niveaux d'autorisation appropriés pour limiter l'accès à la fonction de modification des dates et heures.

2. Blocage des modifications post-saisie :

Configurer la balance analytique de manière à ce que les dates et heures enregistrées ne puissent pas être modifiées une fois qu'elles ont été saisies, sauf par des utilisateurs autorisés disposant des permissions appropriées.

Actions Préventives :

1. Formation et sensibilisation du personnel :

Fournir une formation approfondie au personnel sur l'importance de l'intégrité des données et les conséquences de la modification des dates et heures, en mettant l'accent sur le respect des procédures établies.

2. Validation des paramètres de sécurité :

Valider régulièrement les paramètres de sécurité de la balance analytique pour s'assurer qu'ils sont efficaces pour empêcher toute modification non autorisée des dates et heures.

3. Surveillance continue :

Mettre en place un processus de surveillance continue pour détecter les tentatives de modification non autorisées des dates et heures, avec des alertes automatiques pour signaler tout comportement suspect (**Tableau IV.2**).

En mettant en œuvre ces actions correctives et préventives, l'organisation peut renforcer la sécurité et l'intégrité des données générées par la balance analytique, contribuant ainsi à assurer la conformité réglementaire et la qualité des produits pharmaceutiques.

Cette méthode du formulaire permet ainsi de :

- Répertorier les SI générant ou traitant des données BPx,
- Mettre en exergue des zones à risques,
- Identifier les risques et leur conférer un niveau,
- Mettre en place des CAPA et atteindre une conformité.

Cette approche a l'avantage de développer une meilleure connaissance de ses SI et d'être facile et rapide à mettre en œuvre. En cas d'inspection, elle démontre que le sujet est pris au sérieux et qu'un travail de fond est en cours.

VI.2.Approche N°02 : Modélisation des Processus et des Flux de Données

VI.2.1.Présentation de l'approche

L'industriel pharmaceutique au lieu de penser systèmes informatisés, il est également possible de raisonner en terme de processus. C'est le but de cette seconde approche.

L'approche nécessite la réalisation de diagrammes de synthèse, autorisant le découpage du processus complexe en sous processus afin de visualiser les données inhérentes à ce dernier. Et pour l'analyse du risque on utilise le tableau AMDEC qui permet de cartographier les différents problèmes liés à l'intégrité des données et de déterminer les mesures correctives nécessaires pour les atténuer. Puis être informatiquement reproduits et intégrés au système qualité par le biais d'une procédure, d'une instruction ou d'un rapport. Leurs bases peuvent aussi être extraites du manuel qualité de l'entreprise. Ce document obligatoire lors d'inspections décrit le système qualité pharmaceutique d'un site et comprend selon les recommandations de l'ICH Q10, Cela permet également d'optimiser les processus afin d'améliorer la qualité des données et de réduire les risques associés.

VI.2.2.Objectif

- Dessiner le processus GxP choisi dans son entièreté,
- Identifier les flux de données critiques et les points de contrôle associés,
- Documenter les pratiques opérationnelles liées à la collecte, au traitement et à l'archivage des données.
- Évaluer les risques potentiels liés à l'intégrité des données tout au long des processus.

VI.2.3.Méthode

Étape 1 : Choisir et décrire le processus BPx

Au départ, c'est à l'industriel doit de choisir un processus générer avec des données BPx, puis il faut décrire précisément le processus.

Étape 2 : Modéliser et Identifier les étapes critiques et les flux de données

Une fois le processus ainsi représenté, il devient plus aisé de visualiser et d'identifier le flux des données au travers des étapes critiques : quelles données transitent et quel support de sauvegarde elles rejoignent.

Étape 3 : Évaluer le risque

Les risques sont ensuite classés en fonction de leur gravité, en tenant compte à la fois de leur probabilité et de leur impact. Cela permet de déterminer quels risques doivent être traités en priorité.

Étape 4 : Sécuriser les risques

Les risques évalués en pratique, l'industriel doit désormais mettre en place des CAPA afin d'atteindre une conformité.

