

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 2 juin 2023
Par Mme Anaïs LAVENU

Théorie et application du système documentaire dans le contexte de la mise en exploitation de la nouvelle usine du LFB Biomédicaments à Arras

Membres du jury :

Président : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférence des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membres extérieurs :

Madame Claire-Marie BERGÜES, Responsable de production, LFB Arras

Madame Emelyne TAILLEFER, Responsable d'équipe de production, LFB Arras

Faculté de Pharmacie de Lille**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille****03 20 96 40 40****<https://pharmacie.univ-lille.fr>****Université de Lille**

Président

Premier Vice-président

Vice-présidente Formation

Vice-président Recherche

Vice-présidente Réseaux internationaux et européens

Vice-président Ressources humaines

Directrice Générale des Services

Régis BORDET

Etienne PEYRAT

Christel BEAUCOURT

Olivier COLOT

Kathleen O'CONNOR

Jérôme FONCEL

Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen

Premier Vice-Doyen

Vice-Doyen Recherche

Vice-Doyen Finances et Patrimoine

Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires

Vice-Doyen RH, SI et Qualité

Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie

Vice-Doyen Territoires-Partenariats

Vice-Doyenne Vie de Campus

Vice-Doyen International et Communication

Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX

Guillaume PENEL

Éric BOULANGER

Damien CUNY

Sébastien D'HARANCY

Hervé HUBERT

Caroline LANIER

Thomas MORGENROTH

Claire PINÇON

Vincent SOBANSKI

Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen

Premier Assesseur et Assesseur en charge des études

Assesseur aux Ressources et Personnels

Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement

Assesseur à la Vie de la Faculté

Responsable des Services

Représentant étudiant

Delphine ALLORGE

Benjamin BERTIN

Stéphanie DELBAERE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA

Cyrille PORTA

Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI	Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Docteur Youness Karrout, merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour l'ensemble des enseignements dispensés au cours de mes études. Je vous témoigne ma plus profonde gratitude.

Madame le Docteur Mounira Hamoudi, merci pour vos conseils et pour l'accompagnement tout au long de ce travail. Au plaisir de vous revoir au LFB.

Madame le Docteur « Cheffe » Claire-Marie Bergües, merci pour ton accueil, ton accompagnement, l'encadrement de ce travail et surtout merci pour la confiance que tu m'accordes depuis maintenant deux ans. Merci de m'avoir ouvert les yeux sur le beau monde de la production et merci de croire en moi pour la suite. J'ai hâte de commencer ce nouveau chapitre.

Madame Emelyne Taillefer, merci d'avoir accepté d'être présente pour cette soutenance au détriment de tes formations. Merci d'être à mes côtés pour les grandes joies et pour les petits coups de mou, à très vite chère collègue.

A ma famille et à mes amis,

A mes parents, je n'ai pas suffisamment de pages, de lignes ou de mots dans l'ensemble de cette thèse pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante. Merci d'avoir toujours été là pour moi sans rien attendre en retour. Merci pour votre amour et votre patience, merci pour votre soutien. Je vous dédie largement ce travail et ce diplôme. Je suis fière de pouvoir suivre vos traces. Je vous aime (de tout mon cœur et gentiment).

A Loïc, merci d'être un exemple depuis 28 ans et merci pour ces saines années de compétitions fraternelles.

A Oriane, merci d'être toi, merci d'être présente au moindre pépin, merci pour les jolies couleurs que tu mets dans ma vie.

A Elliott, mon amour, merci de me porter et de me supporter chaque jour avec autant de patience et de douceur. Merci pour le cocon que tu as créé et la chaleur que tu as amené dans notre foyer. J'ai hâte de voir la suite. Je t'aime de tout mon être.

A Soisic, ma binôme, mon amie. Merci pour toutes ces folles années, merci pour ces concerts endiablés et ces voyages rêvés. A quand celui pour fêter nos réussites ? Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir toujours su voir bien plus que je ne suis réellement.

A Ludivine, qui a su m'écouter, me relever, m'encourager et m'épauler depuis le premier jour. De notre rencontre dans cet amphi jusqu'à aujourd'hui, tu restes une de mes plus belles amitiés. Je suis fière d'être ton amie.

A Bertille, ma presque sœur, merci pour tout. Pour la joie que tu apportes à ma vie, pour ton rire qui illumine nos sorties, pour ton écoute, pour ta gentillesse et ta douceur.

A mes amies, Sophia, Camille D, Charlotte, Perrine, Axelle, Camille G et Flavie, merci pour votre amitié et pour ces années de rire et de folie.

A l'ensemble du BULK, merci pour votre accueil, vos encouragements et bien sûr pour nos longues sessions de répétitions.

Et enfin, **A Boulette**, merci pour ton soutien émotionnel et pour ta participation aux premiers jets de ce document.

Sommaire

Liste des abréviations	16
Liste des figures	17
Liste des tableaux	18
Liste des annexes	18
Introduction	19
PREMIERE PARTIE : Veille réglementaire et principes théoriques du système documentaire pharmaceutique	21
1. La place du système qualité pharmaceutique dans le milieu industriel	21
1.1. La démarche qualité	21
1.2. Le système de management de la qualité.....	22
2. Exigences règlementaires et normatives applicables au système documentaire	22
2.1. Les référentiels opposables.....	23
2.1.1. Le code de la santé publique.....	23
2.1.2. Les différentes pharmacopées	23
2.1.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	24
2.2. Les référentiels non opposables.....	27
2.2.1. La conférence internationale d'harmonisation.....	27
2.2.2. L'organisation internationale de normalisation	28
3. Etat des lieux de la documentation qualité.....	29
3.1. Présentation du système documentaire	29
3.2. La classification des documents.....	31
3.3. Le cycle de vie d'un document qualité	35
3.4. La gestion documentaire	37
3.4.1. La Gestion Electronique des Documents	37
3.4.2. La gestion de document sur un chantier	38
3.5. L'excellence opérationnelle et son application au domaine documentaire	39
3.5.1. Le développement de l'excellence opérationnelle, dit « Lean Management »	39
3.5.2. Le Lean documentaire	43
4. La gestion des données pharmaceutiques.....	48
4.1. Le cycle de vie de la donnée	48
4.2. L'intégrité des données	50
4.2.1. L'approche ALCOA+.....	51
4.2.2. L'enregistrement des données	55
4.2.3. La traçabilité, l'audit-trail.....	55
4.2.4. Les bonnes pratiques documentaires	55
4.3. Lien entre réglementation, système qualité et intégrité des données	56
DEUXIÈME PARTIE : Les médicaments dérivés du plasma et contexte du projet	57
1. Spécificités réglementaires liées aux produits dérivés du sang.....	57
1.1. Le code de la santé publique.....	59
1.2. L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication.....	60
1.3. L'annexe 14 des Bonnes Pratiques de Fabrication.....	60

2.	Présentation du Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies.....	62
2.1.	La création du LFB	62
2.2.	De l'Etablissement Français du Sang à la matière première	64
2.2.1.	L'Etablissement Français du Sang et le parcours des poches	64
2.2.2.	La composition du sang et récupération du plasma.....	67
2.3.	Les pathologies prises en charge par le LFB	71
2.4.	Les médicaments dérivés du sang du LFB	71
3.	Présentation du projet Arras.....	72
3.1.	Présentation de l'usine	72
3.2.	Les biomédicaments produits par l'usine d'Arras.....	73
3.2.1.	Le Clottafact®.....	73
3.2.2.	Le Vialebex®	75
3.2.3.	L'Iqymune®.....	77
3.3.	Déroulement d'une phase projet	80
3.3.1.	Le cahier des charges	81
3.3.2.	Les tests d'acceptation	81
3.3.3.	Les qualifications d'installation	82
3.3.4.	Les qualifications opérationnelles.....	82
3.3.5.	Les lots d'ingénierie	83
3.3.6.	Les qualifications de performance.....	83
3.3.7.	Les lots de validation du procédé	84
3.4.	Le système documentaire au LFB.....	84
TROISIEME PARTIE : Mise en application des principes théoriques et réglementaires liés au système documentaire dans un service de production en construction.....		86
1.	Mise en place documentaire.....	86
1.1.	La méthodologie appliquée à la mise en place documentaire	86
1.2.	La planification du projet.....	87
1.2.1.	Définir le besoin et les jalons.....	88
1.2.2.	Définir les ressources	92
1.2.3.	Données chiffrées concernant les documents à rédiger	93
1.3.	La conception d'un document.....	94
1.3.1.	Création d'une trame documentaire	94
1.3.2.	Rédaction documentaire.....	97
1.3.3.	Le cycle de relecture	99
1.3.4.	Interaction avec le service de formation	100
1.3.5.	Formulaires de demande de création de document.....	101
1.3.6.	Système de gestion documentaire en ligne	101
1.3.7.	Vérification de l'applicabilité	102
1.4.	Mise en place d'indicateurs de performance	102
1.5.	Mise en place d'outils de management visuel.....	106
2.	Création des arbres documentaires	109
2.1.	Les arbres documentaires : un outil visuel d'intérêt	109
2.2.	Création de la matrice d'un arbre documentaire	110

2.3.	Réalisation de l'arbre documentaire	111
2.4.	Approbation et application de l'arbre documentaire	112
3.	Mise en place du processus de formation	113
3.1.	Place de la formation dans le système qualité	113
3.2.	La stratégie de formation sur le site du LFB Arras	114
3.2.1.	Les habilitations initiales	114
3.2.2.	La réhabilitation périodique	115
3.2.3.	Les primo-habilitations liées à l'ouverture d'un site	115
3.3.	Les formations dispensées sur le site du LFB Arras	118
3.4.	Création de la matrice du parcours de formation	119
3.5.	La conception des fiches de formation et de validation des pratiques	123
3.5.1.	Place des fiches de formation dans le système documentaire	123
3.5.2.	Création de la trame des fiches de formation	124
3.5.3.	Le cycle de vie des fiches de formation	125
3.6.	Étapes à venir pour la stratégie d'habilitation	126
	Discussion générale de la thèse	128
	Conclusion	131
	Bibliographie.....	132
	Annexes.....	137

Liste des abréviations

ALCOE	Attribuable, Lisible, Contemporaine, Originale, Exacte (ALCOA en anglais)
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et Criticités
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
AQs	Assurance Qualité Système
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrications
BULK	Nom du service de production du LFB Arras
CFR	Code of Federal Regulations
CSP	Code de la Santé Publique
DMI	Développement des Métiers Industriels
eDMS	Electronic Document Management System
EFS	Etablissement Français du Sang
EMA	European Medicines Agency
ER	Engineering Runs
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
FFVP	Fiche de Formation et de Validation des Pratiques
GED	Gestion Electronique de Document
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Council for Harmonization
ISO	International Organization for Standardization
KPI	Key Performance Indicator
MDS	Médicaments Dérivés du Sang
MITM	Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MES	Manufacturing Execution System
PDCA	Plan, Do, Check, Act
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
QTPP	Quality Target Product Profile
RIDA	Relevé d'Information Décision Action
SAT	Site Acceptance Test
SMQ	Système de Management de la Qualité
SOP	Standard Operating Procedure
URS	User Requirement Specification
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
5M	Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matière et Méthode

Liste des figures

FIGURE 1 : REPRESENTATION DE LA PYRAMIDE DOCUMENTAIRE DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE	32
FIGURE 2 : REPRESENTATION DU CYCLE DE VIE D'UN DOCUMENT	35
FIGURE 3 : REPRESENTATION DU FLUX DOCUMENTAIRE	36
FIGURE 4 : PRESENTATION DU LOGICIEL DE GESTION ELECTRONIQUE DES DOCUMENTS UTILISE AU LFB.	37
FIGURE 5 : ILLUSTRATION DU PRINCIPE PDCA – LA ROUE DE DEMING (32)	41
FIGURE 6 : LES CAUSES D'UN SYSTEME DOCUMENTAIRE DEFAILLANT SELON PASCAL BACOU (38)	44
FIGURE 7 : RESUME DES PRINCIPES DE LEAN MANAGEMENT S'APPLIQUANT A LA REDACTION DU SYSTEME DOCUMENTAIRE ..	47
FIGURE 8 : REPRESENTATION DU CYCLE DE VIE DE LA DONNEE	50
FIGURE 9 : ILLUSTRATION REPRESENTANT LA PROPORTION DES DIFFERENTS COMPOSANTS DU SANG.	69
FIGURE 10 : INFOGRAPHIE REPRESENTANT LE PRINCIPE D'UNE APHERESE – ISSUE DES DONNEES EFS (76).....	70
FIGURE 11 : REPARTITION DES ATELIERS DE PRODUCTION DU SITE LFB ARRAS	73
FIGURE 12 : APERÇU D'UN FLACON DE CLOTTAFAC® - ISSUE DES DONNEES LFB	75
FIGURE 13 : APERÇU D'UN FLACON DE VIALEBEX® - ISSUE DES DONNEES LFB.....	77
FIGURE 14 : APERÇU D'UN FLACON D'IQYMUNE® - ISSUE DES DONNEES LFB	78
FIGURE 15 : PHASES DE QUALIFICATION – REPRESENTATION DU « CYCLE EN V » (85).....	81
FIGURE 16 : ROUE DE DEMING APPLIQUEE A LA MISE EN PLACE DU SYSTEME DOCUMENTAIRE	87
FIGURE 17 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA APPLIQUE A LA REDACTION DES PROCEDURES	89
FIGURE 18 : EXTRAIT D'UN DES PI-TEXT DU MES PRESENTANT UN LIEN HYPERTEXTE	91
FIGURE 19 : EXTRAIT DE LA PROCEDURE D'HABILLAGE DU BULK DU SITE D'ARRAS, IMAGEANT LA TRAME UTILISEE	95
FIGURE 20 : PLAN IMPOSE POUR LES PROCEDURES DU SITE D'ARRAS	97
FIGURE 21 : EXTRAIT DU TABLEAU ISSU DE LA PROCEDURE D'HABILLAGE	98
FIGURE 22 : CYCLE DE RELECTURE DES DOCUMENTS QUALITE SUR LE SITE DU LFB ARRAS.	99
FIGURE 23 : PAGE D'ACCUEIL DU LOGICIEL EDMS.	101
FIGURE 24 : EXTRAIT D'UNE LIGNE DU TABLEAU EXCEL DE SUIVI AVEC LES DIFFERENTES COLONNES.	104
FIGURE 25 : INDICATEURS D'AVANCEMENT	105
FIGURE 26 : EVOLUTION DU NOMBRE DE DOCUMENTS REDIGES SUR L'ANNEE 2021-2022	105
FIGURE 27 : TRAME DU PAPERBOARD, OUTIL DE MANAGEMENT VISUEL	107
FIGURE 28 : EXTRAIT DU PAPERBOARD MIS EN PLACE	108
FIGURE 29 : TRAME DES ARBRES DOCUMENTAIRES AU LFB.	110
FIGURE 30 : EXEMPLE D'UN ARBRE DOCUMENTAIRE POUVANT ETRE TROUVE AU LFB	111
FIGURE 31 : SCHEMA RECAPITULANT LES DIFFERENTS PROFILS DES NOUVEAUX ARRIVANTS SUR LE SITE DU LFB ARRAS. .	117
FIGURE 32 : STRATEGIE DE CREATION DES PARCOURS DE FORMATION. SCHEMA DE DECISION	120
FIGURE 33 : EXTRAIT DE LA MATRICE DE TRAÇABILITE PERMETTANT LA CREATION DES PARCOURS DE FORMATION.	121
FIGURE 34 : UTILISATION DE LA MATRICE DE TRAÇABILITE POUR UN TECHNICIEN DE PRODUCTION SUR L'ATELIER ALBUMINE	121
FIGURE 35 : PAGE DE GARDE DU PARCOURS DE FORMATION DU LFB.	122
FIGURE 36 : SECONDE PAGE DU PARCOURS DE FORMATION DU LFB	122
FIGURE 37 : EXTRAIT D'UN PARCOURS DE FORMATION DU LFB	123
FIGURE 38 : EXTRAIT DU TABLEAU D'UNE FFVP DU LFB	124
FIGURE 39 : EXTRAIT DU TABLEAU DE TRAÇABILITE DES ENTRAINEMENTS D'UNE FFVP DU LFB	124
FIGURE 40 : EXTRAIT DU TABLEAU DE TRAÇABILITE DES DOCUMENTS SUPPORT D'UNE FFVP DU LFB	125
FIGURE 41 : EXTRAIT DU TABLEAU DE TRAÇABILITE DES TUTEURS D'UNE FFVP DU LFB	125

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : TABLEAU RESUMANT LE SYSTEME DOCUMENTAIRE : LE CLASSEMENT, LA TYPOLOGIE ET LES FONCTIONS ASSOCIEES.....	34
TABLEAU 2 : TABLEAU RECAPITULANT LES DIFFERENTES COLLECTES REALISEES PAR L'EFS.....	65
TABLEAU 3 : TABLEAU RECAPITULANT LES DIFFERENTS COMPOSANTS DU SANG ET LEURS ROLES.	68
TABLEAU 4 : TABLEAU RESUMANT LES PROPRIETES DU CLOTTAFAC®.....	74
TABLEAU 5 : TABLEAU RESUMANT LES PROPRIETES DU VIALEBEX®	76
TABLEAU 6 : TABLEAU RESUMANT LES PROPRIETES DE L'IQYMUNE®.....	79
TABLEAU 7 : TABLEAU RECAPITULANT LES DIFFERENTES FORMATIONS A DISPENSER SELON LE PROFIL DU NOUVEL ARRIVANT	118

Liste des annexes

ANNEXE 1 : GO/NOGO POUR LA QUALIFICATION D'EQUIPEMENTS.....	137
ANNEXE 2 : Go/NOGO POUR LA REDACTION DOCUMENTAIRE.....	138
ANNEXE 3 : LOGIGRAMME DU PROCESSUS DE MISE EN PLACE DOCUMENTAIRE AVEC LES DIFFERENTS ACTEURS ET MOYENS MIS EN ŒUVRE POUR SA REALISATION	139

Introduction

Un médicament est une substance ou une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies, ou toute substance ou composition pouvant être utilisée et administrée à l'Homme dans le but d'établir un diagnostic, de restaurer, de corriger ou de modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (1). Il est destiné à être administré à l'Homme et de ce fait ne peut être considéré comme un produit quelconque. Il est soumis à des règles strictes pour garantir un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité suffisamment élevé. Le Code de la santé publique précise qu'un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique est appelé « médicament biologique » ou « biomédicament » (2). La production de biomédicaments issus du sang est d'autant plus réglementée que le produit provient d'une source biologique (souvent humaine) et qu'il est souvent injectable. Il se doit donc d'être stérile, apyrogène et aparticulaire.

La première exigence réglementaire est de mettre en place un système de management de la qualité efficace, comprenant un personnel formé, une culture qualité et surtout la mise en place d'un système documentaire en adéquation avec les activités. Le système documentaire est essentiel au système de management de la qualité. Une étude de l'Agence Européenne du Médicament (3) réalisée entre 1995 et 2005 sur l'évaluation des déviations place la documentation en première cause (14,1%). Les autorités se focalisent donc de plus en plus sur le respect des bonnes pratiques documentaires et sur l'intégrité des données. L'essor de l'intégrité des données et de l'évolution des réglementations qualité poussent les entreprises pharmaceutiques à mettre en place une documentation toujours plus détaillée, transparente et adaptée à l'environnement de travail. Elle permet de justifier la maîtrise de la qualité du produit et de prouver sa corrélation avec le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Pour ce faire, l'entreprise doit mettre en place des documents opérationnels (permettant de décrire le processus de production) et des documents de traçabilité (permettant de prouver la réalisation des activités et la conformité aux spécifications décrites dans l'autorisation de mise sur le marché).