VI.2.4. Etude de cas réel N°02

Afin de mieux comprendre comment appliquer cette méthode, on se propose d'appliquer cette approche sur un processus de compression des comprimés rencontrée lors de mon stage au sein de HIKMA PHARMA ALGERIA .

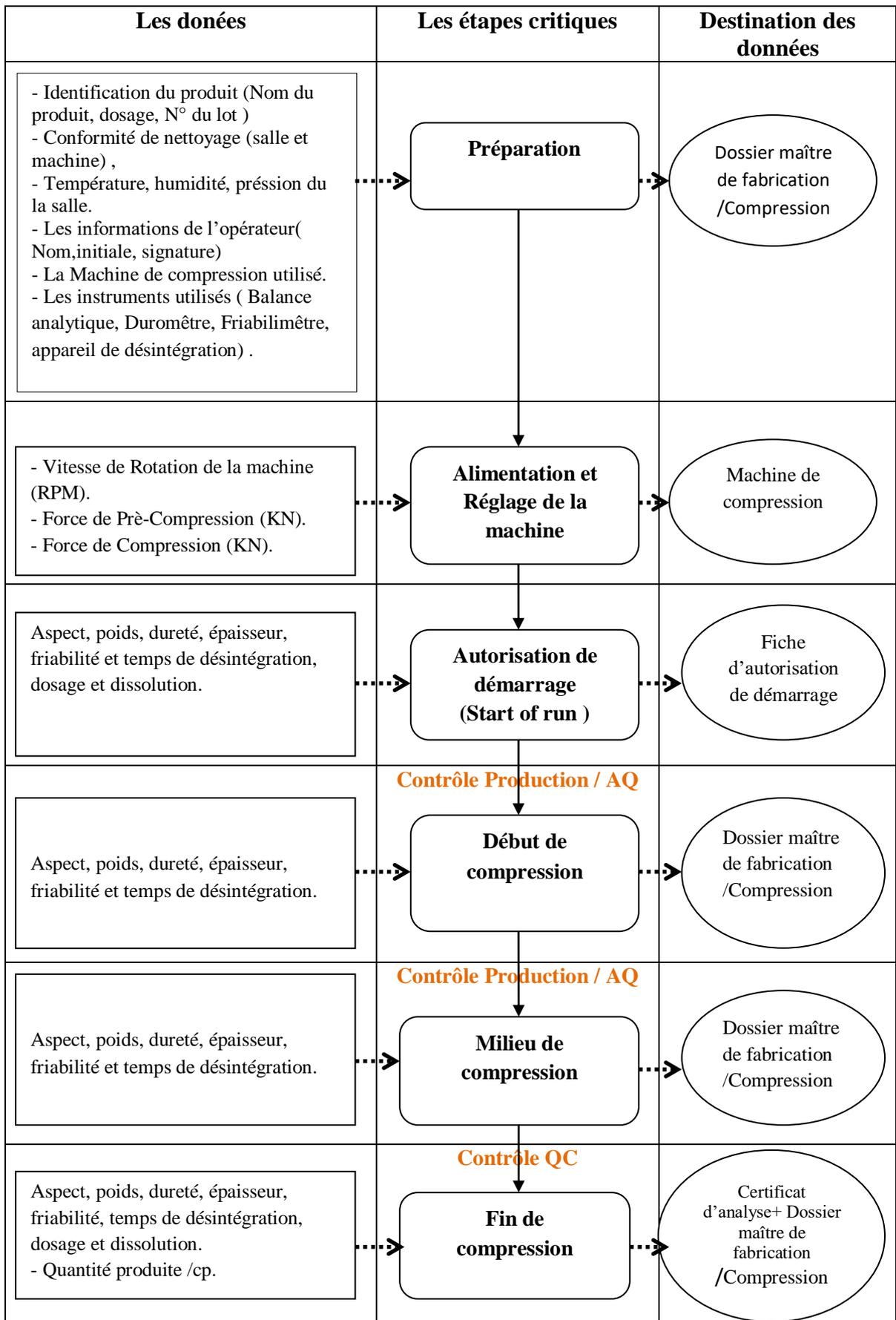
Étape 1 : Choisir et décrire le processus BPx

Dans notre étude de cas, nous avons choisi un processus BPx, qui est la compression des comprimés. Le processus de compression est une étape fondamentale dans la fabrication de formes pharmaceutiques solides, telles que les comprimés. Il s'agit d'une opération de fabrication qui transforme des matières premières, généralement sous forme de granules ou de poudre, en comprimés solides de forme, de taille et de poids uniformes, contenant les principes actifs et les excipients nécessaires pour administrer un médicament.

Étape 2 : Modéliser et Identifier les étapes critiques et les flux de données

Dans cette étape, nous avons effectué une représentation en diagramme de flux pour faciliter la visualisation et l'identification du flux des données à travers les étapes critiques : quelles données transitent et quels supports de sauvegarde elles rejoignent (**Figure IV.2**) :

Figure IV.1 : Représentation du processus de compression en diagramme de flux



Ce travail facilitera alors l'analyse des données brutes identifiées. Le cycle des données statiques ou dynamiques ? Papier ou électronique ?

Étape 3 : Évaluer le risque

Le tableau ci-dessous présente différents problèmes d'intégrité des données (data integrity) détectés durant le processus de compression, classés comme majeurs, critiques ou mineurs selon la méthode de l'AMDEC. L'application de cette approche nous permettra de mettre en lumière les mauvaises pratiques en matière d'intégrité des données, afin de prioriser les actions futures par les responsables de l'assurance qualité (AQ).

Tableau IV.6 : Analyse de risque du différents problèmes DI durant le processus de compression selon l'AMDEC

N°	ALCOA	Défaillance			EVALUATION				
		Mode de défaillance	Effet	Causes	Detection	Pré-évaluation			CRITICITÉ / RPN
						Gravité (G)	Occurrence (O)	Défectabilité (D)	
1	Accurate	Manque des données (temps, date et initial) dans le dossier de fabrication /compression par l'opérateur.	Risque Données incomplètes ou inexacts dans les dossiers de fabrication, Risque de Perte de traçabilité des activités.	<ul style="list-style-type: none"> Manque de sensibilisation du personnel. Manque de supervision appropriée par le chef d'équipe. 	lors de l'examen des données de production.	3	3	3	27
2	Attribuable	Absence de vérification de chef d'équipe dans certains documents.	Risque de saisie incorrecte des données, non-conformité réglementaire.	Manque de supervision.	lors de revues documentaires ou d'audits internes .	4	3	4	48
3	Accurate	Test du détecteur des métaux mentionné dans le dossier du lot par l'opérateur mais non effectuer.	Risque de Manque de conformité et du sécurité produit.	<ul style="list-style-type: none"> Manque de conscience des exigences de test Manque de formation adéquate sur les procédures de test. 	lors de vérification caméra .	4	3	3	36

4	Original	Utilisation de blocs-notes non officiels pour copier les valeurs du poids lors des contrôles in process.	<ul style="list-style-type: none"> Risque de erreurs de calcul, risque de perte de données, risque de non-conformité aux procédures établies. 	<ul style="list-style-type: none"> Manque la disponibilité des documents officiels. Manque de sensibilisation ou de formation du personnel sur les pratiques de documentation approuvées. 	lors de l'examen des documents utilisés pour les calculs ou d'audits internes .	3	3	3	27
5	Accurate	Utilisation du balance analytique non calibré par l'opérateur lors des tests du poids des comprimés.	Risque de mesures de poids inexacts ou non fiables	Manque de sensibilisation aux exigences de calibration.	lors de contrôles de maintenance réguliers du matériel	4	3	2	24
6	Contemporaine	Possibilité de modifier la date/heure sur la balance analytique.	Risque de falsification des données, Perte de traçabilité, non-conformité réglementaire.	Manque de contrôles d'accès appropriés.	lors de Examen des enregistrements d'audit pour détecter les anomalies ou les modifications de date/heure	5	3	2	30
7	Original	Absence de la signateur électronique dans ticket de pesée du poids des comprimés.	difficile de garantir l'origine et l'intégrité des données.	Manque de configuration ou de mise en œuvre du système de signature électronique.	lors de Revue des tickets de pesée .	5	3	2	30
8	Accurate Lisible	Absence de pistes de vérification (audit trail) sur la machine de compression.	Rend difficile la surveillance et la traçabilité des actions effectuées sur la machine de compression.	Manque de surveillance ou de maintenance adéquate des systèmes informatiques.	lors d'audits de conformité ou d'inspections.	5	4	4	80
9	Accurate Lisible	Processus de sauvegarde des données non disponible sur la machine de compression.	<ul style="list-style-type: none"> Risque de perte de données critiques, risque de non-conformité 	<ul style="list-style-type: none"> Manque de mise en œuvre d'un plan de sauvegarde approprié. Erreurs de configuration ou de gestion des systèmes de sauvegarde. 	lors de Surveillance de la conformité aux procédures de sauvegarde	5	4	4	80