L'ouverture d'un nouvel établissement pharmaceutique demande la mise en place de son système documentaire. L'enjeu est de proposer un système de management de la qualité efficace dès la production des premiers lots avec une documentation complète, compréhensible, satisfaisant à la fois les autorités réglementaires et le besoin des utilisateurs. Une documentation adaptée permet de réduire le taux d'erreur, d'améliorer l'adhésion au système de management de la qualité, de diffuser la culture qualité en entreprise et d'améliorer les performances de production. La création ab nihilo d'un système documentaire est un défi énorme pour les industries, mais les sept principes du management de la qualité et le développement de méthodes de Lean Management aident à sa mise en place.

Dans le cadre de cette thèse, nous présenterons une stratégie de mise en place de système documentaire pour un service de bioproduction de médicaments dérivés du sang d'un site en construction.

Elle s'articulera en *trois parties*. *Dans un premier temps*, nous ferons un point sur l'état de l'art du système qualité pharmaceutique avec les réglementations et les différentes méthodes d'amélioration de la performance existantes.

En deuxième partie, nous étudierons les spécificités liées aux médicaments dérivés du sang et le contexte du projet.

Enfin, nous finirons par la partie pratique de cette thèse qui présentera la stratégie définie pour la mise en place d'une partie du système documentaire d'un service de production. Cette stratégie prenant en compte les arbres documentaires, les procédures, les parcours de formation ainsi que les formations (aussi bien théoriques que pratiques).

PREMIERE PARTIE : Veille réglementaire et principes théoriques du système documentaire pharmaceutique

1. La place du système qualité pharmaceutique dans le milieu industriel

De nombreux scandales sanitaires sont apparus depuis les débuts de l'industrialisation des médicaments. Beaucoup d'entre eux sont liés à un défaut qualité, comme des cas de comprimés de sulfathiazole contenant du phénobarbital (dosé à trois fois la dose maximale autorisée) (4) ou des cas de vaccins antipoliomyélites contaminés (5). Il est donc apparu essentiel de définir un cadre pour proposer des médicaments de qualité pharmaceutique acceptable, pouvant être administrés tout en ayant l'assurance de ne plus reproduire ce genre d'évènements. De ce fait, la mise en évidence de ces manquements a permis l'apparition de mesures pour renforcer l'évaluation, notamment par la mise en place de contrôles plus étroits et ainsi définir des exigences qualité (6).

1.1. La démarche qualité

La notion de qualité est complexe à définir du fait de son champ d'application : elle concerne des activités, des comportements et touche tous les domaines. Le dictionnaire de l'Académie Française précise l'origine du mot qualité : issue du latin *qualitas* "qualité, manière d'être" qui dérive de *qualis* "quel, de quelle sorte". De plus, il apporte aussi trois définitions différentes :

- Ce qui appartient en propre à une chose et la distingue d'une autre ; caractère particulier, propriété.
- Ce qui confère un intérêt, un atout, un avantage.
- Degré d'excellence relative, valeur que l'on attribue à une chose et qui permet de la juger, de la classer par rapport à une norme de référence ou par rapport à des choses analogues (7).

La Food and Drug Administration (FDA) précise que la qualité du médicament est une somme de plusieurs éléments : sa sécurité, son identité, son dosage, sa pureté, sa biodisponibilité et son authenticité. La qualité désigne « l'ensemble des fonctionnalités et des caractéristiques qui influent sur la capacité d'un dispositif à satisfaire à l'aptitude à l'emploi, y compris la sécurité et les performances » (8). La qualité s'obtient par la

mise en place d'une réglementation dont l'objectif est de proposer un médicament pur, sûr et efficace, mais aussi de pouvoir retracer tout son parcours.

La démarche qualité s'appuie sur trois piliers : l'organisation qualité, la maîtrise des processus et le système documentaire (9). Le système qualité mis en place correspond donc à l'ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires à la mise en œuvre de management de la qualité dont la finalité est de prévenir la non-qualité et de prouver la qualité (10).

1.2. Le système de management de la qualité

Le système de management de la qualité (SMQ) documente et définit les critères et les pratiques permettant de répondre aux exigences des référentiels applicables obligatoires en industrie pharmaceutique. Formalisé dès les années 90 avec la norme ISO 9001, il correspond à l'ensemble des actions mises en place par l'entreprise dans le but d'une démarche qualité et d'amélioration continue. Le SMQ permet d'améliorer à la fois la qualité de la production mais aussi son organisation. Il est retrouvé à tous les niveaux de l'entreprise et sa gestion est traitée tant de manière globale que dans chaque service.

Une des composantes de ce management de la qualité concerne le système documentaire, regroupant l'ensemble des documents qualité. Il s'appuie sur des certifications, des normes, des réglementations et des référentiels qualités.

2. Exigences réglementaires et normatives applicables au système documentaire

Le processus de fabrication des médicaments est soumis à un ensemble de textes réglementaires, opposables ou non. Ces textes s'appliquent à toutes les étapes et donc également au système qualité pharmaceutique. Cette thèse se focalise plus particulièrement sur les textes applicables au système documentaire.

2.1. Les référentiels opposables

2.1.1. *Le code de la santé publique*

Créé en 1953, le code de la santé publique (CSP) est un texte réglementaire français. Il définit le cadre légal de la commercialisation des médicaments en France, le code de déontologie des professions de santé et il détermine le champ du droit de la santé publique. Il comporte une partie législative et une partie réglementaire. Il est rédigé par le gouvernement.

Le CSP est découpé en six parties présentant le droit des personnes en matière de santé, le droit particulier (propre à certaines populations ou certaines pathologies), le droit des professions de santé, des produits de santé et des établissements de santé. Par exemple, il régit le principe de don du sang en France en précisant les modalités de la collecte du sang, de la transformation de la matière première et de la transfusion (11). Il est accessible librement et gratuitement sur Légifrance (12) qui propose des versions mises à jour régulièrement selon les actualisations du journal officiel.

2.1.2. *Les différentes pharmacopées*

Historiquement, les pharmacopées désignaient des ouvrages recensant les plantes et les substances ayant des propriétés thérapeutiques. De nos jours, la pharmacopée, selon l'agence nationale de la santé et des médicaments (ANSM) est un ouvrage réglementaire définissant des critères de pureté pour la fabrication de médicaments (matières premières, préparations, contenants et produits finis) ainsi que les méthodes d'analyses pour en assurer le contrôle (13). La pharmacopée présente également les formules et les méthodes de préparation des médicaments ainsi que leurs techniques d'identification. Les critères permettant d'assurer un contrôle qualité optimal sont regroupés et publiés sous forme de monographies régulièrement mises à jour.

Il existe des pharmacopées internationales (Ex : pharmacopée européenne) et des versions nationales (Ex : pharmacopée française). La pharmacopée européenne constitue la principale source en matière de normes de qualité officielles applicables en Europe. Elle est rédigée par la Direction européenne de la qualité du médicament et soins de la santé et est applicable dans les 39 pays membres. La version en vigueur est la 11^{ème} édition, sortie en juillet 2022 et applicable depuis le 1^{er} janvier 2023.

La version en vigueur de la pharmacopée française est la 11^{ème} édition. Elle complète la pharmacopée européenne pour le territoire national. Les textes présentés sont des textes nationaux pris sous forme de décision du directeur de l'ANSM, elle est de ce fait publiée par l'ANSM. La pharmacopée française est constituée, en plus des textes issus de la pharmacopée européenne, de monographies ne figurant pas dans celle-ci, d'un formulaire national et de tableaux de posologies. Le formulaire définit les modalités de fabrication et de contrôle des préparations officinales (hors préparations magistrales) dans le respect des bonnes pratiques de préparation.

Les pharmacopées européennes, américaines et japonaises sont les trois référentiels intégrés dans le système d'harmonisation internationale des normes.

2.1.3. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) forment un ensemble de règles qui doivent être appliquées par les établissements producteurs de médicaments. Elles décrivent et encadrent la production des médicaments en garantissant un niveau de qualité et de sécurité pour le patient. Elles détaillent plusieurs principes et préviennent les erreurs et les conséquences qu'elles pourraient avoir pour le patient. L'objectif étant de « ne rien faire par chance » et de prévenir la « non-qualité » des produits. L'application de ces règles est vérifiée systématiquement en cas d'inspection par les autorités compétentes.

Les BPF sont issues des lignes directrices européennes (Eudralex), proposées par la Commission Européenne et par leur groupement d'experts. Le premier volume a été publié en 1991 et s'appuyait sur les lignes directrices américaines existantes depuis 1963. Depuis, ces lignes directrices sont déclinées dans de nombreux pays (Etats-Unis, Australie, Grande-Bretagne, Chine, France...). Elles sont en constante évolution et s'appuient les unes sur les autres pour leurs mises à jour. La version européenne en vigueur est le Volume 4 (14). Elles sont donc traduites en français (BPF) et sont proposées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Ce document fait l'objet de nombreuses modifications depuis sa création en 2015.

Les grands principes des BPF peuvent être résumés par le découpage 5M :

- *Méthodes* : le process est documenté, contrôlé en cours de production et en post-production (contrôle qualité), des procédures doivent être mises en place et des revues qualités doivent être menées.
- *Main d'œuvre* : le personnel doit être formé et habilité au process et à l'hygiène via des formations théoriques et pratiques. La main-d'œuvre doit être en nombre suffisant pour couvrir l'entièreté des besoins.
- *Matières* : les matières premières utilisées doivent être de qualité pharmaceutique et leurs traçabilités et documentations doivent être accessibles.
- *Milieu* : la fabrication des médicaments doit se faire dans un établissement pharmaceutique dans des locaux conçus spécialement et adaptés, nettoyables de sorte à éviter toutes contaminations (particulaires, microbiennes ou croisées). Les flux et les zones doivent être correctement définis.
- *Matériel* : les équipements doivent être conçus, qualifiés, installés et entretenus avec un système de métrologie mis en place au besoin.

Elles sont découpées en quatre parties et complétées d'annexes. Les parties 1 et 3 importent particulièrement dans le cadre de cette thèse :

- La partie 1 concernant les médicaments à usage humain.
- La partie 3 relative aux documents de bonnes pratiques et reprenant les ICH Q9 et Q10.

La partie 1 présente les bonnes pratiques des produits de santé à usage humain. Elle est découpée en plusieurs chapitres dont certains ont un impact sur la mise en place documentaire :

- Le système de la qualité pharmaceutique : ce chapitre définit les grands axes du système de la qualité et la gestion du risque qualité.
- Le personnel : il définit les habilitations et les formations à mettre en place, que ce soit les formations liées au process, à l'hygiène ou sur les pratiques globales (gestion du risque, bonnes pratiques documentaires...).
- Les locaux et matériels : il présente la conception des locaux nécessaire à la fabrication de médicaments à usage humain et les différentes qualifications à réaliser (que ce soit sur les locaux ou sur les équipements).
- La documentation : ce chapitre définit les bonnes pratiques documentaires
- La production : ce chapitre définit les bonnes pratiques de production.

19 annexes et lignes directrices complètent ce document, allant de la fabrication de médicaments stériles aux échantillons. Les médicaments dérivés du plasma nécessitent des précisions supplémentaires, ils sont soumis à deux annexes :

- L'annexe 1 concerne les médicaments stériles ; une version révisée est parue en août 2022.
- L'annexe 14 concerne la fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma sanguin.

La version américaine des BPF s'intitule "Good Manufacturing Practices" (GMP), elles sont proposées par la Food and Drug Administration (FDA) et doivent être nécessairement appliquées pour accéder au marché américain. Au même titre que les BPF, les GMP proposent des règles applicables pour garantir la production d'un médicament de qualité, sûr et efficace ainsi que garantir la mise en place d'un système de management de la qualité robuste. Ces règles sont issues du Code of Federal Regulations (CFR) qui est un ouvrage divisé en 50 titres de règlements fédéraux mis à jour chaque année. Le titre 21 (21CFR) concerne les règlements sur la nourriture et les médicaments et est édité par la FDA, la Drug Enforcement Administration et par l'Office of National Drug Control Policy (15). Les deux parties les plus importantes du 21CFR sont les parties 210 et 211.

- La partie 210 concerne les bonnes pratiques minimales requises, les méthodes et les contrôles à effectuer pour la fabrication des médicaments. Ceci permettant de s'assurer que le médicament satisfait aux exigences d'innocuité, de qualité et de pureté attendues.
- La partie 211 concerne les bonnes pratiques minimales requises pour la préparation des médicaments destinés à être administrés à l'homme ou à l'animal (16).

Ces lignes directrices imposent la documentation de l'ensemble des activités liées à la production des médicaments (17). De plus, la notion de traçabilité apparaît dans le paragraphe 211.18, l'entreprise doit disposer de l'ensemble des enregistrements relatifs aux opérations de fabrication et de contrôle (18). L'ensemble des informations doit être correctement archivé et conservé durant toute la période définie (19).

2.2. Les référentiels non opposables

2.2.1. *La conférence internationale d'harmonisation*

Avec le développement du monde industriel, la concurrence s'accroît et les marchés sont complexifiés. Les industries pharmaceutiques doivent s'adapter : elles se délocalisent, leurs matières premières sont de plus en plus importées et de nombreux textes de réglementation apparaissent partout dans le monde. Afin de toujours garantir la qualité et la sécurité du médicament quel que soit le lieu de fabrication et/ou de stockage, les industries ont un besoin de rationalisation et d'harmonisation de la réglementation. Ce besoin a conduit à la création de référentiels ICH harmonisés.

Fondé en 1990, le conseil international pour l'harmonisation (ICH) des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain réunit des autorités réglementaires et des experts de l'industrie pharmaceutique afin d'élaborer des lignes directrices pour la fabrication de ces produits pharmaceutiques. Sa mission principale est d'harmoniser les textes réglementaires dans le monde pour garantir une production de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité quel que soit le lieu de fabrication. Une des lignes directrices les plus connues est l'ICH Q10, elle décrit un modèle global efficace de système qualité pharmaceutique basé sur les normes ISO et incluant les bonnes pratiques de fabrication. Elle vise une harmonisation des usages et intervient à tous les stades du cycle de vie du médicament. Cette norme est complémentaire des ICH Q8 (développement pharmaceutique) et ICH Q9 (Management du risque qualité). Elle doit être appliquée de manière « appropriée et proportionnée » et peut être évaluée par les instances réglementaires dès lors que le système est opérationnel.

La mise en œuvre du modèle Q10 doit permettre l'application de trois grands objectifs qui renforcent les exigences réglementaires BPF :

- Assurer la production d'un médicament de qualité satisfaisante aux besoins du patient, des professionnels et des autorités réglementaires.
- Développer et utiliser des systèmes efficaces de monitoring et de contrôle des procédés.
- Faciliter l'amélioration continue en identifiant et mettant en œuvre les améliorations appropriées, réduisant la variabilité et en renforçant les innovations (20).

L'ICH Q10 précise que « la documentation du système qualité pharmaceutique doit être claire et convenablement structurée afin de faciliter la compréhension partagée et l'application cohérente ». Elle présente également le contenu attendu d'un manuel qualité : « un manuel qualité ou toute autre approche documentaire équivalente doit être établi et décrire le système qualité pharmaceutique. Cette description doit inclure : la politique qualité, le domaine d'application, l'identification des processus du système qualité et les responsabilités de la direction au sein du système qualité pharmaceutique » (20).

2.2.2. *L'organisation internationale de normalisation*

Les normes ISO sont définies par l'organisation internationale de normalisation. Cette organisation internationale non gouvernementale est indépendante et comprend 167 membres. Ces membres sont des experts mettant en commun leurs connaissances pour élaborer des normes fondées sur un consensus en réponse à un besoin (21). Une norme est comparable à une formule décrivant la meilleure façon de faire. Leurs applications se font sur la base du volontariat mais elles sont pertinentes et apportent des solutions. 24 482 normes sont définies à ce jour et couvrent presque tous les aspects des technologies et de la production. La certification s'obtient par évaluation de la conformité d'un produit aux exigences d'une norme : c'est l'assurance que les exigences de la norme sont respectées. La norme 9001 établit les exigences relatives au SMQ en décrivant ses grands principes qui sont «un ensemble de valeurs, de règles, de normes et de convictions fondamentales, considérées comme justes et susceptibles de servir de base au management de la qualité» (21).

Sept principes guident l'amélioration des performances d'un organisme :

- L'orientation client : satisfaire aux exigences des clients.
- Le leadership : diriger efficacement les projets et les ressources.
- L'implication du personnel : personnel compétent, habilité et impliqué.
- L'approche processus : se focaliser sur le process.
- L'amélioration : approche fondée sur l'amélioration continue.
- La prise de décision fondée sur des preuves : motiver ses actions.
- Le management des relations : diriger efficacement les équipes.

3. Etat des lieux de la documentation qualité

3.1. Présentation du système documentaire

Le centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL) décrit le document comme une « pièce écrite, servant d'information ou de preuve » (22). C'est un support contenant un certain nombre d'informations, enregistré de façon permanente et lisible. Il peut être présenté sous format papier, informatique ou photographique (23).

Il existe un chapitre consacré à la documentation dans les BPF, il décrit la documentation comme « un élément essentiel du système d'assurance de la qualité, et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF » et dont les objectifs principaux sont : établir, contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités qui influent (directement ou non) sur tous les aspects de la qualité des médicaments (23).

Le système documentaire correspond à l'ensemble des documents qualité d'un site pharmaceutique : toutes les données, les informations et les enregistrements ayant une incidence sur la qualité des produits. Ce système documentaire regroupe aussi bien les documents internes à l'entreprise que les documents externes (contrat qualité fournisseur, cahiers des charges...). Cette thèse se focalise sur les documents internes.

La rédaction d'un document est motivée par différentes raisons : répondre à une réglementation, définir et expliciter un process, faciliter l'exécution de tâches, participer à l'intégration de nouveaux collaborateurs, tracer les actions réalisées, et permettre une transmission du savoir (9).

D'après les BPF, les entreprises pharmaceutiques sont dans l'obligation de présenter à minima les documents suivants :

- Le site Master File : document décrivant les activités du fabricant et de l'exploitant.
- Les instructions : consignes et exigences comprenant
 - Les cahiers des charges : entre donneur d'ordre et sous-traitant.
 - Les spécifications : description des exigences auxquelles doivent se conformer les produits.
 - Les formulaires et les instructions de fabrication : ils détaillent l'ensemble des actions à mettre en œuvre et permettent la traçabilité des actions décrites dans les procédures.
 - Les procédures : ce sont des indications nécessaires à la réalisation des opérations, elles décrivent la manière d'accomplir une activité d'un process ou l'ensemble d'un process simple (24).
 - Les protocoles : instructions pour l'exécution et l'enregistrement d'opérations particulières. Ils concernent un niveau opérationnel, le "comment faire".
- Les enregistrements et les rapports : ce sont des preuves de la réalisation des différentes actions.

L'élaboration du système documentaire repose sur plusieurs axes : définition de la nature et du classement des documents, identification du contenu et gestion des documents, de leur réalisation jusqu'à l'archivage (ou la destruction) (9).

Il est important, dans l'idée d'une démarche qualité, de maîtriser le système documentaire. Il témoigne d'une bonne organisation dans l'entreprise, d'une bonne méthodologie et d'une compréhension du système qualité. La maîtrise de ce système passe par l'identification des documents tant par leur nature que par leur origine dans le temps. De plus, il est important de l'inscrire dans la démarche globale de l'entreprise en veillant à l'adapter en cas de multisites (et donc d'activités communes) aux objectifs de chacun, à la volonté d'harmonisation et au découpage déjà existant dans l'entreprise. Le système documentaire formalise par écrit les règles de fonctionnement, les actions et les pratiques.