Étape 4 : Maîtriser les risques (Mise en place de CAPA) .

Les risques liés à l'intégrité des données (data integrity) que nous avons évalués ont conduit à la mise en place de CAPA (Corrective and Preventive Actions) afin de réduire ces risques et d'atteindre la conformité réglementaire (**Tableau IV.7**) :

Tableau IV.7 : Mise en place de CAPA (Corrective and Preventive Actions)

N°	ALCOA	Défaillance			RE-EVALUATION			
		Mode de défaillance	CRITICITÉ / RPN	ACTIONS	NOTES			
					Gravité (G)	Occurrence (O)	Défectabilité (D)	CRITICITÉ/ RPN
1	Accurate	Manque des données (temps,date et initial) dans le dossier de fabrication /compression par l'opérateur.	27	<ul style="list-style-type: none"> •Fournir une formation supplémentaire à l'opérateur sur l'importance de la documentation complète et précise. • Mettre en place des procédures de formation régulières et des rappels pour tout le personnel concerné. 	2	2	3	12
2	Attribuable	Absence de vérification de chef d'équipe dans certains documents.	48	Former et sensibiliser le personnel sur l'importance de la vérification des documents et des processus.	2	3	4	24
3	Accurate	Test du détecteur des métaux mentionné dans le dossier du lot par l'opérateur mais non effectuer.	36	<ul style="list-style-type: none"> •sanction pour la personne concernée •Renforcer la formation de l'opérateur sur l'exécution des tests requis et l'enregistrement approprié des résultats. 	3	2	2	12
4	Original	Utilisation de blocs-notes non officiels pour copier les valeurs du poids lors des contrôles in process.	27	<ul style="list-style-type: none"> •Interdire l'utilisation de blocs-notes non officiels dans l'environnement de production. •Fournir un accès facile à des supports de documentation approuvés et vérifiés. 	2	2	3	12

5	Accurate	Utilisation du balance analytique non calibré par l'opérateur lors des tests du poids des comprimés.	24	<ul style="list-style-type: none"> •Mettre en place une procédure stricte de vérification et de calibration régulière du matériel de pesée •Former le personnel sur l'importance de la calibration et de l'utilisation correcte du matériel de pesée. 	2	2	3	12
6	Contemporaine	Possibilité de modifier la date/heure sur la balance analytique.	30	Restreindre l'accès à la modification de la date/heure à des utilisateurs autorisés uniquement.	2	2	4	16
7	Original	Absence de la signateur électronique dans ticket de pesée du poids des comprimés.	30	Mettre en œuvre une solution de signature électronique conforme aux exigences réglementaires.	2	2	3	12
8	Accurate Lisible	Absence de pistes de vérification (audit trail) sur la machine de compression.	80	Intégrer des exigences d'audit trail lors de la spécification et de l'achat de nouveaux équipements.	1	1	3	3
9	Accurate Lisible	Processus de sauvegarde des données non disponible sur la machine de compression.	80	Développer et mettre en œuvre une solution de sauvegarde des données pour tous les équipements et systèmes informatiques.	2	2	3	12

Discussion

Après avoir appliqué l'approche de Modélisation des processus et des flux de données, et après avoir cerné les problèmes critique,majeur et mineur en cause des résultats non valides.L'analyse AMDEC met en évidence les principaux risques associés aux problèmes d'intégrité des données dans le processus de fabrication des comprimés les résultats obtenus se présentent comme suit :

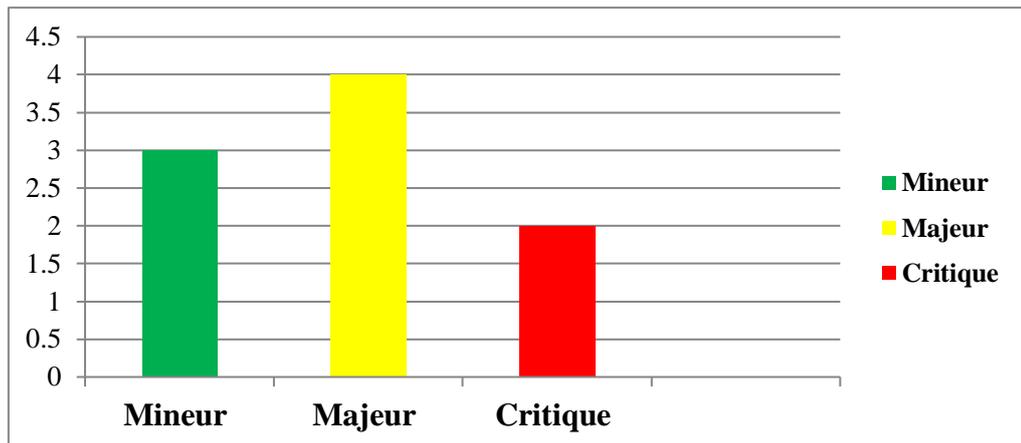


Figure IV.2 : Répartition des modes de défaillance selon la classification de criticité

En totale, 9 risque potentielles ont été prédit (3=Mineur, 4=Majeur et 2=Critique).

Après une prise en considération des solutions proposées selon les moyens disponibles présentent comme suit :

- Mettre en place des procédures de formation régulières et des rappels sur l'importance de l'intégrité des données (documentation complète et précise) pour tout les personnels concerné.
- Fournir un accès facile à des supports de documentation approuvés et vérifiés pour éviter l'utilisation de blocs-notes non officiels.
- Mettre en place une procédure stricte de vérification et de calibration régulière du matériel de pesée.
- Sécurisation de tout accès pour les systèmes informatisé par la création des Identifiants personnelle.
- Réaliser un audit trail pour les systèmes informatisé.
- Développer et mettre en œuvre une solution de sauvegarde des données pour tous les équipements et systèmes informatisé.

Cette approche permet de dégager une vue d'ensemble de n'importe quel processus, d'en identifier les risques et de les réduire. Elle permet méthodiquement de décortiquer le processus et d'en extraire la connaissance nécessaire à l'analyse des risques pour les données brutes GxP. Elle est un outil pour atteindre la conformité et permet la montée en compétence de l'équipe impliquée dans l'analyse.

CONCLUSION GENERALE

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire de l'industrie, à tel point que les des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue. Plusieurs approches de managements ont vu le jour ces dernières décennies dont l'intégrité des données (Data integrity), qui est une approche de management qui repose sur le principe ALCOA et ALCOA+, qui exige que les données soient « attribuables, lisibles, contemporaine, originales, précises, complètes cohérentes, durables et disponibles ».

La maîtrise des risques qualité est l'un des objectifs majeurs des entreprises, quelque soit leur secteur d'activité. Néanmoins lorsqu'il s'agit d'une entreprise pharmaceutique, cela implique une plus grande importance, dans la mesure où le produit commercialisé est un médicament, ce qui par conséquent, touche au domaine de la santé publique.

L'objectif de ce modeste travail, était de développer des deux approches pour évaluer les non-conformités liées à l'intégrité des données (Data integrity) dans l'industrie pharmaceutique, et ça dans le but de mettre en place des outils d'aide à la décision et permettent d'augmenter les compétences des responsables de l'AQ mais aussi par les jeunes assureurs qualité.

Afin de détecter, de résoudre et d'apporter des solutions durables et une amélioration continue, nous avons développé ces deux approches applicables aux documents papiers et électroniques nous permettant méthodiquement d' identifier et analyser les risques et de les réduire par l'établissement d'un plan CAPA.