Plusieurs principes s'appliquent pour la mise en place d'un système documentaire efficace :

- L'information doit être accessible à tous : collaborateurs, externes (au besoin), inspecteurs et auditeurs. Elle doit surtout être facilement accessible aux nouveaux collaborateurs ; ceux-ci doivent pouvoir se former en utilisant la documentation mise en place.
- Le document doit être validé et mis à jour selon les réglementations, les évolutions process et la gestion des modifications.
- Le système documentaire décrit au mieux les activités afin de limiter au maximum les écarts et les dysfonctionnements.
- Il décrit l'entièreté des actions réalisées sur le produit afin de garantir une traçabilité.

Une bonne documentation participe à l'amélioration de la qualité, et garantit que le médicament soit sûr, efficace et fidèle au dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

3.2. La classification des documents

Il existe quatre niveaux de documents répartis selon leurs fonctions. Le système documentaire peut être représenté sous forme d'une pyramide à plusieurs étages (**Fig.1**). Sur cette pyramide le rôle de chaque document et le niveau auquel il est rattaché sont mis en évidence. On retrouve une hiérarchisation structurelle : les documents les plus importants sont retrouvés sur le premier étage. De plus on retrouve une répartition en entonnoir : plus on s'approche de la base, plus les documents sont nombreux et détaillés (25).

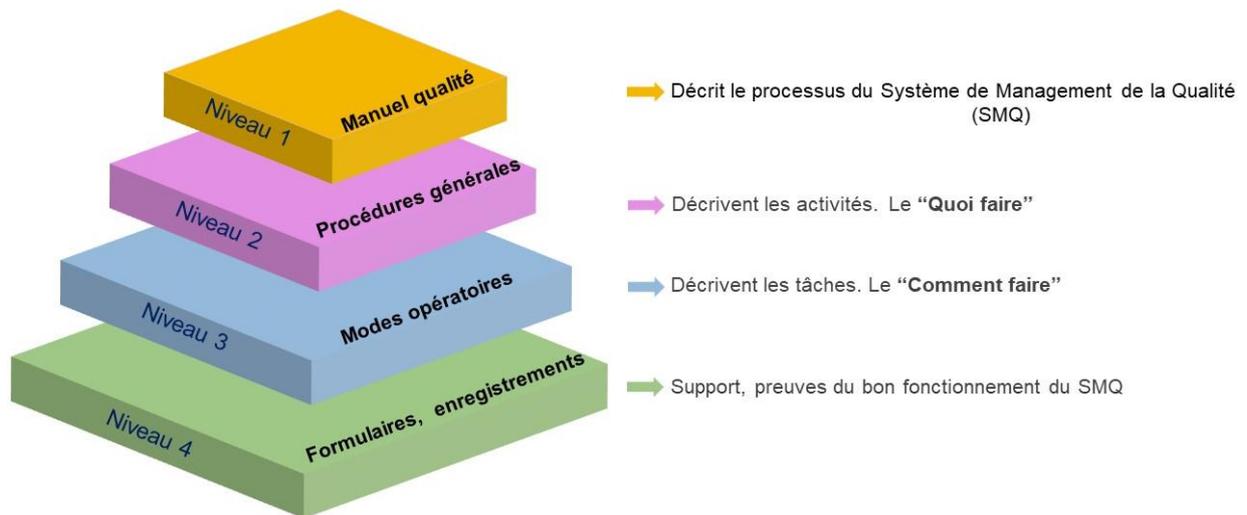


Figure 1 : Représentation de la pyramide documentaire du système de management de la qualité.

Niveau I

Le niveau I correspond au “manuel qualité” : premier document du système qualité, il est émis par la direction générale. La mise en place d’un manuel qualité est une recommandation des normes ICHQ10 et ISO9001 mais surtout, c’est une exigence des BPF.

Le manuel qualité est destiné à présenter les dispositions prises pour obtenir et assurer la qualité des produits, conformément aux référentiels en vigueur. Il est accessible à la fois en interne mais aussi pour les externes. Il présente l’entreprise, le domaine d’activité, ses produits et marchés mais également le système qualité et le SMQ mis en place par l’entreprise.

Les fiches de postes définissant les objectifs de chaque poste sont également des documents de niveau I.

Niveau II

L’objectif principal des procédures générales est de décrire et prévoir les activités ; c’est-à-dire le « quoi faire ». Elles définissent les grands principes d’organisation de la qualité communs à toute l’entreprise. Elles sont rédigées par des comités multiservices et sont à destination du personnel concerné par les activités décrites.

À partir du niveau 2, tous les documents sont exclusivement à usage interne.

Niveau III

Les documents de niveau 3 concernent les modes opératoires et les procédures spécifiques d'un système ou d'une activité. Elles décrivent le "Comment faire" en détaillant :

- Le *quoi* : cette section présente l'objet et le périmètre de la procédure
- Le *pourquoi* : quel est le but de l'action ou de l'activité
- Le *où* : dans quel local sera réalisé l'activité
- Le *qui* : définit quel technicien réalisera l'action et précise aussi que ce personnel doit être formé et habilité au process.
- Le *quand* : précise à quelle étape du process intervient cette procédure
- Le *avec quoi* : description du matériel et des consommables
- Le *comment* : cette section décrit de manière détaillée la réalisation de l'activité

Ces documents décrivent les actions, si possible sous forme de logigramme et sont illustrés au maximum. Le chaînage des documents est mis en évidence par une zone indiquant les documents associés. Cet encart permet une meilleure gestion documentaire : les modes opératoires sont soumis régulièrement à modifications et cette méthode permet d'identifier rapidement tous les autres documents qui seront impactés par les changements apportés. Les documents de niveau 3 sont destinés aux techniciens en charge de l'application et de la réalisation de l'activité. De ce fait, le document doit être adapté, rédigé par les intéressés, revu et validé par l'assurance qualité et approuvé par les responsables de secteurs (9).

Niveau IV

Les documents de niveau 4 sont des documents servant à la traçabilité des actions réalisées. Ce sont des supports et des preuves du bon fonctionnement du SMQ permettant aussi de traiter les dysfonctionnements. Ce niveau de document correspond aux documents d'enregistrement, aux cahiers de vie des équipements ou des locaux (=logbooks), aux check-lists, et aux fiches de formations, qui sont à destination du personnel aux postes concernés.

En résumé, le système documentaire peut être classifié dans le tableau suivant (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Tableau résumant le système documentaire : le classement, la typologie et les fonctions associées.

Classement	Typologie	Objectif du document	Type de document	Emetteur	Approbateur
Niveau 1	Manuel Qualité, Fiches de fonction	Organiser le système qualité	Organisationnels	Direction générale	Qualité globale
Niveau 2	Procédures générales	Décrire et prévoir « Quoi faire »	Organisationnels	Services	Qualité opérationnelle
Niveau 3	Procédures spécifiques, modes opératoires	Décrire les tâches « Comment faire »	Opérationnels	Services	Qualité opérationnelle
Niveau 4	Check-lists, logbooks, fiches de formation	Prouver, vérifier, tracer	Enregistrements	Services	Qualité opérationnelle

3.3. Le cycle de vie d'un document qualifié

Les documents suivent un flux de création (**Fig.2**) : ils sont conçus, revus, validés, approuvés, diffusés et révisés dans le but d'être modifiés ou supprimés puis ils sont archivés (24). Le document est rédigé par un collaborateur, qui l'envoie en circuit de relecture auprès de personnes concernées puis il est envoyé en validation à l'assurance qualité.

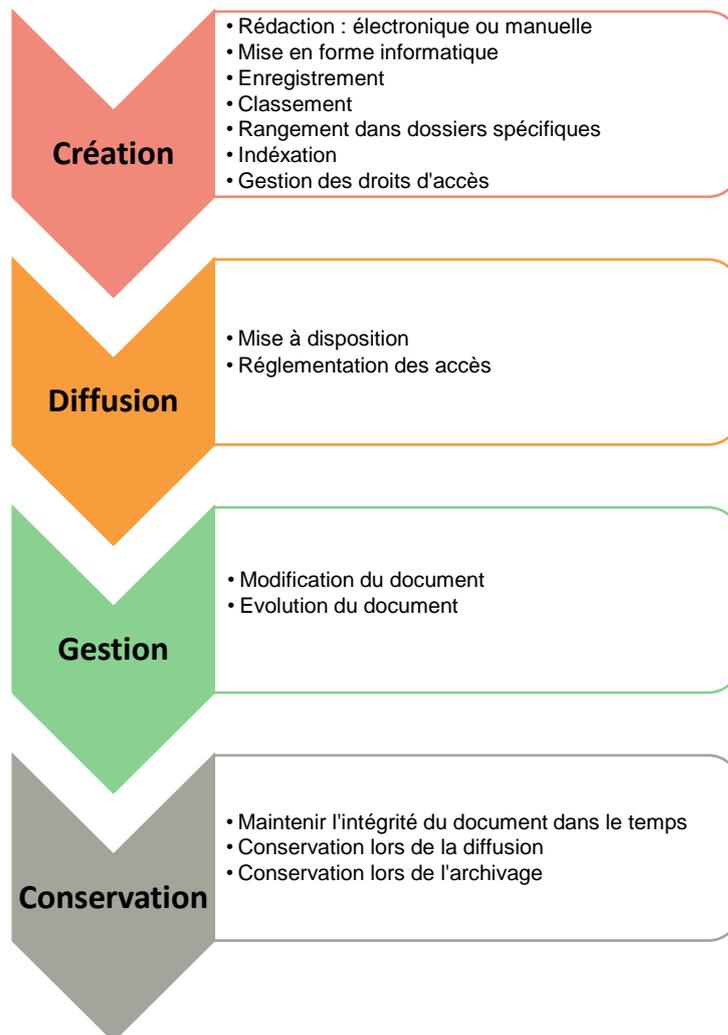


Figure 2 : Représentation du cycle de vie d'un document

Une fois validé, ce document peut ensuite être envoyé au service de gestion documentaire (dans le périmètre de l'assurance qualité système) qui gère les flux entrants et sortants (**Fig.3**). De sa création à sa validation le document est sous la responsabilité du service demandeur, l'assurance qualité système est garante de la gestion du document et de la gestion de son flux (que ce soit pour de la diffusion interne ou externe).

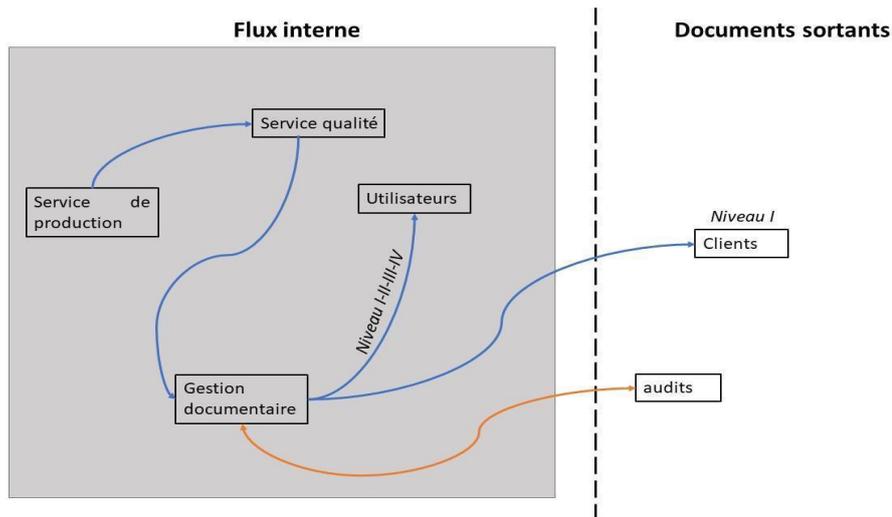


Figure 3 : Représentation du flux documentaire.

Les documents qualité sont des outils vivants, ils sont constamment révisés et modifiés en fonction de l'évolution des process et des exigences. Une nouvelle version est implémentée à chaque modification. Les versions obsolètes sont toutes gardées et archivées afin de tracer l'évolution du document. Cet archivage doit répondre aux exigences réglementaires : être stocké dans un lieu sécurisé, pendant un temps donné, permettant de maintenir l'intégrité de ces documents. De plus en plus d'usines passent aux dossiers électroniques. Les documents sont entièrement dématérialisés pour passer au zéro papier. Ils suivent le même cycle de vie que les documents papiers, ils doivent être conservés et pouvoir être mis à disposition de tous.

Un des principes fondamentaux à respecter lors de la rédaction d'un document qualité est de répondre au QQQQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi. Le contenu du document doit détailler ces paragraphes en cohérence avec les documents déjà existants.

Les documents doivent être « Conçus, préparés, revus et distribués en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications et des dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché » (26), de plus le contenu "ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique" (27). Les documents contenant des instructions de fabrication sont "approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées" (27). Un document doit être précis, clair, intègre et doit répondre au principe ALCOA.

3.4. La gestion documentaire

3.4.1. La Gestion Electronique des Documents

Une maîtrise documentaire doit être mise en place dans l'entreprise : les documents qualité sont nombreux et il faut pouvoir naviguer entre les flux des documents entrants, sortants ou circulants. Dans les entreprises modernes, visant le zéro papier les documents sont informatisés. Il faut pouvoir conserver ces informations tout en les rendant disponibles aux collaborateurs en ayant besoin.

Outil de gestion informatique, la Gestion Electronique de Document (GED) permet le stockage et la diffusion de ces documents qualité dans l'entreprise (**Fig.4**). Elle définit les modalités de codification, de diffusion et de gestion des documents (versions en vigueur, versions obsolètes, conservations...) et permet :

- L'intégration des documents.
- L'indexation et la codification : classification puis attribution d'informations structurelles (numéro) afin de faciliter sa recherche.
- Le stockage sur des serveurs suffisamment grands et puissants pour permettre l'accès à toutes les informations.
- La recherche de document : via les numéros attribués ou via des mots clés.
- La restitution de documents : conforme à l'original, consultables et imprimables.



Figure 4 : Présentation du logiciel de gestion électronique des documents : Interface du logiciel « eDMS » utilisé au LFB.

La GED participe à l'organisation du SMQ et à la création d'un système qualité efficace. Elle doit être consultable directement depuis la zone de production afin de permettre aux techniciens la lecture des procédures dès qu'ils en ont le besoin. Cette GED peut être accessible par des liens hypertextes directement sur les logiciels de pilotage du process.

Cet outil comporte de nombreux avantages :

- Diffusion et partage facilité pour les utilisateurs
- Gain de temps pour la consultation des documents
- Homogénéisation des documents
- Prouve une bonne organisation du SMQ en cas d'inspection
- Protection des documents de la destruction ou de l'altération.
- Traçabilité favorisée par le « versioning »
- Information sécurisée par octroi de droits d'accès au logiciel.

Il comporte également des défauts : les documents doivent être standardisés sous un certain format pour être acceptés, certains caractères particuliers ne sont pas reconnus, la classification doit être clairement définie et le processus de recherche n'est pas toujours le plus efficace (la recherche doit se faire par mots-clés simples et précis). De plus, la GED affiche même les documents obsolètes et bien souvent ces documents sont parfois les premiers résultats, ce qui peut être une source d'erreur.

3.4.2. *La gestion de document sur un chantier*

Sur un chantier, de nombreux documents circulent aussi : Plan des installations (= Piping and Instrumentation Diagram - PID), plan process, plan des locaux, cahier des charges (= User Requirement Specification - URS), listes équipements et matériels, analyses de risques... Ces documents sont confidentiels et doivent intégrer une gestion documentaire sécurisée et spécifique.

La GED du mode chantier, appelée *SEDI* sur le chantier d'Arras, permet l'approbation et la signature électronique des documents liés à la construction et à la gestion du projet. Les documents sont classés selon les zones d'action et le périmètre. Chaque opérateur doit prendre connaissance des documents, peut les commenter au besoin mais doit surtout signer pour attester de sa prise de connaissance. L'accès à ce type de logiciel est limité : il se fait par demande d'accès et est soumis à formation afin de limiter les utilisateurs et ainsi limiter le risque potentiel de diffusion de documents confidentiels.

3.5. L'excellence opérationnelle et son application au domaine documentaire

3.5.1. *Le développement de l'excellence opérationnelle, dit « Lean Management »*

Hohmann définit le Lean comme un « système visant à générer la valeur ajoutée maximale au moindre coût et au plus vite, cela en employant les ressources juste nécessaires pour fournir aux clients ce qui fait de la valeur à leurs yeux » (28).

L'approche Lean est une « démarche de management centrée sur l'homme visant l'amélioration de la performance par l'élimination des éléments non créateurs de valeurs pour le client » (29). C'est une méthode de management visant l'amélioration des performances de l'entreprise. Il s'agit de rechercher les conditions de fonctionnement idéales en construisant petit à petit la qualité de l'entreprise avec le moins de gaspillage possible. L'approche est centrée sur le « développement individuel » en émettant l'idée qu'« il n'est pas possible de développer de bons produits sans mobiliser et développer ceux qui les conçoivent et les fabriquent » (30). Chaque individu compte et la formation est le socle nécessaire au développement des personnes, elle se fait au poste, personne par personne. Il est nécessaire de définir une organisation permettant le développement de chacun.

Durant les dernières décennies, depuis le développement industriel et à cause du contexte économique et de l'évolution du marché, les entreprises ont été amenées à adapter leurs systèmes de production pour améliorer leurs performances industrielles. La performance industrielle se traduit par la capacité d'une entreprise à garantir des résultats de production, aussi bien quantitatifs que qualitatifs, afin d'assurer sa survie (29).

Les premières grandes révolutions des systèmes de productions sont initiées par le secteur automobile aux Etats-Unis. Ils débutent avec le Taylorisme, développé par Frederick Winslow Taylor. Il présente un modèle d'organisation scientifique du travail permettant d'obtenir la meilleure productivité possible avec une fatigue moindre. Il définit une division double du travail ; à la fois verticale en séparant les tâches de conception et d'exécution, et horizontale permettant la parcellisation des tâches en un

ensemble de gestes simples et répétitifs confiés aux ouvriers. Le taylorisme se base sur le principe de séparation de la fonction cérébrale et de la fonction manuelle : les ingénieurs mesurent et chronomètrent chaque geste pour éliminer les gestes inutiles et les temps morts. Les ouvriers quant à eux réalisent les tâches, le but étant de trouver la meilleure façon de faire. Il développe ainsi la notion de méthode. Il semble également qu'il soit le premier à développer les bases du système de gestion de la production en mettant en place des procédures écrites, pour le suivi du travail, localisées dans les ateliers (31).

À la suite du Taylorisme, l'industrie voit apparaître le Fordisme, développé par Ford, il s'appuie sur le principe fondamental que rien n'est difficile si on le subdivise en petites tâches. Il développe le travail à la chaîne avec convoyeur pour imposer une cadence de travail à ses employés, ainsi il optimise ses coûts en standardisant la production (29).

Les premières méthodes d'amélioration de performance apparaissent, elles utilisent des concepts concrets comme la roue de Deming (ou plan d'action PDCA), illustrée par la **Fig.5**. Ce concept aide à atteindre les objectifs fixés et à améliorer une situation déjà existante en visualisant l'état d'avancement des actions.

La roue se découpe en quatre parties, chacune représentant une étape différente :

- Plan / Planifier (P)
 - Poser le problème et mesurer l'écart entre la situation initiale et l'objectif recherché.
 - Rechercher les problèmes pouvant être rencontrés et chercher des solutions.
 - Planifier la mise en œuvre des solutions.
- Do / Faire (D)
 - Réaliser les actions nécessaires à la résolution des écarts.
- Check / Vérifier (C)
 - Vérifier si les solutions mises en œuvre permettent d'atteindre l'objectif.
- Act / Consolider / Agir (A)
 - Corriger les solutions si besoin pour atteindre l'objectif.
 - Poursuivre l'action et valider les résultats.