Nous concluons que ces deux approches de la gestion de l'intégrité des données (Data Integrity) doivent être améliorées et nécessitent une validation avant sa mise en place. Notre travail peut être considéré comme une étude de faisabilité pour l'évaluation des non-conformités de l'intégrité des données, afin de mieux choisir les CAPA. l'expérience menée ici permet d'affirmer l'intérêt de développer de telles approches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : BOUGHRARA. S, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).
- [2] : LAOUISSET. D, Les enjeux de l'industrie pharmaceutique algérienne (2020),
- [3] : BUISINE, Laurent. La Qualité Et Son Management En Industrie Pharmaceutique : S'imposer Un Cadre Restrictif Ou Plutôt S'ouvrir A De Nouveaux Horizons ? [en ligne] Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, UNIVERSITE DE LORRAINE, 2018, 87p. format PDF.
- [4] : : A3P. Data Integrity : vers la mise en place d'un Data Management.
- [5] : MHRA. GXP Data Integrity Guidance and Definitions; Revision 1, March 2018,21p.
- [6] : Davidson James G, , The Real Cost of Poor Data Integrity in Pharmaceutical Manufacturing, Lachman 2016.
- [7] : French Pharmaceutical Industry Key Data 2020 (Janvier 2020).
- [8] : ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Bonnes Pratiques de Fabrication des substances actives et des médicaments à usage humain (BPF partie III), ANSM, Bulletin Officiel N° 2015/12 bis, Paris.
- [9] : Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique, [Thèse d'exercice de pharmacie, Sciences du Vivant [q-bio]/Sciences pharmaceutiques]. Nantes, Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.
- [10] : JOSEE.B, Les bonne pratique de fabrication. Enjeux, défis et application (2010)
- [11] : Thèse pour le diplôme de Doctorat en pharmacie, «AMELIORATION CONTINUE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE: LE PROCESSUS DE GESTION DES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES SOUTENU PAR LES SYSTEMES INFORMATISES», 2017 .
- [12] : DONON-MAIGRET. J(2013). Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 « Pharmaceutical quality system », Vague A3P Association pour Produits Propres Stériles, Vol.
- [13] : ISO 9001 – système de management de la qualité – exigences, novembre 2008
- [14] : ISO 9004 – gestion des performances durables d'un organigramme, approche de management par la qualité, décembre 2009
- [15] : FD ISO 10005 – système de management de la qualité lignes directrices pour les plans qualité – septembre 2005

- [16] : Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie I, Chapitre 1 Système qualité pharmaceutique septembre 2022.
- [17] : Guide des bonnes pratiques de fabrication – Partie III, La gestion du risque qualité ICH Q9 septembre 2022.
- [18] : ICH-Quality Guidelines, 3 - 5 December 2008 [En ligne].
- [19] : ASQ. Process View of Work, Jul 11, 2014 [En ligne].
- [20] : LE HIR. A, CHAUMEIL. J.C, BROSSARD. D. Pharmacie galénique / bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9^{ème} éd. Masson, 2009.
- [21] : RIFFLART. A, Thèse, Le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, cas appliqué à l'annexe 16 des BPF, 2018.
- [22] : ARDOUIN. A, Thèse, Les outils qualité : moteurs de l'amélioration continue au sein de l'assurance qualité, 2008
- [23] : P. TCHORELOFF, Cours du Master Management de la Qualité, Analyse de risque en milieu industriel, 2011.
- [24] : AMDEC, Y. Mortureux, Techniques de l'ingénieur, se4040, (2005).
- [25] : FDA. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM), December 2018, 12p.
- [26] : GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS PIC/S 2021 P63.
- [27] : Annex 5 Quality management system requirements for national inspectorates P14 20 April 2020.
- [28] : Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). § 6.1. 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions. (2018).
- [29] : WHO. Guidance on good data and record management practices, Annex 5 2016,
- [30] : WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations the Fifty-fifth meeting, 12-16 Octobre 2020. 29p.
- [31] : Mark Durivage, « Data Integrity for the FDA Regulated Industry ». 1 décembre 2019 [En ligne].
- [32] : PIC/S. Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated Gmp/Gdp Environments, Draft 3, Novembre 2018. 52p.
- [33] : European Medicines Agency, « Guidance on good manufacturing practice and distribution practice: Questions answers ». 17 septembre 2018.
- [34] : UK Data Archive - RESEARCH DATA LIFECYCLE [Internet]. [12 juill 2017].

[35] : Titan HQ, « Les attaques contre l'intégrité des données s'intensifient – Comment s'en protéger ? » 29 mai 2019.

[36] : Center for Food Safety and Applied Nutrition, Center for Veterinary Medicine, Office of Regulatory Affairs, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health, et Center for Biologics Evaluation and Research, « Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application ». 6 novembre 2020.

[37] : MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2019].

[38] : U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry. Quest Answ April 2016.

[39] : CFR 21 Part 11 Compliance, Quality and Integrity April 2023.

[40] : ANSM. BEZZENINE,Nabil, *Focus sur l'intégrité des données*, Réunion d'information à destination des opérateurs « matières premières à usage pharmaceutique » de l'inspection 23 Novembre 2017.

[41] : Procedure HIKMA PHARMA ALGERIA, SOP risk assessment, 2024.

ANNEXES

ANNEXE I : Définitions et Abréviations

5. DEFINITIONS / ABBREVIATIONS

DATA INTEGRITY	The completeness, consistency, and accuracy of data. Complete, consistent, and accurate data should be attributable, legible, contemporaneously recorded, original or a true copy, and accurate (ALCOA).
ALCOA	Attributable, Legible, contemporaneously recorded, Original, and Accurate
RAW DATA	Original record and documentation retained in the format in which they were originally generated. (e.g., - Paper printouts or Electronic or True Copy)
DATA LIFE CYCLE	All phases in the life of the data (including raw data) e.g. (Initial generation and recording - Processing -Use -data retention- Archive — Destruction)
METADATA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ is structured information that describes, explains, or otherwise makes it easier to retrieve, use, or manage data. ✓ is the contextual information required to understand data. ✓ A data value is by itself meaningless without additional information about the data. <p>Metadata is often described as data about data.</p> <p>Metadata for a particular piece of data could include</p> <p>A Date/Time Documenting for when the data were acquired, a User ID of the person who conducted the test or analysis that generated the data, The Instrument ID used to acquire the data, material status data,</p> <p>The material Identification number,</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Audit Trails.
AUDIT TRAIL	Audit Trail is a chronology of the " <u>Who, What, When, and Why</u> " of a records
STATIC RECORDS	Used to indicate a fixed-data document such as a paper record or an electronic image.
DYNAMIC DATA	The record format allows interaction between the user and the record content. For example, a dynamic chromatographic record may allow the user to change the baseline and reprocess chromatographic data so that the resulting peaks may appear smaller or larger. It also may allow the user to modify formulas or entries in a spreadsheet used to compute test results or other information such as calculated yield.
BACKUP	A true copy of the original data that is maintained securely throughout the records retention period. The backup file should contain the data (which includes associated metadata) and should be in the original format or in a format compatible with the original format.