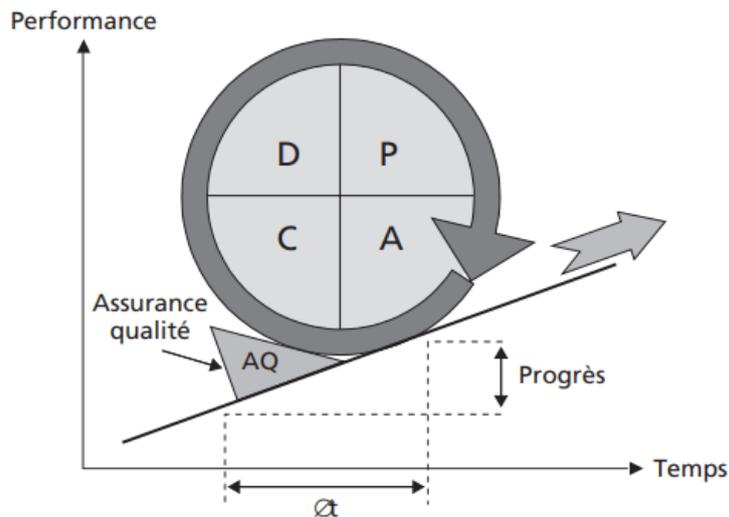


Figure 5 : Illustration du principe PDCA – la roue de Deming. (32)

Enfin, en 1937, Toyota émerge et met en place le toyotisme qui pose les bases du *Lean Manufacturing* moderne. Cette méthode inventée par Taiichi Ohno développe plusieurs principes permettant de réduire les stocks et d'améliorer la qualité (33) :

- Le **juste à temps** : KANBAN

Le juste à temps décrit la production en flux tendu ; c'est-à-dire ne produire que ce dont on a besoin au moment nécessaire.

- La **recherche de la qualité totale** : JIDOKA

L'idée initiale du Jidoka est de « construire la qualité dans le produit en détectant les anomalies dans le processus » (34). Elle s'appuie sur le fait de ne pas produire de pièce défectueuse et de stopper la production dès qu'une erreur apparaît, ceci pour éviter la reproduction des défauts.

- L'**amélioration continue** : KAIZEN

Le Kaizen décrit l'amélioration continue du process par des standards de travail et par l'implication des salariés. Il montre l'intérêt d'utiliser l'ensemble des forces de l'entreprise.

- Le **management** : GEMBA

Le Gemba consiste à observer, reconnaître, communiquer, coopérer et résoudre les problèmes. Il explique la nécessité de comprendre la situation en allant voir directement sur place, planifier et expliquer.

Le Lean moderne vise à augmenter le niveau de juste à temps en s'arrêtant à chaque défaut pour résoudre le problème au plus vite. Il se pratique sur le terrain en impliquant au maximum les opérateurs. Le principe du Lean Management est d'arriver au « zéro défaut » dès la première production.

Les principes généraux sont : prendre des décisions en se basant sur la stratégie long terme, rendre les problèmes visibles, planifier les actions pour éviter la surproduction et lisser la charge de travail entre les employés. Il est possible dès lors d'ajouter :

- Le **Gaspillage** : MUDA

Concept visant à éviter les 7 gaspillages : la surproduction, l'attente, les transports/la manutention, les étapes sans valeur ajoutée, les stocks excédentaires, les gestes inutiles et les défauts (35).

- Les **5S**

Ce concept définit des standards d'organisation, il correspond aux termes : ranger, organiser, nettoyer, standardiser, suivre et progresser.

- Les **alarmes** : ANDON

Système d'alarme ou système lumineux permettant aux opérateurs de signaler un problème lors du montage, utilisé également pour l'arrêt de chaîne en cas de non-conformité.

- Les **détrompeurs** : POKA-YOKE

C'est un dispositif permettant d'éviter les erreurs d'assemblage, de montage ou de branchement. Ce dispositif est utile pour faire la qualité, il améliore la probabilité de réussir du premier coup (35).

- Le **management visuel**

Il permet de visualiser les tâches et les ressources associées afin d'améliorer le suivi et la compréhension (36).

Le Lean Management peut être appliqué à une démarche de gestion de projet et plus particulièrement à la mise en place d'un système documentaire.

3.5.2. *Le Lean documentaire*

Le système documentaire prend vite de l'ampleur : il grandit au fur et à mesure de la vie de l'entreprise, et très souvent il devient trop complexe et redondant (37).

- Les procédures sont retravaillées par de multiples acteurs, sans standardisation, deviennent trop complexes et trop longues.
- Les documents se multiplient et les informations se répètent et peuvent se contredire entre les documents.

Un tel système présente de nombreux désavantages :

- La longueur et la complexité du document avec des informations parfois contradictoires entraînent des incompréhensions de la part du lecteur et un arrêt de lecture en cours de document.
- Une méfiance envers le document et des confusions peuvent entraîner la perte de confiance des techniciens. Ils ne se référeront plus aux documents pour compléter les tâches et très peu suivront ceux-ci scrupuleusement.
- La multiplication des documents peut entraîner des erreurs dans le cycle de vie de celui-ci : plus il y a d'informations, plus le document risque de se perdre et de ne pas être revu à temps. L'absence de revue d'un document entraîne des inexactitudes qui peuvent ne pas être relevées. De plus, des modifications

peuvent apparaître dans un process et les procédures peuvent en devenir obsolètes. Si ces procédures obsolètes sont encore en circulation, cela pourrait entraîner des déviations sur la production.

Pascal Bacoup propose un résumé des nombreuses causes pouvant être à l'origine d'un système documentaire défaillant (38). Ces causes touchent toutes les catégories du 5M. On peut y retrouver des erreurs de mises à jour, de documents non applicables, trop lourds et non en accord avec la réalité du terrain (**Fig.6.**)

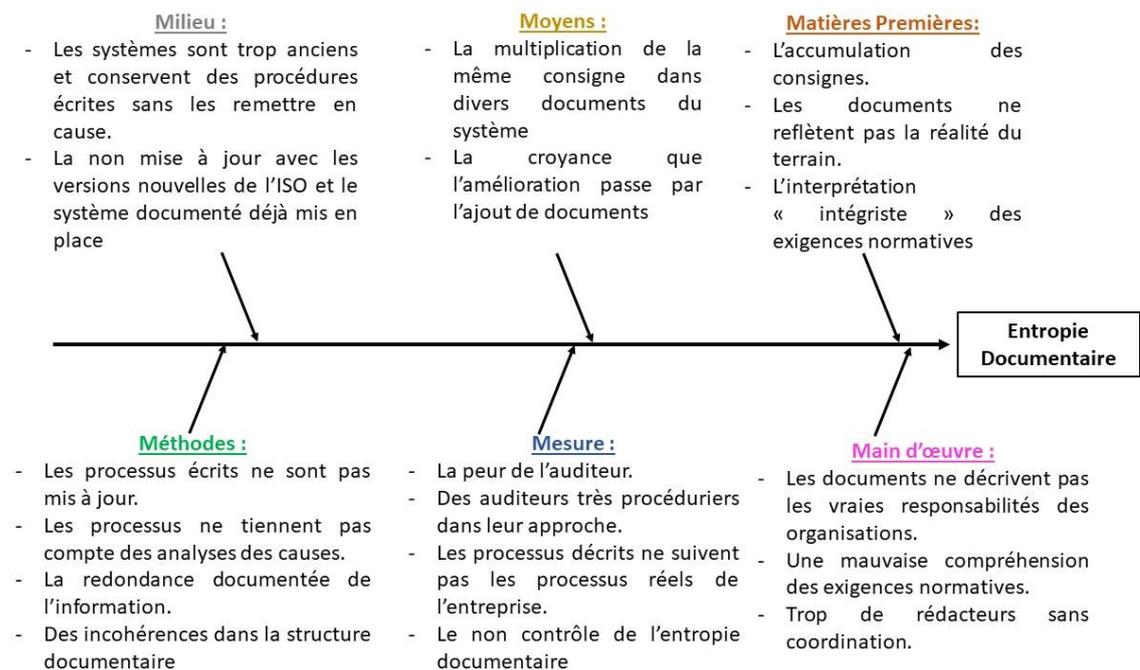


Figure 6 : Les causes d'un système documentaire défaillant selon Pascal Bacoup (38)

Le Lean documentaire permet d'optimiser le processus d'organisation en identifiant et supprimant le superflu (38) et d'ainsi améliorer la qualité du système documentaire en :

- Se posant les bonnes questions : Est-ce que quelqu'un le lit ? Est-ce que cela apporte de la valeur ajoutée à mon process ? Est-ce que cela affecte la qualité de ma production ? Est-ce redondant avec un autre document ? (37)
- Éliminant ce qui n'ajoute pas de valeur au document
- Réduisant la quantité d'information : faire en sorte que les documents ne soient pas trop nombreux et pas trop longs (une dizaine de page maximum)

- Faisant des documents attractifs, que les employés suivent : avec un maximum d'illustrations et de logigrammes.
- Expliquant clairement qui fait quoi, où et quand.
- Traçant les versions.

Les grands principes du Lean détaillés précédemment sont donc tous interconnectés et peuvent être appliqués à la documentation (**Fig.7**).

Le juste à temps documentaire / KANBAN

Le principe consiste à produire les documents en temps voulu : définir les besoins en amont et définir les plannings pour lisser la charge de travail et mettre en place un suivi.

La chasse au gaspillage / MUDA

Définir les besoins avec exactitude pour optimiser les documents et éviter au maximum les doublons, éliminer les potentielles informations non cohérentes entre plusieurs documents et standardiser les documents.

Le MUDA permet de produire le juste nécessaire en termes de documentation, elle doit être en accord avec l'environnement et les besoins de l'activité. Il s'agit de répondre à la fois aux exigences réglementaires et à la fois de prévoir les documents/logbooks associés à une zone. Les procédures peuvent être dématérialisées mais elles doivent pouvoir être accessibles à tous.

L'amélioration continue / KAIZEN

Proposer une méthode et une organisation permettant l'amélioration continue des documents. Prévoir la sortie de drafts à améliorer pendant les phases de tests.

- Les procédures peuvent être mal lues, mal comprises, mal utilisées. Il est important que celles-ci soient les plus simples et les plus compréhensibles possibles pour éviter les erreurs liées au facteur humain.

La qualité parfaite / JIDOKA

Décrire au plus juste les actions à réaliser en utilisant au maximum la connaissance du terrain, simplifier le plus possible en restant performant.

Les procédures doivent être exactes et fidèles. Il faut définir une méthode reproductible pour éviter les écueils et les oublis. Lors d'une mise en place, il faut s'assurer que les rédacteurs soient suffisamment formés et connaisseurs du sujet pour initier la rédaction. Elles sont souvent rédigées par des personnes éloignées du terrain, c'est pourquoi la rédaction doit être confiée à des personnes proches de l'exploitation et au fait de la réalité. Elles répondront d'autant plus aux besoins des techniciens.

Le management des ressources

Définir les acteurs les plus à même de rédiger les documents : des techniciens formés et familiers du process, connaissant parfaitement les gestes à réaliser.

Un suivi individuel peut être mis en place pour piloter l'avancement de chaque acteur et pour favoriser l'autonomie et la polyvalence.

Définir des actions et les piloter afin d'atteindre les objectifs définis. Mise en place d'indicateurs de performance (Key Performance Indicator-KPI) permettant de suivre le plan d'action et l'avancement de chaque procédure dans son cycle de vie.

Le management visuel

Présentation d'outils visuels permettant de soutenir le suivi du plan d'action et d'encourager l'avancement des acteurs. Il peut être proposé sous différents formats mais un exemple pourrait être la création d'un poster interactif.

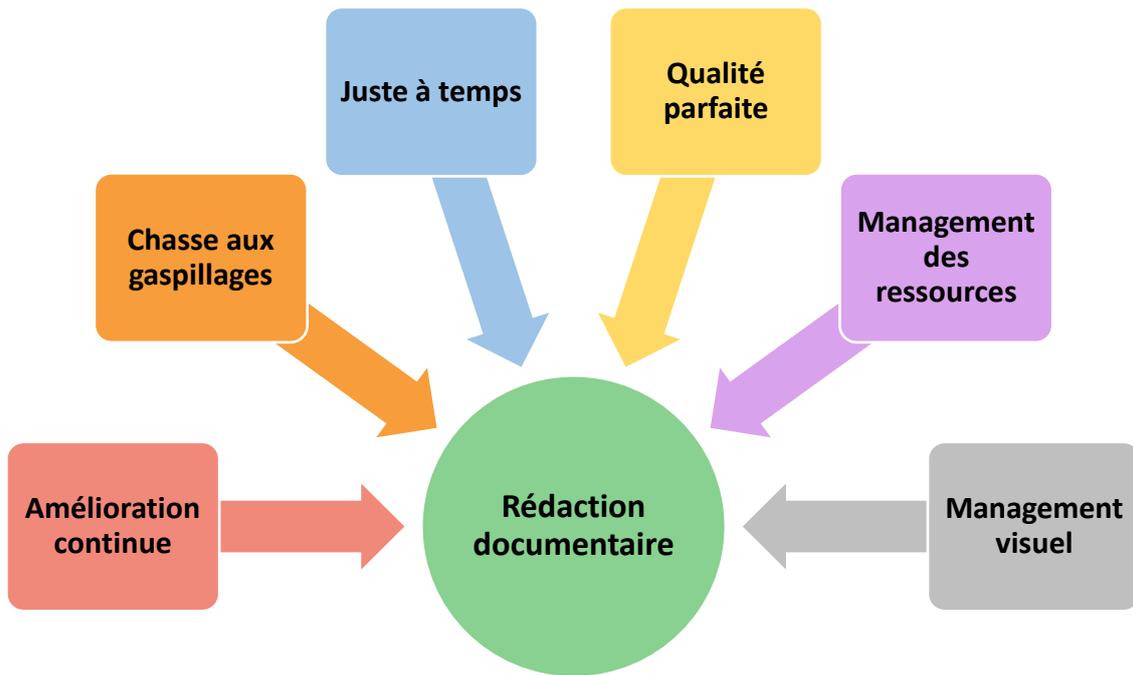


Figure 7 : Résumé des principes de Lean Management s'appliquant à la rédaction du système documentaire

L'application du Lean Management à la documentation permettrait donc (38) :

- La mise en œuvre efficace du système documentaire ;
- Une organisation facilitée ;
- Une volumétrie documentaire adaptée et sans documents redondants ;
- Une meilleure adhésion aux procédures : une meilleure lisibilité et une meilleure compréhension.

4. La gestion des données pharmaceutiques

Au cours de la vie du produit de nombreuses données sont produites sous format papier, manuscrite, ou électronique. Appartenant aux documents qualifiés, elles sont soumises à la même réglementation et à une politique d'intégrité des données.

4.1. Le cycle de vie de la donnée

La donnée suit un cycle de 5 étapes, chacune d'entre elles pouvant avoir un impact sur son intégrité (**Fig.8**).

Génération de la donnée

La donnée peut être : récupérée sur un équipement (appareil de mesure), retranscrite manuellement dans un cahier (logbook) ou encodée dans un système informatique (MES). Cette donnée est retranscrite telle quelle pour produire une « donnée brute ».

Traitement de la donnée

La donnée est analysée et traitée. Le traitement de l'information permet de poser le contexte permettant de la comprendre. Afin d'analyser et de comprendre une donnée, il faut prendre en compte toutes les métadonnées associées : unités, dates, lieux ... Les différentes données traitées peuvent être assemblées dans le but de créer des graphiques, des rapports (ex : Températures, pressions) ou d'interpréter des résultats (calculs, graphiques, passage d'un langage binaire à un langage courant).

Revue des données

Une fois le traitement de l'information émis, la donnée est revue que ce soit par le pharmacien responsable, l'assurance qualité ou lors de la revue de dossier de lot. Cette revue permet d'attester la véracité de l'information et l'acceptation du résultat. La revue se fait à posteriori et consiste à prendre acte du résultat qu'il soit conforme ou non et permet de prendre les décisions et les actions à mettre en place selon le résultat obtenu.

Stockage et récupération

Les données générées doivent être stockées en l'état, brutes, sans modification, avec la métadonnée associée. Elles doivent néanmoins rester accessibles pour être récupérées en cas de demande des autorités ou en cas de nécessité (rappel de lot, pharmacovigilance).

La législation concernant les médicaments dérivés du plasma impose un archivage des données pendant une période de 40 ans (39). Il faut déterminer des lieux de stockage interne ou externe à l'entreprise, avec des conditions et des supports adaptés permettant de garantir l'intégrité de l'ensemble des données fournies. En cas de support papier, il faut un lieu de stockage sécurisé, résistant aux intempéries (humidité), protégé contre tous les dommages (feu, rongeurs). En ce qui concerne les données électroniques, il faut prévoir des serveurs sûrs, efficaces, avec des mesures de protection contre les dommages (feu, inondations) ainsi que des sauvegardes de secours. Il faut également prévoir un plan de maintien de lecture de la donnée : les informations doivent être lisibles pendant 40 ans, il faut donc s'assurer que les documents soient toujours consultables malgré l'évolution technologique. Les actions à mener peuvent être de vérifier la compatibilité matériel/données à chaque modification (les données sont toujours lisibles), effectuer des synchronisations et des sauvegardes régulières, effectuer des exports réguliers vers des terminaux informatiques d'utilisateurs (s'assurer de l'absence d'altération de la donnée) et audits réguliers de sécurité. L'accès à ces sauvegardes doit être limité au maximum, seul le personnel habilité pourra les consulter. Lorsque l'archivage est délégué à un tiers, il faut s'assurer via des audits que les pratiques sont bien en adéquation avec les recommandations pharmaceutiques.

Destruction

La destruction des données est importante, il faut s'assurer qu'elles ne soient plus consultables passé le délai légal de rétention. Elle doit être réalisée par une personne autorisée avec des méthodes appropriées. Cette destruction est facultative, mais en cas de sauvegarde la réglementation concernant l'archivage doit continuer à s'appliquer.

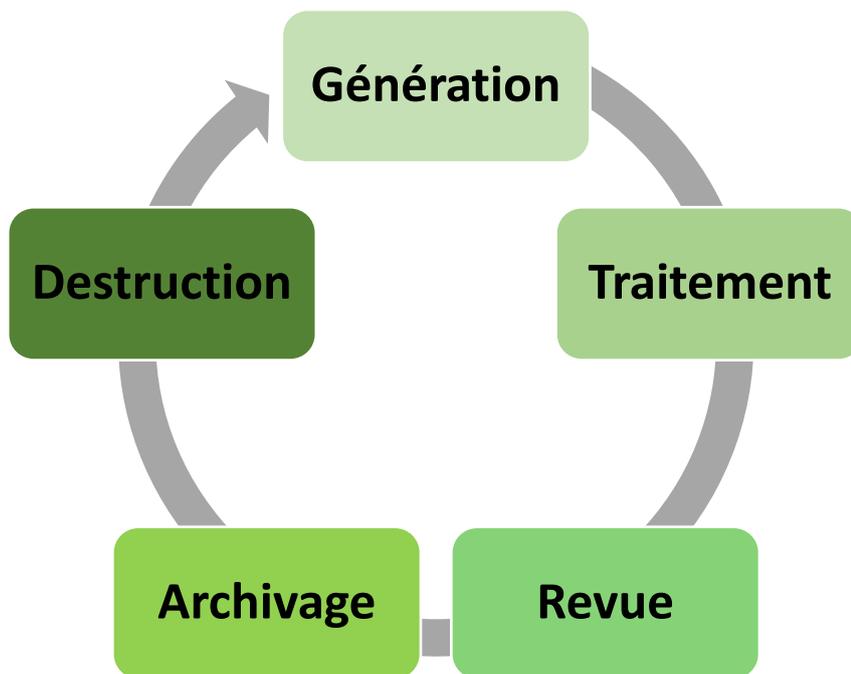


Figure 8 : Représentation du cycle de vie de la donnée.

4.2. L'intégrité des données

La quantité de données générées et utilisées tout au long du processus est importante, de ce fait une gestion du risque doit être mise en place. Celle-ci implique notamment la gestion des bonnes pratiques et la mise en place d'une politique d'intégrité des données (Data Integrity).

Cette notion d'intégrité des données n'est pas récente mais elle est remise en avant par la multiplication et le développement des systèmes informatisés et par l'augmentation du nombre d'observations relevées lors des inspections. La maîtrise de l'intégrité des données est devenue une préoccupation majeure de la part des autorités de santé avec la publication de 6 lignes directrices depuis 2016 (40). Ces dernières années il y a une augmentation considérable des injonctions et des « non-compliance reports » concernant la maîtrise des données.

Le suivi de la politique d'intégrité des données permet de prouver aux autorités que les données générées sont bien fiables, authentiques et que les décisions prises sont robustes et argumentées. Elle participe à la mise en place d'un système de management de la qualité efficace.

Il est donc important que cette politique soit appliquée de façon efficace sur les sites pharmaceutiques, elle doit être définie directement par la direction et des actions doivent être mises en place pour que tous les collaborateurs soient actifs : formations, traçabilité, revue...

La politique d'intégrité des données est résumée par l'approche ALCOA+, qui est valable pour les données papiers et électroniques.

4.2.1. L'approche ALCOA+

ALCOA est un acronyme pour : Attribuable, Lisible, Contemporain, Originale, exActe. Le "+" correspond à la version élargie de l'approche ou les notions de "Complète, Cohérente, Durable et Disponible" sont ajoutées.

La traduction anglaise de cet acronyme se traduit par : Attribuable, Lisible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete, Consistent, Enduring, Available.

L'approche est détaillée dans le guide sur l'intégrité des données du Pharmaceutical Inspection Convention (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S)) (41).

Attribuable

La donnée est attribuable à un individu : on peut identifier facilement la personne ou le système informatique ayant produit la donnée. Ainsi, il est possible de tracer qui a réalisé l'action, qui a modifié ou supprimé la donnée, pourquoi et quand cela a été fait (41).

L'identification se fait par l'apposition d'un visa et d'une date. Le Visa correspond à une signature unique composée des initiales de l'utilisateur, attribué par les ressources humaines et permettant de certifier les documents qualité.

Pour les systèmes informatisés, le visa est relié à une authentification numérique de l'opérateur par identifiant unique et mot de passe personnel, permettant ainsi de discriminer la personne ayant fait l'action. L'opérateur doit s'identifier pour entrer dans l'interface et renseigner une seconde fois ses identifiants pour signer électroniquement un document. Le logiciel ajoute automatiquement le visa et enregistre l'heure. Chaque information doit être visée et datée.

Le visa sert à engager la responsabilité de la personne ayant réalisée l'action. Il existe 3 types de visa :

- Le simple visa : Il identifie l'acteur sur les actions réalisées. Ce visa est à apposer sur l'ensemble des activités (feuilles d'émergence, validation d'étape process...).
- Le double visa : Double vérification, elle engage la responsabilité de deux techniciens de production sur des étapes plus critiques. Cela implique une vérification de la tâche par une deuxième personne.
- Le contre visa : Utilisé essentiellement lors des phases de formation, il permet à un tuteur d'engager sa responsabilité sur des actions réalisées par son tuteur. Lors des périodes de formation, le tuteur peut manipuler et viser et le tuteur doit attester de la fiabilité de ses actions et que chaque étape a été suivie et respectée.

Le visa permet ainsi de relier la formation à l'utilisateur et peut attester que l'individu ayant réalisé l'action est bien formé et habilité à la faire.

La réglementation CFR-21 partie 11 (Code of Federal Régulations) de la FDA définit des exigences pour s'assurer que les signatures électroniques soient des substituts fiables et équivalents aux signatures manuscrites (42). La signature électronique repose sur des algorithmes de chiffrement et des fonctions de hachage. L'algorithme de chiffrement est dit asymétrique : il s'appuie sur le fait qu'un cryptogramme ne peut se débloquent qu'avec un couple de clé et que l'une est nécessaire pour débloquent l'autre. Cet algorithme permet de garantir l'authenticité du document. La fonction de hachage est une fonction à sens unique permettant la sortie d'un « condensat » de taille fixe du texte, ce condensat est caractéristique du texte d'entrée. Le sens unique implique qu'il est impossible de remonter à la source depuis ce condensat, les données initiales ne sont donc pas retraduites. Le calcul du condensat et sa comparaison avec le texte initial permet de contrôler l'intégrité du document (43).

Lisible

La donnée produite doit être clairement lisible et compréhensible par tous. Les informations manuscrites doivent être (44) :

- Ecrites à l'encre indélébile par l'usage d'un stylo ineffaçable, inaltérable de couleur bleue ou noire.
- Claires et écrites distinctement d'une écriture permettant l'interprétation facile et sans ambiguïté ni fioriture.
- Ne pas employer de blanc couvrant, barrer les informations avec un trait net et fin et s'assurer de l'absence de surcharge (rature illisible).
- En cas de rature ou modification : toujours voir la donnée précédente et dans le cadre de la traçabilité : viser, dater et justifier.
- Les formats de dates doivent être procédurés et compris de tous (attention à la version américaine des dates)
- Une pagination doit exister pour s'assurer de l'intégrité du document.

Pour les documents informatisés : s'assurer qu'un logiciel permette de lire la donnée, que l'espace de stockage permette son archivage et que les nouvelles sauvegardes n'écrasent pas les anciennes versions (41).

Contemporaine

Les données doivent être enregistrées au moment où elles sont produites, c'est-à-dire en temps réel, au plus proche de l'activité. Ceci permet de voir ce qui a motivé la décision de l'action.

Pour les documents manuscrits, l'heure doit être indiquée via des appareils qualifiés et approuvés (horloge du service). Pour les documents électroniques, il faut s'assurer qu'une métrologie régulière soit réalisée pour vérifier l'absence de changement d'heure (41).

Originale

La donnée doit être originale, conservée brute, sans modification : c'est la première capture de l'information (45).

Pour les systèmes papier, ceci implique que le brouillon est interdit. Les résultats doivent être directement inscrits sur un document officiel. Si un brouillon est utilisé il doit être considéré comme une source, appartenir au dossier de lot et suivre le même cycle de vie que celui-ci et ce jusqu'à l'archivage. Au même titre, les post-it sont

interdits. De plus, si le document est altéré, il faut qu'il soit photocopié, numérisé au besoin et il faut que la copie soit identifiée pour être certifiée.

Le système informatique a l'avantage de permettre l'enregistrement de la donnée brute automatiquement.

Exacte

La donnée doit être la plus précise possible : l'information est notée en intégralité, en procédant aux règles d'arrondis. Les documents ne doivent pas contenir de cases vides. Si une case ne peut être remplie, elle doit être barrée en diagonale d'un trait net et contenir le terme N/A « Non applicable » (46).

Complète

Il faut que l'intégralité de la donnée soit disponible afin d'aider à la prise de décision. Il ne faut pas qu'elle soit triée et sélectionnée. De plus, l'ensemble des informations permettant la compréhension de la donnée doit être accessible. Les métadonnées doivent être intègres et stockées avec le reste des informations (40).

Cohérente

Les informations sont créées et traitées avec cohérence. Elles doivent être normalisées, contrôlées et ne doivent pas se contredire entre elles (45).

Durable

La donnée doit être stockée et archivée de telle manière qu'elle reste consultable et lisible durant les 40 ans de stockage légal. Son stockage doit la maintenir intacte (46).

Disponible

L'information doit être accessible à tous et récupérable à tout moment. La récupération en cas d'archivage doit se faire rapidement (41).

4.2.2. L'enregistrement des données

L'enregistrement des données est important pour les bonnes pratiques documentaires. Les instances réglementaires distinguent les enregistrements statiques des dynamiques (47).

- Enregistrement statique : les données sont figées et non modifiables. *Exemple : Enregistrement papier, image électronique, ticket de pesée.*
- Enregistrement dynamique : permet l'interaction avec l'utilisateur pour que la donnée soit exploitée. *Exemple : graphismes issus du logiciel de pilotage de la production, chromatogramme...*

L'enregistrement doit se faire selon la politique d'intégrité des données : en maintenant l'intégrité des informations.

4.2.3. La traçabilité, l'audit-trail

La traçabilité de l'ensemble des actions est nécessaire. Cette traçabilité est favorisée par la mise en place d'un système de suivi et de traçabilité ("audit trail"). C'est un « journal » d'événement traçant toutes les modifications apportées sur un système, de manière horodatée. Il sert à reconstituer tout l'historique d'un événement ; comprendre le « quand », le « qui », le « quoi » et le « pourquoi ». C'est un outil réglementaire, permettant de prouver les informations et de retracer le cours de l'activité (47). L'audit-trail doit être revu régulièrement et peut-être exploité en cas de déviation ou d'inspection.

4.2.4. Les bonnes pratiques documentaires

Cette politique d'intégrité des données est réglementée. Sur le même principe que les BPF, des bonnes pratiques documentaires sont mises en place pour proposer des lignes directrices et des mesures nécessaires à la création de documents qualité. Un des préceptes le plus connus est : Dire ce que l'on fait, écrire ce que l'on doit faire, faire ce qui est écrit et écrire ce qui a été fait (9).

Les BPF précisent que les documents doivent être précis, intègres, disponibles, lisibles, sans erreur (48).

4.3. Lien entre réglementation, système qualité et intégrité des données

La notion de donnée évolue, elle n'est plus uniquement considérée comme la valeur en elle-même mais l'ensemble de toutes les métadonnées la concernant. Ce qui signifie que la donnée comprend : la valeur brute, les métadonnées, l'historique d'évolution, les différents états successifs et tout cet ensemble est indissociable (47). Si toutes les métadonnées sont prises en compte, dès lors le support est considéré comme faisant partie intégrante de la donnée. Ce support, que ce soit un formulaire papier ou électronique, doit suivre un cycle contrôlé (40). Les formulaires et les procédures sont donc soumis au principe d'intégrité des données et doivent suivre la même réglementation.

Au-delà des textes réglementaires (EU-GMP) de nouveaux concepts apparaissent comme la mise en place d'une politique de gestion de l'intégrité des données dans les sites industriels, présentant (49) :

- La définition de l'intégrité des données et son périmètre ;
- Les moyens mis en place en terme organisationnel ;
- La mise en place de moyens de maîtrise ;
- Les rôles et responsabilités de l'ensemble des acteurs tout au long du cycle de vie des données.
- La sécurité des données, incluant la sécurité de la signature électronique ;
- Les contraintes liées à la mise en place de la gestion des données.

DEUXIÈME PARTIE : Les médicaments dérivés du plasma et contexte du projet

Les médicaments dérivés du sang, et plus particulièrement dérivés du plasma, sont soumis à une réglementation plus poussée que les autres médicaments car ce ne sont pas des produits classiques. Ils proviennent de poches de sang d'origine humaine et sont voués à être réinjectés à d'autres patients. Ils nécessitent donc une attention accrue en ce qui concerne la stérilité. Ce cadre réglementaire permet la protection à la fois du receveur mais aussi du donneur.

Il existe donc des textes réglementaires supplémentaires à appliquer pour la production de ces médicaments dérivés du sang, en plus des textes étudiés en partie I. Cette partie présente donc les textes applicables aux médicaments dérivés du sang, ainsi que le contexte du projet à l'origine de ce travail.

1. Spécificités réglementaires liées aux produits dérivés du sang

Les Médicaments Dérivés du Sang (MDS) sont des concentrés de protéines plasmatiques, fabriqués à partir de sang ou de plasma humain. Ils sont considérés comme des médicaments biologiques (50) et pour être dispensés, ils doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (51).

Ils sont classés en 5 catégories : l'albumine, les immunoglobulines, les facteurs de coagulation, les antiprotéases et les colles biologiques. La matière première de ces médicaments est d'origine humaine et les différents produits entrant dans leurs compositions proviennent de pool de milliers de dons (5 000 à 40000 dons / pool) (52). L'approvisionnement étant dépendant des dons et des quantités de sang disponibles, l'ANSM publie un point mensuel de situation de l'approvisionnement des médicaments dérivés du sang (53). Ce point permet une amélioration de la prise en charge des patients en adaptant le traitement selon les spécialités disponibles.

Les bases de la réglementation des produits sanguins commencent avec le traité de la communauté européenne. Le traité stipule que « des mesures fixant des normes

élevées de qualité et de sécurité des organes et substances d'origine humaine, du sang et des dérivés du sang » doivent être mises en place (54).

Ces mesures européennes n'empêchent pas un « état membre de maintenir ou d'établir des mesures de protection plus strictes ». Elles concernent la collecte, la qualification biologique du don, la transfusion, la fabrication, la préparation, la transformation, la conservation, le transport et la délivrance et elles sont transposées en droit national via des voies législatives et réglementaires (55).

Sur le territoire national, la loi n°93-5 du 04-01-1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament, réglemente les étapes du don jusqu'à la fabrication (56). Elle précise également la distinction entre produits sanguins labiles (relevant de la transfusion sanguine, suivant un système d'hémovigilance – (57)) et les médicaments dérivés du plasma humain (dont la fabrication est confiée à un laboratoire pharmaceutique, suivant un système de pharmacovigilance (58)).

Pour uniformiser le droit national avec la législation européenne, une décision du Conseil d'état (23/07/2014) définit le plasma thérapeutique dans lequel intervient un processus industriel comme un médicament dérivé du sang (59). La loi n°98-535 du 01/07/1998 complète la loi de 1993 en renforçant le contrôle sanitaire et de sécurité des produits destinés à l'Homme (60).

Le plasma destiné à la fabrication des médicaments dérivés du plasma fait l'objet d'une qualification répondant au *plasma master file*, présenté dans la directive 2003/63/CE. Il précise les critères de sélection ou d'exclusion des donneurs, les données épidémiologiques des maladies transmissibles par le sang, les centres de contrôle et les systèmes de traçabilité mis en place (61). Le système de pharmacovigilance est aussi spécifique aux MDS, l'origine humaine de ces médicaments implique la démonstration de leur sécurisation virale.

La réglementation est complétée par le code de la santé publique, et plus particulièrement par le Livre II (don et utilisation des éléments et produits du corps humain) appartenant à la première partie (protection générale de la santé).

Enfin, les BPF et les lignes directrices définies par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) présentent la marche à suivre pour la fabrication des médicaments

dérivés du sang (annexe 14 des BPF), et les procédés de sécurisation biologique (annexe 1 des BPF).

En France, Le Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies (Le LFB) est le seul laboratoire pharmaceutique habilité à fractionner le plasma issu des dons collectés sur le territoire national par l'EFS.

Cette section présente les référentiels qualité opposables et spécifiques aux médicaments dérivés du sang.

1.1. Le code de la santé publique

Le CSP précise que « La collecte du sang humain ou de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique ne peut être faite que par l'Etablissement Français du Sang [...] » (Art L1221-2) et que cette collecte doit se faire selon des bonnes pratiques, prévues à l'article L 1223-3 du CSP (62). La préparation des médicaments dérivés du sang doit se faire quant à elle « sous la responsabilité d'une personne qualifiée et dans un établissement pharmaceutique autorisé » (63).

Un des aspects essentiels à la fabrication des médicaments dérivés du sang est d'assurer une sécurité pour le patient. Le produit doit être stérile et « ne peut pas être distribué, délivré, utilisé sans qu'aient été faits des examens biologiques et des tests de dépistage de maladies transmissibles » (64) et au même titre que les autres médicaments, ils doivent faire l'objet d'une évaluation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (65).

La traçabilité des médicaments dérivés du sang est une obligation légale (66). Ils doivent être tracés depuis le donneur jusqu'au receveur, ceci permet de tracer l'historique du produit depuis sa collecte, en passant par sa fabrication, sa distribution, sa dispensation jusqu'à son administration. Ces données doivent être conservées 40 ans (39).

1.2. L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication

L'annexe 1 des BPF concerne la production de produits stériles. Elle est applicable depuis 2007. Une mise à jour a été faite et a été publiée le 22 août 2022, pour une application prévue le 25 août 2023. Cette révision est motivée par les changements de réglementation et des environnements de production.

Elle présente des stratégies de contrôle de la contamination, des conceptions de pièces et classifications de salles, les qualifications d'équipements et la validation de process, des systèmes de contrôle, des procédures et un SMQ. Ces lignes directrices doivent être appliquées pour les médicaments stériles et pour les intermédiaires biologiques devant présenter une biocharge maîtrisée.

Les dérivés du plasma sont des médicaments injectables, qui nécessitent donc d'être stériles, exempts d'endotoxines et apyrogènes.

Le fractionnement du plasma n'est pas revendiqué stérile mais la biocharge doit être maîtrisée afin de proposer un produit stérile lors de la répartition. A ce titre, ils intègrent l'annexe 1 en plus de devoir suivre les recommandations de l'annexe 14.

1.3. L'annexe 14 des Bonnes Pratiques de Fabrication

Les médicaments dérivés du plasma dépendent de l'annexe 14 des BPF « Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humain ».

Cette annexe présente les exigences spécifiques pour la préparation, la conservation et le transport du plasma humain utilisé pour le fractionnement et pour la fabrication des médicaments (67).

Les spécificités liées à cette annexe s'expliquent par la nature biologique des matières premières : elles sont contaminables par des agents transmissibles de maladies (virus, prions, bactéries). Elle définit des moyens permettant de confirmer la qualité et la sécurité attendues pour ces produits comme le contrôle des marqueurs infectieux, la maîtrise de la contamination, l'élimination et l'inactivation virale.

L'annexe 14 précise également que la gestion de la qualité ainsi que la gestion des changements doivent être maîtrisées et doivent couvrir toutes les étapes, depuis le donneur jusqu'à la dispensation, selon la directive 2005/61/CE. Une qualification et une requalification périodique des fournisseurs doivent être effectuées par le laboratoire de fractionnement et la traçabilité doit être maîtrisée.

Les items de l'annexe 14 concernent :

- La matière première : elle doit être conforme aux exigences des monographies de la pharmacopée européenne : « plasma humain pour fractionnement » (0853), selon la directive 2001/83/CE, annexe 1 partie III, n°1.1.b. (50).
- Les processus de congélation/décongélation : Il est important pour la qualité des médicaments dérivés du sang que la congélation se fasse au plus tôt après la collecte, c'est une étape critique de préservation des protéines thermolabiles. La congélation se fait selon une méthode validée et est décrite dans les monographies : « Plasma humain pour fractionnement » (0853) et « Plasma humain mis en pool et traité pour l'inactivation des virus » (1646). La décongélation et le mélange des plasmas doivent être réalisés, à minima, dans une zone de classe D, avec une procédure d'habillage spécifique et ce pour maîtriser les risques de contamination.
- Les processus d'inactivation virale : Le risque de contamination virale étant accru, il est nécessaire de mettre en place des procédures appropriées d'inactivation ou d'élimination des virus, ainsi que des méthodes de prévention de la contamination croisée.
- Les locaux : Les médicaments dérivés du sang nécessitent une stérilité totale, il faut donc s'assurer que les locaux puissent répondre à ces exigences :
 - Ils sont conçus et étudiés pour la prévention des contaminations.
 - Les étapes de fabrication antérieures et postérieures au traitement par inactivation virale doivent avoir lieu dans des locaux dédiés et distincts.
 - Un contrôle environnemental doit être effectué dans l'ensemble des locaux.