CAPA	Action corrective & action préventive.
Action corrective	Les mesures prises pour corriger les problèmes de produits existants , tels que les écarts de fabrication, les investigations OOS, le rappel des produits, les réclamations, les constatations d'audit ou d'autres non-conformités et de les réparer.
Action préventive	Les mesures prises pour éliminer la cause d'une non-conformité, d'un défaut ou d'une autre situation indésirable potentielle ; une action préventive peut en résulter ; de la tendance des données en cours, des données analytiques, des résultats de l'audit, des revues examens annuels des produits, etc.
La différence entre une action corrective et une action préventive.	La procédure suivie pour une action corrective ou préventive peut être utilisée pour l'un ou l'autre. Cependant, une action corrective est une réaction à un problème qui s'est déjà produit, comme un dysfonctionnement de la machine, une déviation s'est produite lors de la fabrication d'un produit spécifique. D'autre part, une action préventive est initiée pour empêcher un problème potentiel, comme l'analyse de tendance pour certains produits a montré que sur une période de temps, les résultats de la perte à la dessiccation ont tendance à atteindre la limite de contrôle.
Investigation	Toutes les étapes, études et examens approfondis, impartiaux, bien documentés, et scientifiquement judicieux utilisés en temps opportun pour déterminer la cause principale de la situation indésirable en se basant sur l'analyse des causes racines.
Cause racine	La raison spécifique qui s'est produite et l'obtention d'une situation indésirable, c'est l'objectif principal de l'enquête.
Analyse de la cause racine (RCA)	C'est une méthode de résolution des problèmes utilisée pour identifier la cause racine des fautes ou des problèmes ; C'est un outil conçu pour aider à identifier non seulement quoi et comment un événement s'est produit, mais aussi pourquoi il s'est passé, en demandant "Pourquoi ?" Questionner et creuser profondément dans la situation jusqu'à ce que la cause racine du problème soit découverte.
Remède/ action correctrice	La correction est une action prise pour éliminer une non-conformité détectée, telle que la réparation, le retraitement ou l'ajustement.
CAPA à court terme	CAPA critique où toutes les actions doivent être prise dans le mois.
CAPA à moyen terme	CAPA majeur où toutes les actions doivent être prise dans les trois mois
CAPA à long terme	CAPA mineur où toutes les actions doivent être prise dans l'année.
CAPA proactive	CAPA ouverte de manière proactive pour éviter qu'un écart ne se produise en premier lieu tel que des observations liées à des données de tendance, des audits, des inspections, etc....

Efficacité de la CAPA (CAPA Effectiveness)	Preuve objective démontrant qu'une CAPA mis en œuvre provenant d'une non-conformité a atteint les objectifs énoncés et a éliminé ou réduit le risque associé sans introduire de potentiel nouveaux risques qui n'existaient pas à l'origine.
CAPA répétés pour la même cause racine	<p>Les CAPA ouvertes et fermées et ont été répétées pour la même cause racine dans le même domaine / processus de travail ou similaire, c'est-à-dire avec une CAPA répétée au moins 12 mois en arrière. CAPA provenant de la même nature de déviation.</p> <p>Considérer la véritable cause racine, pas seulement la catégorie générale comme "erreur humaine / opérateur" ou "erreur de méthode", mais au moins un niveau plus profond, c.-à-d.</p> <p>Rappel de formation sur la même étape de la même SOP dans la même zone ou dans une zone similaire ou maintenance préventive tardive répétée d'un même équipement ou d'un équipement similaire.</p>
CAPA nécessitant un rappel de formation	<p>CAPA ayant été ouvertes pour rappel de formation du personnel, c.-à-d. CAPA immédiate qui nécessite le rappel de formation sur certaines procédures opérationnelles standard (SOP) ou méthode d'analyse (MoA) (c.-à-d. s'attaquer à une cause racine de manque de formation ou de formation inadéquate)</p> <p>À exclure la formation sur les documents nouvellement mis à jour tels que les méthodes d'analyse, les SOP, etc.</p>
Problème critique (Critical Issue)	<p>Une condition ou un problème pouvant affecter directement (ou a effectivement affecté) l'identité, le dosage, la qualité et la pureté du produit commercialisé ou pourrait conduire à une action des autorités réglementaires, ce qui signifie que ce problème est important et a un effet direct sur la qualité ou l'intégrité du système et des mesures correctives et préventives appropriées doivent être prises immédiatement pour prendre les mesures réglementaires requises si nécessaire, par exemple procéder à un rappel</p>
CAPA immédiate:	<p>Les actions correctives ou préventives à entreprendre immédiatement (telles que mise à jour des procédures, rappel de formation ... etc.)</p>

Temps ajouté (3)

Justification

Nom/Titre :

Date/Visa :

Approbation Directeur Qualité/Désigné:.....

Date/Visa :

II. EVALUATION

IMPACT POTENTIEL

.....

.....

EVALUATION DU RISQUE :

.....

.....

Mineur

Majeur

Critique

CAPA CLASSIFICATION

Immédiate

Court terme

Moyen terme

Long terme

ACTION CORRECTRICE/ IMMEDIATE

.....

.....

III. PLAN D'ACTION

Action Corrective :

.....

.....

.....

.....

Action Préventive :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe III : Les Parties Principales du CFR 21 Part 11