- Le fractionnement : Il commence dès lors que les unités de plasma sont libérées par la personne responsable. Les étapes de purification sont décrites dans des procédures écrites et les tests nécessaires aux dépistages des virus ou des agents infectieux doivent être mis en place et validés.

- La libération des lots : Elle ne se fera qu'après s'être assuré de :
 - o La négativité des marqueurs viraux.
 - o La conformité vis-à-vis des monographies correspondantes de la pharmacopée européenne.
 - o La conformité vis-à-vis des spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Les médicaments dérivés du plasma bénéficient d'une « double libération ». En effet, ils ne sont mis sur le marché qu'après accord à la fois du pharmacien libérateur et d'un laboratoire officiel de contrôle des médicaments, indépendant du laboratoire producteur (68).

- L'élimination des déchets : Elle doit se faire après une étape préalable d'inactivation. Les déchets issus de ces process sont considérés comme contact avec un produit biologique, ils doivent donc être inactivés avant d'être détruits. Cette inactivation élimine le risque de contamination de la population générale par un produit potentiellement à risque biologique.

2. Présentation du Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies

2.1. La création du LFB

Le Laboratoire Français de Fractionnement et de Biotechnologie (LFB) est un établissement pharmaceutique Français, fondé en 1994. Sa création fait suite à la loi du 4 janvier 1993, imposant la séparation de l'activité de collecte du sang de celle du fractionnement et reclassifiant les dérivés du plasma en médicament soumis à contrôle de l'ANSM.

En 1991 un scandale sanitaire éclate : le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) est accusé d'avoir sciemment distribué des produits sanguins contaminés par le virus du sida (VIH) à des hémophiles. Après la découverte du VIH en 1983, des techniques d'inactivation virale par traitement thermique sont développées pour sécuriser les dons de sang. Cependant, le CNTS ne dispose pas de capacités de traitement suffisantes et la France refuse d'importer du sang étranger. Il dispense donc des poches non sécurisées jusqu'en 1985 et de ce fait, contamine presque 95% des hémophiles transfusés (69).

À la suite de ce scandale, le CNTS est scindé en deux entités indépendantes :

- L'établissement Français du Sang (EFS). Sa mission principale est la gestion de l'activité de prélèvement : organisation des collectes de dons du sang, gestion des poches, distribution aux hôpitaux ou au LFB. Ils doivent suivre les bonnes pratiques transfusionnelles (70).
- Le LFB : dont la mission est la fabrication des biomédicaments issus des dons de l'EFS.

En 2006, le LFB devient une société anonyme de droit privé à capitaux publics : son capital est détenu en majorité par l'état français. Deux filiales sont créées : LFB biomédicaments et LFB biotechnologies. La filiale biomédicaments fractionne entre autres le plasma issu du sang collecté par l'EFS (71), issu de sang EuroPlasma (collecté sur le territoire Autrichien et Allemand) ou de sang collecté aux Etats-Unis. Le sang collecté à l'internationale peut être utilisé pour la fabrication de l'ensemble des médicaments, cependant des subtilités existent :

- Le sang collecté par l'EFS est prioritairement distribué au marché Français.
- Pour la fabrication et la commercialisation de médicaments aux Etats-Unis, seul le sang provenant des Etats-Unis doit être utilisé.

Implanté à l'international, il commercialise aujourd'hui ses médicaments dans une trentaine de pays dans le monde. Ce rayonnement international représente 22% du chiffre d'affaires du groupe (72).

Trois sites sont ouverts en France :

- Deux sites de production : aux Ulis pour les phases de production amont et à Lille pour les phases de production aval.
- Un site de fabrication à Alès dédié à la production de protéines recombinantes et d'anticorps monoclonaux par culture cellulaire.

Un site de production est en construction à Arras, celui-ci est déjà bien avancé et la mise en exploitation est prévue pour 2024.

2.2. De l'Etablissement Français du Sang à la matière première

2.2.1. *L'Etablissement Français du Sang et le parcours des poches*

Le premier acteur dans la bioproduction du LFB est l'EFS : établissement public français créé en 2000 à la suite de l'Agence Française du Sang. Il est chargé de collecter (via des campagnes de dons du sang), préparer et distribuer sur le territoire les produits sanguins labiles (sang, plasma, plaquettes). L'EFS organise trois types de collectes, résumées dans le tableau suivant (**tableau 2**) :

Tableau 2 : Tableau récapitulant les différentes collectes réalisées par l'EFS.

Type de collecte	Délai entre 2 dons	Donneurs	Volume prélevé	Durée du prélèvement	Nombre de dons par an	Régénération des composés	Conservation
Sang total	8 semaines	Agés de 18 à 70 ans	420-480 mL ajusté selon le poids du donneur	7-10 min	♂ : 6 ♀ : 4	Lente	42 jours pour les Globules rouges
Plasma	2 semaines	Agés de 18 à 66 ans	Ajusté selon la taille et le poids du donneur	1h	24	Très rapide (quelques heures)	Très bonne si congelé : 1 à 3 ans
Plaquettes	4 semaines	Agés de 18 à 65 ans	450-650 mL (300-700 milliards de plaquettes)	1h30	12	Rapide	Durée de vie très courte : 7 jours
<ul style="list-style-type: none"> - Entre deux dons non similaires : 2 à 16 semaines de délai. - Maximum de 24 prélèvements autorisé par an pour tout type de dons confondus 							



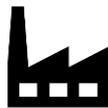
Le prélèvement

- Le donneur remplit un formulaire concernant son état de santé, son mode de vie et ses antécédents. Il est ensuite reçu en entretien par un médecin ou une infirmière qui détermine s'il est apte à réaliser un don. Si cet entretien est concluant, le donneur est alors prélevé.



La qualification biologique du don

- En parallèle du don, le préleveur recueille également des tubes-échantillons qui subiront une batterie de tests biologiques en laboratoire afin de confirmer l'absence de microorganismes pathogènes dans la poche (virus, bactéries...)



La préparation

- Une fois prélevée, la poche est filtrée par des filtres à fibre de polyester (73) afin de retirer les globules blancs puis centrifugée pour séparer les globules rouges, du plasma et des plaquettes.



La distribution

- Une fois fractionnées, les poches sont distribuées dans les hôpitaux en vue d'une transfusion ou acheminées au LFB pour la fabrication de médicaments.
- Le sang total n'est jamais transfusé : les figurés du sang sont séparés et seuls les composants nécessaires au rétablissement du patient sont injectés.

2.2.2. *La composition du sang et récupération du plasma*

Le sang est essentiel au bon fonctionnement de nos organes. Il achemine l'oxygène, les nutriments et les hormones indispensables à la vie de nos cellules et transporte les déchets en vue de leurs éliminations. Il participe également à la défense immunitaire en véhiculant les globules blancs et permet la réparation des vaisseaux grâce au processus de coagulation (**Tableau 3**).

Le volume sanguin total représente 5L chez l'adulte. Il est composé à 55% de plasma et 45% d'éléments figurés (**Fig.9**).

Tableau 3 : Tableau récapitulant les différents composants du sang et leurs rôles.

Composant	Composition	Quantité (/mm ³ de sang)	Rôle
Plasma	- 7% de protéines	NA	<ul style="list-style-type: none"> - 61% d'entre elles sont des protéines d'albumine : maintien de la pression oncotique et transport de certaines molécules (hormones, acides gras, bilirubine, Ca²⁺ et médicaments). - 15% sont des immunoglobulines : défense de l'organisme. - <1% sont des facteurs de coagulation : participent à l'arrêt des hémorragies.
	- 91,5% d'eau - 1,5% de soluté (électrolytes, gaz, nutriments, vitamines, déchets...) (74)	NA	NA
Eléments figurés	Erythrocytes : Globule rouge	5 millions	<ul style="list-style-type: none"> - Fixent la molécule d'oxygène à la protéine de l'hémoglobine, assurent son transport des poumons vers les tissus - Fixent le gaz carbonique en échange de l'oxygène pour l'évacuer lors de l'expiration. - Fixent les antigènes déterminant l'appartenance aux groupes sanguins (A, B, O, et AB) <p>Un déficit peut conduire à la transfusion de globules rouges.</p>
	Leucocytes : Globules blancs <ul style="list-style-type: none"> - Polynucléaires neutrophiles/ basophile/ éosinophile. - Lymphocytes - Monocytes 	Entre 4 000 et 10000	<ul style="list-style-type: none"> - Assurent la protection de l'organisme contre les différents pathogènes (bactéries, virus, parasites) - Fabriquent les anticorps dirigés contre ceux-ci.
	Thrombocytes : Plaquettes	Entre 150 000 et 400 000	<ul style="list-style-type: none"> - Assurent l'arrêt des saignements en participant à la coagulation : colmatage de la brèche, formation du clou plaquettaire par agrégation entre elles, renforcement du clou plaquettaire par les protéines plasmatiques.

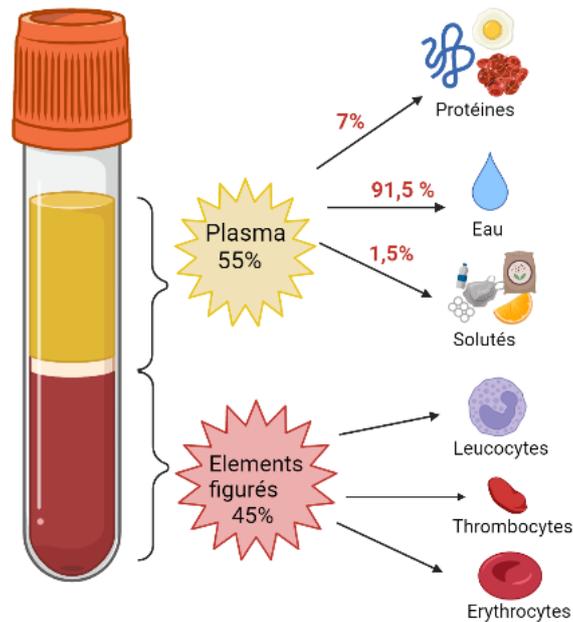


Figure 9 : Illustration représentant la proportion des différents composants du sang.

Les poches provenant du don de plasma sont majoritairement envoyées au LFB qui les achète à l'EFS (environ 110 Euros par litre de plasma (75)). Le prélèvement de plasma se fait par aphaérèse et 90% de ces prélèvements sont destinés à la fabrication de médicaments dérivés du plasma.

L'aphérèse est une technique de prélèvement plasmatique permettant de recueillir 2 à 4 fois plus de plasma que lors d'un don de sang total. Le sang est extrait du donneur et il transite par une machine automatique qui permet la séparation des composants du sang afin d'isoler le plasma (**Fig.10**). Le plasma est séparé et les globules rouges, blancs, et plaquettes sont réinjectés au patient par la même aiguille.

Le plasma est acheminé au LFB pour être fractionné afin d'en extraire des protéines d'intérêt thérapeutique qui sont les composantes des médicaments produits.

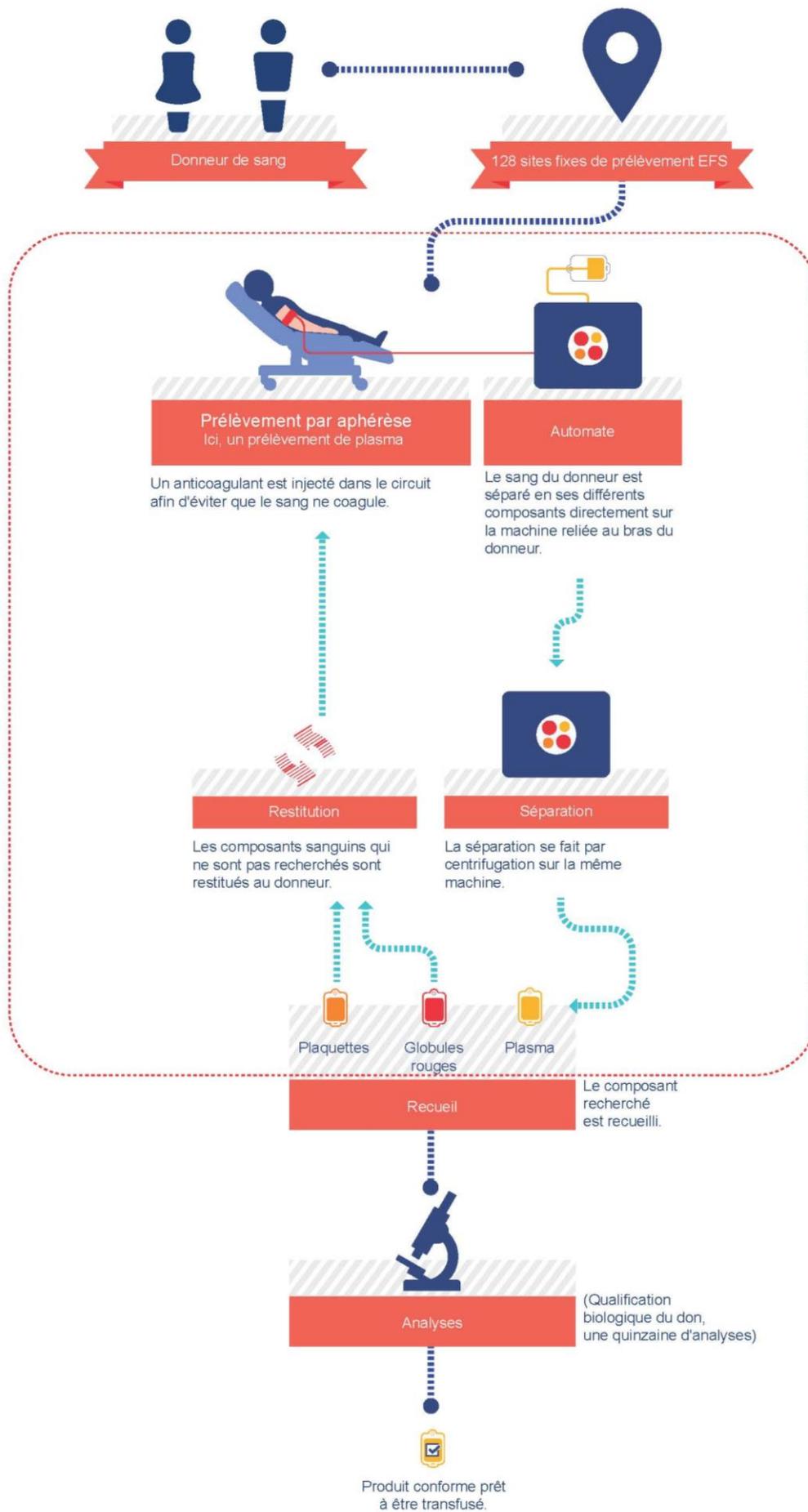


Figure 10 : Infographie reprenant le principe d'une aphérèse – issue des données EFS (76)

2.3. Les pathologies prises en charge par le LFB

80 pathologies, appartenant à trois grands domaines thérapeutiques, sont prises en charge par les 15 biomédicaments du LFB : ce qui représente environ 500 000 patients dans le monde.

- L'immunologie : Prise en charge de patients atteints de troubles immunitaires (déficits primaires ou secondaires, maladies auto-immunes dont les neuropathies dysimmunitaires). Le LFB produit deux immunoglobulines humaines polyvalentes, reposant sur un mécanisme d'immunosubstitution (pour les maladies déficitaires en anticorps) ou sur un mécanisme d'immunomodulation (pour les maladies auto-immunes).
- L'hémostase : Prise en charge des troubles de la coagulation (déficit quantitatif ou qualitatif en facteur de coagulation) pour des maladies rares dont les traitements sont souvent administrés à vie.
- Les soins intensifs : Prise en charge de patients en situation critique avec déficits graves en protéines essentielles (hypovolémie, hémorragie sévère, expansion volémique ou thrombose).

2.4. Les médicaments dérivés du sang du LFB

Le LFB est un acteur majeur de la production de médicaments issus du sang ou du plasma en France avec 3 sites de bio-production sur le territoire et 15 médicaments dans 3 domaines thérapeutiques.

Les médicaments produits par le LFB sont désignés sous le terme « biomédicaments » : « Médicaments dont la substance active est produite à partir d'une source biologique » (2), ce terme regroupe plusieurs catégories de médicament dont les médicaments dérivés du sang qui sont des « médicaments préparés industriellement à partir du sang ou de ses composants [...]. Ils comprennent notamment les médicaments issus du fractionnement du plasma » (2).

Spécialisé dans le traitement des maladies rares (désigne les affections touchant moins d'une personne sur 2000, selon l'Organisation Mondiale de la Santé), le LFB développe, fabrique et commercialise des protéines thérapeutiques d'intérêt majeur à usage hospitalier uniquement. Le LFB étant investi d'une mission de santé publique en France, ses médicaments sont distribués prioritairement sur le territoire Français (71). En 2019, le chiffre d'affaires du LFB se répartissait tel quel : 70,8% concerne la

vente de médicament sur le territoire Français, 17,4% concerne l'Europe et 11,8% du chiffre concerne le reste du monde (72).

Un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) désigne « les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie » (77).

Il existe une réglementation spécifique aux MITM : le LFB doit disposer d'un stock minimal de sécurité défini par l'ANSM, et doit disposer d'un plan de gestion des pénuries permettant la mise en place d'actions à réaliser en cas d'impossibilité d'approvisionner le territoire. De plus, le risque de rupture d'approvisionnement est soumis à des sanctions financières (78).

3. Présentation du projet Arras

3.1. Présentation de l'usine

Afin de pallier la demande croissante et de répondre efficacement à sa mission de santé publique le LFB construit un nouveau site de bioproduction près d'Arras (Pas-de-Calais (62)). Ce chantier débuté en 2016, de près de 550 millions d'euros d'investissement permet le triplement de la capacité de production. A l'horizon 2024, date prévisionnelle des premiers lots, la création de 250 emplois est envisagée (pour environ 150 personnes à l'heure actuelle).

Cette usine nouvelle génération de 11 000 m² et de 6 étages (3 étages de production séparés par 3 étages de zones techniques) fonctionne par processus gravitaire : la production commence au 6^{ème} étage, par des ateliers de pesées, de préparation de solutions et de décongélation du plasma, puis le plasma est acheminé au quatrième étage dans les ateliers de purification, enfin elle se termine au deuxième étage par la répartition aseptique sous isolateur (**Fig.11**).

Chaque protéine purifiée sur site possède son propre atelier, trois spécialités seront produites dans la future usine d'Arras : le Clottafact® (Fibrinogène), le Vialebex® (Albumine) et l'Iqymune® (Immunoglobuline 10%). (**Fig.11**)

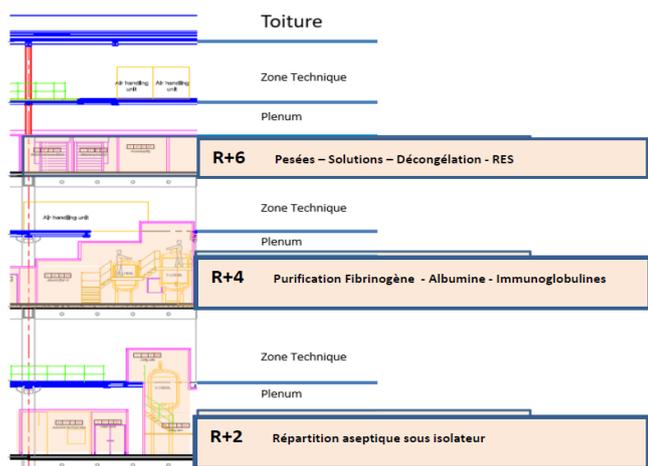


Figure 11 : Répartition des ateliers de production du site LFB Arras.

Sur la gauche, la répartition des activités. Sur la droite, la répartition des ateliers : en rose, la centrale de pesée / en bleu, l'atelier fibrinogène / en jaune, l'atelier immunoglobulines / en vert, l'atelier albumine avec son étape de décongélation.

- La première tranche (tranche 1) prévoit la libération des premiers lots en 2024, elle concerne le processus fibrinogène et les dernières étapes du processus Albumine et Immunoglobuline (poolage terminale et répartition).
- La seconde tranche (tranche 2) concerne la mise en place des processus albumine et immunoglobuline en intégralité.

3.2. Les biomédicaments produits par l'usine d'Arras

3.2.1. Le Clottafact®

Le fibrinogène est le facteur terminal de la coagulation : c'est une glycoprotéine plasmatique de 340 kDA synthétisée par l'hépatocyte, ses fragments glucidiques permettent la transformation du fibrinogène en fibrine lui conférant ainsi ses propriétés coagulantes. Une fois la fibrine polymérisée, elle devient insoluble et ne sera dégradée que par la plasmine.

Fibrinogène humain, le Clottafact® est un antihémorragique utilisé en soins intensifs pour la prise en charge des hypo, dys-, ou afibrinogénémies constitutionnelles chez les patients présentant une hémorragie spontanée, post-traumatique ou chirurgicale, ou en cas d'hémorragie sévère incontrôlée dans les hypofibrinogénémies acquises. La seule contre-indication concerne une hypersensibilité au principe actif ou à un des composants du médicament (79).

Les effets indésirables peuvent être : une thrombo-embolie, une réaction allergique, ou des risques liés à l'origine humaine de la matière première (biologique, agents infectieux, immunogénicité), des céphalées, étourdissements, vomissements, érythèmes. De plus, il contient du sodium est donc doit être utilisé avec précaution chez les patients suivant un régime hyposodée strict.

La norme de fibrinogène circulant est de 1,5 à 4,5 g/L, une hémorragie peut apparaître dès 0,5-1 g/L. Les propriétés du Clottafact® sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 4**) :

Tableau 4 : Tableau résumant les propriétés du Clottafact® (80)

Propriétés pharmacologiques	
Toxicologie	Etude de toxicité réalisée chez le rat et chez le lapin.
Pharmacodynamie	Efficacité démontrée dans des études cliniques
Pharmacocinétique	Demi-vie biologique = 3-4j Biodisponibilité totale et immédiate
Critères qualités	
Stérilité	Stérile, Apyrogène
Stabilité	3 ans, à conserver <ul style="list-style-type: none"> - Sous 25°C, ne pas congeler - A l'abri de la lumière.

Le traitement est administré sous contrôle médical à l'hôpital. Le dosage et la durée d'injection dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendu du saignement, ainsi que de l'état clinique du patient. Un suivi de concentration en fibrinogène doit être fait avant et pendant l'administration afin de déterminer la posologie et la fréquence d'administration.

Le Clottafact® est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparation injectable (**Fig.12**). Il est injecté lentement en une seule fois par voie intraveineuse immédiatement après la reconstitution. Le débit d'injection est de 4 mL/min et pouvant atteindre 20 mL/min en cas d'hémorragie aiguë sévère. Le produit est présenté en poudre dans un flacon en verre de type I à un dosage de 1.5g/100 mL de solution reconstituée. Son solvant est présenté en flacon en verre de type II et un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant permet la reconstitution (79).



Figure 12 : Aperçu d'un flacon de Clottafact® - Issue des données LFB

3.2.2. Le Vialebex®

L'Albumine est produite par le foie, elle représente plus de la moitié des protéines totale du plasma (55-60%) et 10% de l'activité hépatique de la synthèse de protéines. Chaîne polypeptide de 66 500 Da permettant de fixer les acides gras, les ions et les médicaments, elle joue ainsi un rôle de transporteur dans le plasma et dans l'espace interstitiel des cellules. L'albumine contribue ainsi à la pression oncotique du sang, aux transports de médicaments et de molécules, à l'inactivation et l'élimination de substances toxiques. Elle a également un effet tampon, antioxydant et anti-inflammatoire, elle maintient l'intégrité micro vasculaire et a un effet anticoagulant. Elle contribue surtout au maintien de la pression oncotique en stabilisant le volume de sang circulant (81).

Albumine humaine, le Vialebex® est indiqué dans la restauration et le maintien du volume sanguin circulant en cas d'hypovolémie, d'infection spontanée d'un liquide d'ascite ou ponction de celui-ci et de syndrome hépatorénal. Chez le nouveau-né, l'albumine est utilisée dans la prévention d'ictère en cas d'hyperbilirubinémie, d'hypoalbuminémie profonde et symptomatique, de troubles hémodynamique ou de maladies congénitales de la bilirubine.

Les contre-indications concernent les hypersensibilités au principe actif ou aux excipients. Une précaution d'emploi sera indiquée dans les insuffisances cardiaques

décompensées, l'hypertension artérielle, les varices œsophagiennes, les œdèmes pulmonaires, les syndromes hémorragiques, les anémies sévères et les anuries (81). Les effets indésirables majoritairement d'ordre allergiques, et en cas de surdosage : risque d'œdème aigu du poumon, d'hypertension artérielle, de céphalées, de fièvres, de nausées. Attention aux patients en régime hyposodé. Les propriétés du Vialebex® sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 5**) :

Tableau 5 : Tableau résumant les propriétés du Vialebex® (82)

Propriétés pharmacologiques	
Pharmacocinétique	Demi-vie albumine : 19j Teneur physiologique : 4-5 g/kg de poids corporel ; 40-45% se trouve dans l'espace intravasculaire.
Toxicologie	- Tolérance, pas d'activité mutagène
Critères qualité	
Stérilité	Stérile, apyrogène
Stabilité	3 ans à température inférieure à 25°C. Ne pas congeler et stocker à l'abri de la lumière.

La concentration, la posologie et la vitesse d'administration sont adaptées à chaque patient et dépendent du poids, de la taille, de la sévérité de l'atteinte et des pertes liquidiennes et protéiques. Cependant, la dose est déterminée selon la volémie à restaurer et non en fonction des taux plasmatiques de l'albumine.

L'albumine est une solution administrée en hospitalier par voie intraveineuse, diluée ou non dans une solution isotonique. Il existe 3 dosages différents pour le vialbex® : 200 mg/mL (**Fig.13**), 40 mg/mL ou 50 mg/mL. Le produit doit être clair ou légèrement opalescent, incolore ou légèrement jaune/ambre ou vert. Il est présenté comme une solution pour perfusion dans des flacons de verre de type II (81).



Figure 13 : Aperçu d'un flacon de Vialebex® - Issue des données LFB.

3.2.3. L'Iqymune®

L'Iqymune® est un concentré d'immunoglobulines G (IgG) à 10%, contenant les 4 sous classes des IgG : IgG1, 2, 3 et 4. Ce sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes. Elles se trouvent en circulants dans le sérum à une concentration entre 8 et 16 g/L, ce qui représente environ 75% des immunoglobulines totales.

Les immunoglobulines jouent un rôle dans la médiation du système immunitaire en protégeant l'hôte des antigènes, elles présentent un effet anti-inflammatoire et modulent le système auto-immunitaire. Elles permettent l'activation de la phagocytose par les monocytes et par les polynucléaires et l'activation des cellules effectrices permettant la lyse de globules rouges par mécanisme ADCC.

Les indications de l'Iqymune® sont multiples (83) :

- Thérapie de remplacement chez les enfants, adolescents et adultes : Syndromes d'immunodéficience primaire (PID) et secondaire, mais aussi dans le traitement des hypogammaglobulinémies et des infections bactériennes des patients atteints de leucémie lymphoïdes chroniques, de myélomes multiples, des patients ayant subis des greffes allogéniques de cellules souches ou des enfants atteints du VIH.
- Thérapie d'immunomodulation chez les enfants, adolescents et adultes : purpuras thrombopéniques immunologiques (ITP), syndrome de Guillain Barré,

maladie de Kawasaki, polyradiculonévrites démyélinisantes, neuropathie motrice multifocale

Les contre-indications sont : hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, patients avec une déficience sélective en IgA et ayant développé des anticorps Anti-IgA.

Les effets indésirables peuvent être

- Fatigue, maux de tête, nausées, vomissement, vertiges, réactions allergiques (chocs anaphylactiques), arthralgies, chute de tension
- Réaction hémolytique réversible avec anémie
- Réaction thromboembolique
- Méningite aseptique réversible.

Les propriétés de l'Iqymune® sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 6**).

Le dosage dépend de l'indication, de l'état clinique et du poids du patient. Les insuffisances rénales, hépatiques et l'âge du patient ne nécessitent pas d'adaptation de dose.

Produit purement hospitalier, l'Iqymune® est une solution administrée par voie intraveineuse à un débit de 0,5 mL/Kg/h pendant 30 min pouvant être augmenté jusqu'à 6 mL/Kg/h si l'injection est bien tolérée (voire à 8 mL/Kg/h en cas de PID/ITP). La solution doit être claire, légèrement opalescente, transparente (ou à minima d'un jaune/marron très pâle). Le produit est contenu dans des flacons en verre de type I à un dosage de 100 mg/mL répartis en 20, 50, 100 ou 200 mL (84) (**Fig.14**).



Figure 14 : Aperçu d'un flacon d'Iqymune® - Issue des données LFB

Tableau 6 : Tableau résumant les propriétés de l'Iqymune® (84)

Propriétés pharmacologiques	
Pharmacologie	Mécanisme d'action : Restauration des taux d'immunoglobulines par thérapie de remplacement.
Pharmacocinétique	<p>Demi-vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgG1,2, 4 : 20-22 jours - IgG3 : 7-9 jours. <p>Biodisponibilité : Totale et instantané en IV.</p> <p>Distribution : 3-5 jours pour atteindre l'équilibre.</p> <p>Élimination : Complexe d'immunoglobulines détruit par le système réticuloendothéliale.</p> <p>Demi-vie du produit : 33.6 jours avec des variations inter-individuels notamment dans les immunodéficiences primaires.</p>
Étude toxicologique	
Toxicologie	<p>Constituant du corps humain</p> <p><u>Données non cliniques</u> : Pas d'effet toxicologique chez le rat et le lapin en dose unique et en étude de tolérance au point d'injection.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les études de toxicité par doses répétées, de génotoxicité et de reprotoxicité n'ont pu être effectuées dû au caractère biologique du produit et au développement d'anticorps. - Ce sont des protéines humaines sans potentiel carcinogène, l'étude ne nécessite donc pas d'études précliniques spécifique.
Potentiel thrombogénique	Pas de potentiel thrombogénique mis en évidence.
Critères qualités	
Stérilité	Stérile, apyrogène
Stabilité	3 ans, à utiliser immédiatement après ouverture. Ne pas stocker à plus de 25°C, ne pas congeler et protéger de la lumière pour une meilleure conservation.

3.3. Déroulement d'une phase projet

Un chantier pharmaceutique diffère complètement d'un chantier classique. La réglementation est plus poussée et doit répondre à des normes pharmaceutiques. L'organisation du travail est totalement différente d'un site en exploitation.

En plus de la construction du bâtiment et de ses murs, il faut bâtir les salles blanches, les systèmes HVAC, créer les cahiers des charges (user requirement specification – URS) des locaux et des équipements, qualifier les équipements, valider les procédés et former le personnel.

Les enjeux de la phase projet sont importants, il faut que les bases du projet soient solides pour assurer une bonne mise en exploitation et la tenue du planning est essentiel pour limiter les impacts liés au retard. C'est pourquoi le projet débute par la définition d'objectifs clairs et d'un plan d'action détaillé, en utilisant une bonne méthodologie, des outils adaptés et en intégrant la notion de qualité au plus tôt du processus. Il existe de nombreux outils différents pour aider à la réalisation du projet : création de plan d'action, définition d'indicateurs de performance (KPI), de QQQCCP (Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi), et d'une méthodologie 5M.

Le projet avance par validation d'étapes clés selon des GO/NOGO notamment pour la validation des process et la qualification des équipements (**Annexe I**). Les phases de qualifications sont des opérations destinées à démontrer que le matériel fonctionne correctement et donne des résultats attendus et reproductibles. Elles concernent notamment les équipements, les logiciels et automations et les installations (locaux, HVAC...). Les phases de validation concernent quant à elles les procédés, les méthodes et les démarches. Elles visent à garantir que les opérations produisent un médicament correspondant aux critères retenus dans l'AMM.

L'étape suivant la définition du projet, du plan d'action et la construction des espaces correspond à la qualification des installations. La qualification s'inspire du cycle en V de la gestion de projet (**Fig.15**) et se décline en plusieurs étapes clés ; les équipements sont bâtis à partir d'URS et ils sont réceptionnés en suivant une série de tests de fonctionnalité.

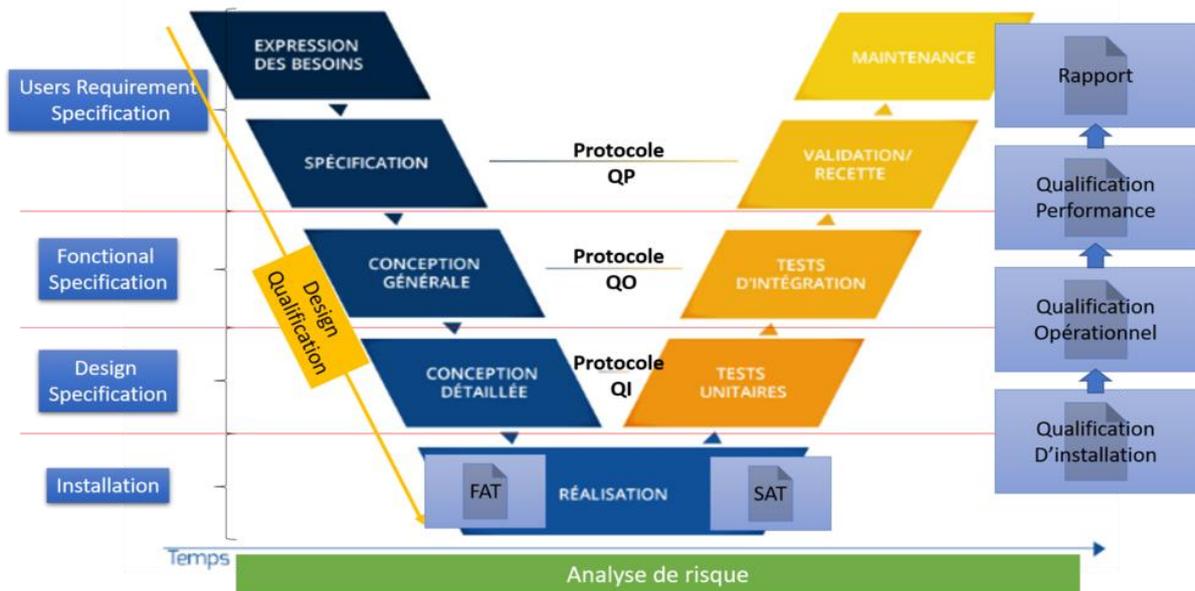


Figure 15 : Phases de qualification – Représentation du « Cycle en V ». (85)

3.3.1. Le cahier des charges

La première étape correspond à la création des spécifications des besoins utilisateurs (=URS). Elle permet de définir le besoin, le mode d'utilisation de l'équipement et son objectif, du contrôle à appliquer et des vérifications nécessaires.

Ce cahier des charges est rédigé par les utilisateurs et validé par différents services de l'entreprise (assurance qualité, département de validation des procédés ...). Une fois validé, il est transmis au fabricant qui devra l'accepter et fabriquer son équipement conformément aux attendus de cet URS.

3.3.2. Les tests d'acceptation

Les tests d'acceptation d'équipement en usine (Factory Acceptance Test - FAT)

Cette étape correspond à une série de tests réalisés chez le fournisseur en présence d'un représentant de l'entreprise. Ils permettent de vérifier la conformité de l'équipement en fonction de l'URS directement sur le site du constructeur. Ils s'assurent que la construction de l'équipement correspond à l'attendu de l'URS et permettent la première vérification des éléments fonctionnels.

L'objectif de cette étape est d'autoriser la livraison sur site.

Les tests d'acceptation d'équipements sur site (Site Acceptance Test - SAT)

Les SAT sont une série de tests réalisés par le fournisseur sur le site du LFB en présence d'un représentant de l'entreprise. Ils permettent de vérifier que les équipements répondent toujours aux besoins une fois installés dans leurs environnements définitifs et ils permettent la première prise en main de l'équipement par les futurs utilisateurs.

L'objectif des SAT est d'autoriser la réception de l'équipement.

3.3.3. Les qualifications d'installation

L'étape de Qualification d'Installation (QI) est une série de tests statiques réalisés par le personnel du LFB permettant de vérifier que l'équipement est conforme à la conception en termes d'exigence système et techniques. Les tests statiques vérifient le fonctionnement de l'intégralité des fonctionnalités de l'équipement en testant chacune d'elle une à une ; ils vérifient des étapes sans tester la globalité du process. C'est une technique qui identifie les défauts du logiciel ou de l'équipement sans exécuter réellement les fonctions attendues.

La condition pour passer aux qualifications suivantes est de s'assurer que la fonction atteint un état stable. Les QI permettent de prévenir les erreurs à un stade précoce du développement et de trouver la cause rapidement car bien souvent à la source et difficile à détecter en conditions réelles.

3.3.4. Les qualifications opérationnelles

L'étape de Qualification Opérationnelle (QO) est une série de test unitaires et dynamiques permettant de vérifier que l'équipement fonctionne correctement, ils sont réalisés en mode nominal (fonctionnement prévu par l'exploitation), en mode défaut (permettant de prouver la détection d'erreurs), ainsi qu'en « worst case » (limites de l'utilisation).

Ils miment l'utilisation en routine, en testant plusieurs fonctions en parallèle, avec l'utilisation d'un placebo pour simuler l'étape tout en étant le plus fidèle possible. Ils

permettent ainsi d'ajuster les paramètres procédés et de vérifier la faisabilité. De plus, les QO fournissent déjà une batterie de résultats utilisables. Le relevé des valeurs doit donc être mis en place permettant ainsi de vérifier l'exactitude des essais.

Ces essais permettent également de tester la documentation mise en place et de former le personnel utilisateur sur l'équipement.

3.3.5. *Les lots d'ingénierie*

Les lots d'ingénierie (Engineering Run - ER) sont des essais simulant le procédé dans les installations industrielles nouvelles en conditions réelles, conduits sur l'étape des qualifications opérationnelles. Ils sont un support aux étapes de qualifications et permettent de fixer les paramètres procédés. Ils sont réalisés soit avec de l'eau soit avec du produit plasmatisé.

Ces essais ne sont pas des processus revendiqués GMP (processus GMP = essai réglementé par les *Good Manufacturing Practices*), ils ne doivent pas nécessairement répondre à l'intégralité des exigences réglementaires. Cependant le respect de ces GMP est fortement recommandé afin de valoriser les ER pour les qualifications suivantes.

3.3.6. *Les qualifications de performance*

L'étape de Qualification de Performance (QP) est une série de test attestant que les équipements peuvent fonctionner efficacement, de manière reproductible, d'après la méthode approuvée. Ces tests sont réalisés sur un nombre minimum de lots ou de répétitions définies pendant l'analyse de risque avec les paramètres fixés précédemment. A cet étape, les techniciens doivent être formés et habilités pour pouvoir conduire les essais.

Le critère de validation de QP, qui sont des processus GMP, impose que tous les lots doivent être conformes et identiques.

3.3.7. *Les lots de validation du procédé*

Ce sont les premiers lots produits à la fin des qualifications, ils sont déposés aux agences qui les analyseront en vue de délivrer une autorisation d'exploitation. Le retour des agences est nécessaire pour la libération de ces lots qui pourront être distribués dans les hôpitaux.

Chacune de ces étapes est associée à des analyses de risques afin d'identifier les paramètres critiques à qualifier sur les équipements. Cette criticité est déterminée par rapport à l'impact qu'une mauvaise qualification aurait sur la sécurité du patient.

La validation de chaque qualification est soumise à un requis qualité pour être validée, notamment la traçabilité de chaque action par documentation. Le prérequis pour la validation des ER est la mise en application de premières versions de procédures. Les procédures produites en première version seront ensuite revues, retravaillées et modifiées pendant les phases de qualifications suivantes. Un des objectifs de cette étape sera donc de tester les procédures en les déroulant pour vérifier leurs applicabilités et pouvoir les ajuster et les modifier au besoin.

3.4. Le système documentaire au LFB

La future usine de Arras prévoit une augmentation de capacité de production de procédés de spécialités déjà produites sur les autres sites du LFB. Deux autres sites du LFB produisent les spécialités prévues dans cette usine : les Ulis et Lille. L'objectif du site d'Arras est de produire à plus grande échelle ces médicaments en prévoyant une augmentation de capacité de trois et de onze fois (selon le procédé).

Les procédés sont donc déjà définis et une base documentaire est déjà mise en place (comprenant manuel qualité, procédures communes, procédures spécifiques). Cette base pourra être utilisée pour la construction de la documentation arrageoise de la production.

Cependant, chaque site doit disposer de sa propre documentation ; les locaux et les équipements étant différents, certaines procédures peuvent donc être appliquées à notre site mais la plupart doivent être ajustées ou recrées entièrement.

Le seul document qui sera appliqué de façon certaine, sans aucune modification sera le manuel qualité, document commun à l'ensemble des sites ; il définit les attendus en termes de qualité et chapote le SMQ du LFB.

TROISIEME PARTIE : Mise en application des principes théoriques et réglementaires liés au système documentaire dans un service de production en construction

Le système documentaire comprend l'ensemble des documents qualité d'un site, c'est-à-dire aussi bien les procédures que les documents liés à la formation. La mise en place de celui-ci suit un processus complexe : en commençant par la définition du besoin jusqu'à l'application du document. Un chantier documentaire de cette ampleur demande de la rigueur et de définir des outils d'aide à la gestion de projet.

Cette partie présente la méthode de mise en place documentaire dans le service de production de l'usine d'Arras, nommé BULK dans le reste du document. Le BULK comprend la purification des protéines, de la matière première jusqu'à la production d'une matière première vrac purifiée avant la répartition. Cette méthode comprend la mise en place des arbres documentaires, des documents de niveaux 3 et 4, et les formations (parcours de formation, formation théorique et pratique ainsi que les fiches d'évaluation de celle-ci).

1. Mise en place documentaire

1.1. La méthodologie appliquée à la mise en place documentaire

Les procédures (Standard Operating Procedure – SOP) suivent un cycle de vie depuis leur rédaction jusqu'à leur mise en signature. Ce cycle peut être illustré par la roue de Deming (méthode PDCA). Cet outil d'amélioration continue permet de définir un plan d'action et d'en suivre l'avancement (**Fig.16**).

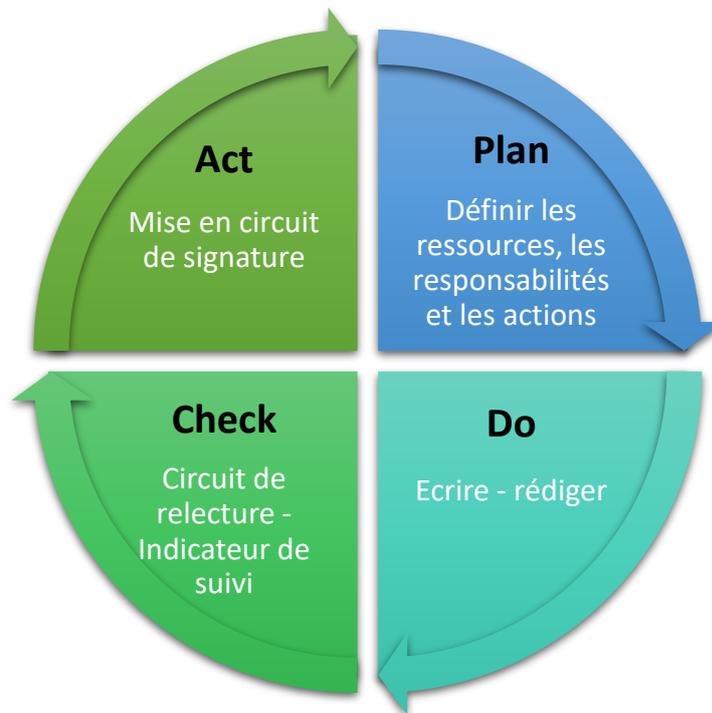


Figure 16 : Roue de Deming appliquée à la mise en place du système documentaire

Outil de gestion de projet, il est applicable à une mise en place documentaire en suivant les quatre actions suivantes :

- Prévoir (Plan) : Il s'agit de la définition des ressources, des responsabilités et des actions
- Faire (Do) : Cette étape comprend la rédaction des documents
- Vérifier (Check) : A cette étape, la procédure est envoyée en circuit de relecture et des indicateurs de suivi sont mis en place
- Agir (Act) : Enfin à cette étape, la procédure est envoyée en circuit pour signature et l'état d'avancement est suivi. Il faut également s'assurer de la bonne prise de connaissance du document par les équipes et enfin prévoir les actions à mettre en place pour les tests d'applicabilité et les modifications à réaliser à la suite des tests.

1.2. La planification du projet

L'avancement d'un projet d'une telle ampleur nécessite de mettre en place une organisation et de maîtriser les différentes tâches. Il est essentiel de définir les besoins, les actions à réaliser et de mettre le bon interlocuteur face à chaque activité. Un logigramme présentant ce processus est présenté en **Annexe II**.

1.2.1. Définir le besoin et les jalons

La première étape de la mise en place du système documentaire est de définir les besoins en procédure. Cette étape est réalisée par le pilote du projet en parallèle de la création des arbres documentaires. La liste des besoins documentaires à rédiger pour la production commence aux documents de niveau 2. En effet, les documents de niveau 1 sont globaux à l'entreprise, ils sont rédigés par la direction générale et sont communs à l'ensemble des sites du LFB.

Comme évoqué plus haut : le LFB est une entreprise qui produit de nombreuses spécialités depuis près de 30 ans. Un système documentaire est déjà mis en place au sein des autres sites. De ce fait, certaines procédures appartenant aux autres sites peuvent être appliquées à Arras. Il est dès lors possible de s'y rattacher par une demande de modification de procédure. Cependant, l'ouverture d'un nouveau site impose la réécriture de nombreux documents : les locaux et la logistique sont différents et le procédé est modernisé (notamment par son informatisation). Les documents d'autres sites ne sont donc pas nécessairement valables et applicables.

Afin de créer la liste des besoins pour l'usine d'Arras, il faut commencer par distinguer les procédures auxquelles nous pouvons nous rattacher et celles qui doivent être rédigées. Les outils à disposition pour cette étape sont : les arbres documentaires des autres sites, les SOP de ceux-ci (accessibles dans l'outil de gestion documentaire) et toutes les données procédés existantes.

En reprenant le process et en le découpant finement, il est facilement possible d'associer les procédures à rédiger pour chaque étape. Cette méthode impose de bien connaître le process. Des outils existent pour accompagner la mise en place et ainsi limiter au maximum les oublis : les formations process (connaître et appréhender les process), les schémas de procédés (*Process flow Diagram* ou PFD) et la méthode 5M.

La méthode 5M est utilisée dans les étapes de réflexion et de cartographie des process. Elle est souvent représentée sous forme de diagramme en arêtes de poissons ou autrement nommé diagramme d'Ishikawa. C'est une représentation visuelle permettant d'identifier rapidement des solutions potentielles à un problème. Ce diagramme est construit de la gauche vers la droite, en positionnant la résolution du problème en tête de graphique et cinq arêtes complètent le schéma. Elles sont

toutes associées à une catégorie : Méthode, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Matière (**Fig.17**). L'utilisation de cette méthode pour construire la liste des besoins, en complément des autres outils est intéressante et permet de limiter les risques d'oubli de procédure.

Dans le cadre de cette thèse, le problème soulevé est de définir les besoins en documentation qualité en production.

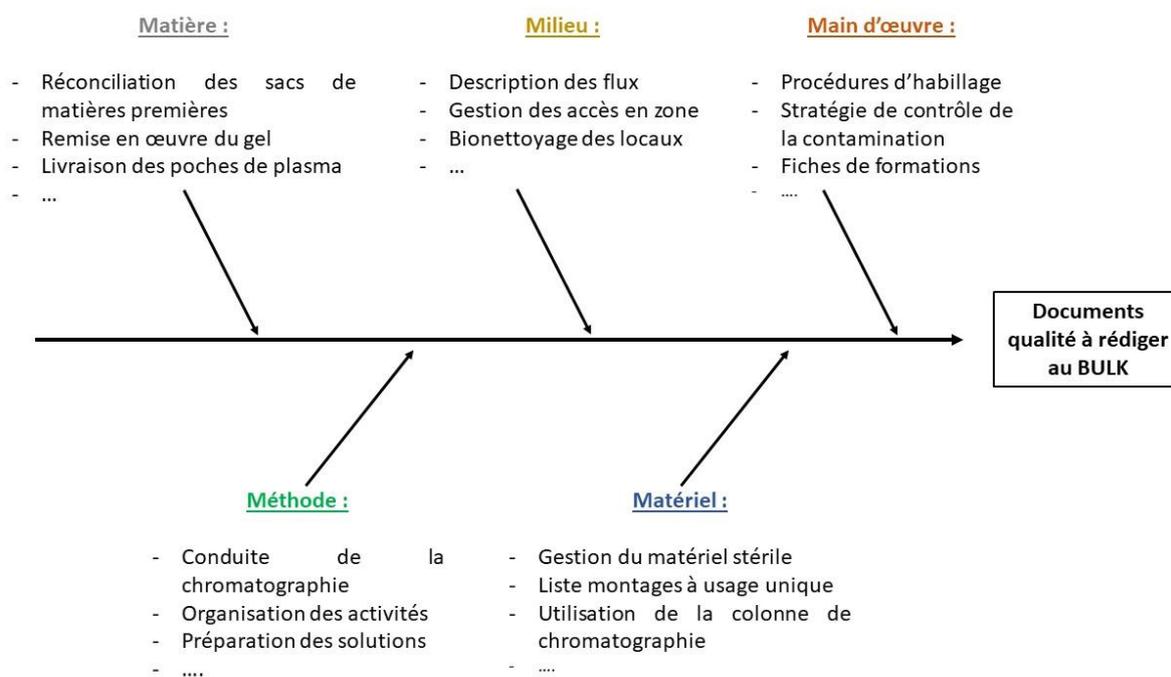


Figure 17 : Diagramme d'Ishikawa appliqué à la rédaction des procédures

Les différentes catégories se découpent comme suit :

- La catégorie « méthode » concerne les documents liés aux process et aux méthodes c'est-à-dire, les modes opératoires
- La catégorie « matière » concerne la documentation liée aux consommables et aux matières premières
- La catégorie « milieu » concerne la documentation liée à l'environnement du lieu de travail
- La catégorie « matériel » concerne la documentation liée aux équipements, aux machines et aux systèmes informatisés
- La catégorie « main d'œuvre » concerne la documentation liée aux ressources humaines et à l'habilitation du personnel (fiches de formation)

Exemple : En prenant pour exemple l'étape de **chromatographie**, l'utilisation de l'outil 5M permettrait de se demander comment réaliser l'opération en toute conformité. Pour cela, il faut :

- *Pouvoir entrer en zone : de ce fait, il faut prévoir une procédure d'entrée en zone, de comportement et d'habillement.*
- *Savoir utiliser l'équipement : il faut donc rédiger des procédures d'utilisation d'équipements : procédure d'utilisation de la colonne de chromatographie, mode opératoire du package du gel ...*
- *Être formé et habilité à l'utilisation de l'équipement : Avoir suivi et validé son parcours de formation, s'être entraîné, avoir déroulé et validé les fiches de formations pratiques. Il faut donc prévoir une formation théorique et des fiches de formations pratiques.*
- *Savoir nettoyer son environnement de travail : prévoir la rédaction de procédures de bionettoyage des locaux, un mode opératoire de nettoyage externe des équipements mais aussi prévoir des cycles de nettoyage et de régénération de l'équipement ...*

D'autres contraintes sont à prendre en compte pour le découpage du système documentaire.

Tout d'abord il faut tenir compte des contraintes temporelles : en effet, la mise en exploitation de l'usine d'Arras se fera en deux temps : tranche 1 (T1) et tranche 2 (T2). Il faut déterminer les procédures qui devront être applicables dès la tranche 1, celles qui seront communes aux deux tranches et celles applicables spécifiquement en tranche 2. La phase projet nécessite de trier les actions en fonction des priorités planning du projet et de la disponibilité des équipiers. Il faut donc déterminer rapidement les procédures applicables en tranche 1 pour anticiper la rédaction de celles-ci.

La seconde contrainte est liée aux process. Sur le site d'Arras trois process sont prévus. Ces trois process ne sont pas identiques mais comportent de nombreuses étapes communes. Dans l'idée du Lean documentaire, les quelques étapes identiques vont permettre la mise en place de documentations communes. Les procédures communes aux trois secteurs permettent d'éviter au maximum la multiplication des documents. L'idée est donc d'avoir un minimum de document à gérer, en mettant en

place une documentation commune à l'ensemble de la production et de créer des documents différents pour les spécificités de chacun. Les procédures doivent alors être accessibles dans tous les secteurs.

Exemple : Cette distinction entraîne la création d'une procédure générale d'ultrafiltration, détaillant les principes de l'ultrafiltration et des procédures spécifiques « spécificité de l'ultrafiltration sur l'atelier fibrinogène », détaillant les recettes et le montage spécifique de l'UF sur fibrinogène.

Enfin, la dernière contrainte est une contrainte technique : le découpage des procédures est pensé en fonction de l'utilisation du *Manufacturing Execution System* (MES). Le MES est le logiciel de pilotage des recettes pour les process, il intervient sur l'ensemble des étapes des trois process. Le logiciel propose l'utilisation de liens hypertextes pour appeler les procédures, elles sont ainsi consultables directement dans la GED qui reste le garant des SOP. Cette fonctionnalité ne permet pas le téléchargement des procédures, afin d'empêcher l'utilisation de SOP obsolètes.

Pour une meilleure utilisation, il est donc prévu un découpage permettant l'appel direct de la procédure (**Fig.18**) dans le MES. La subtilité de cette fonction réside dans le fait que le lien ne permet pas de renvoyer à des parties de paragraphes ou des pages précises, mais renvoie bien à la page de garde de la procédure. Il est donc important que les procédures soient suffisamment découpées pour que chaque lien renvoie à une procédure différente, ceci évitant à l'opérateur de devoir lire un trop grand nombre de pages pour trouver son information. De plus, les SOPs portent sur des activités très spécifiques, le format « one page » permet d'obtenir une SOP très synthétique et rapidement lisible.



Figure 18 : Extrait d'un des PI-text du MES présentant un lien hypertexte, renvoyant directement vers une des procédures. LE PI-text est le texte issu du processus informatique permettant le lancement de la recette du process (MES).

Dans le but d'une démarche de Lean Management, à cette étape, un outil de management des ressources peut être créé en référençant les SOPs dans un tableau Excel. Celui-ci sera amené à évoluer au fur et à mesure de l'avancement du projet.

1.2.2. Définir les ressources

Pour que la rédaction des procédures soit optimale et qu'elles répondent au principe JIDOKA du Lean documentaire, il faut déterminer les acteurs les plus adaptés. Les procédures doivent être détaillées, de qualité et être le plus fidèles possibles à la réalité.

Le site du LFB Arras étant neuf, les procédures doivent être écrites en amont des premiers essais. Il faut donc construire la documentation sans être en activité et les rédacteurs doivent avoir une bonne connaissance du process et être experts dans le domaine. L'attribution de la rédaction des procédures doit être faite selon le process, à la personne la plus à même de les écrire. Les arguments qui ont permis d'orienter mon choix sur les rédacteurs sont :

- L'équipe process à laquelle ils appartiennent : fibrinogène/albumine/immunoglobuline. Les process n'étant pas strictement identiques, certaines étapes appartiennent à l'un et non à l'autre. Il est donc plus intéressant de nommer les rédacteurs selon leur activité.
- Le parcours professionnel : certains de nos équipiers ont commencé leur carrière dans d'autres sites LFB. Ils connaissent donc les process et SMQ déjà mis en place sur les autres sites, il est plus facile pour eux de rédiger des documents en s'appuyant sur ce qui existe déjà.
- La participation aux FAT/SAT : des membres de nos équipes ont participé aux FAT. Ils connaissent donc l'équipement et ont pu recevoir des mini-formations et des conseils dispensés directement par les fournisseurs.
- Les appétences de chacun : certains sont plus à l'aise sur certains sujets, il est intéressant de privilégier ces appétences pour garantir un document de qualité.

Exemple : pour la SOP « Utilisation de la colonne de chromatographie », le rédacteur est un équipier appartenant au process fibrinogène (utilisant cette colonne), ayant commencé sa carrière sur le même process sur le site de Lille et ayant participé aux essais de qualification. Il est donc le plus à même de savoir comment fonctionne la colonne et comment l'utiliser.

1.2.3. Données chiffrées concernant les documents à rédiger

L'étude du process, la réalisation du 5M et les données préexistantes ont permis de mettre en évidence 148 documents à rédiger. Ceux-ci sont répartis sur les 3 process et sur les deux tranches projets. La majorité des documents (70%) sont des documents à rédiger pour la tranche 1. Ils concernent la mise en exploitation de l'usine : process tranche 1, utilisation des locaux et des équipements, bonnes pratiques de fabrication globales (habilitations, habillage, flux, comportement en zone) Le 5M réalisé précédemment a permis de réaliser une étude statistique rapide. Il permet de voir combien de documents doivent être rédigés par catégorie. Il en ressort que la majorité des documents à rédiger en tranche 1 concernent les documents liés à la main d'œuvre (28/105), aux méthodes (40/105) et aux équipements (24/105). Ces chiffres sont liés à l'ouverture du site :

- Les documents « main d'œuvre » concernent les formations et les SOP d'entrée en zone
- Les documents « méthodes » concernent les SOP liées au process
- Les documents « matériels » concernent les SOP liées à l'utilisation des équipements

Il est naturel de retrouver une plus grande proportion de documents dans ces catégories. Il faut pouvoir définir les procédés, savoir utiliser les équipements et habiliter les techniciens.

En tranche 2, les documents supplémentaires concernent les méthodes mais aussi le matériel. Les procédures communes environnementales ou celles liées aux habilitations sont définies dès la tranche 1 et ne sont pas différentes en tranche 2, c'est pourquoi le nombre de documents à rédiger entre les deux tranches est stable pour les catégories main d'œuvre (28/148), et milieu (5/148). Ces SOP seront juste adaptées pour être applicables aux nouveaux ateliers et non rédigées à nouveau. L'augmentation du nombre de documents à rédiger concerne donc essentiellement les deux derniers procédés. En effet, la tranche 2 voit la mise en place de deux ateliers complets, il y a donc une augmentation du nombre d'équipements. De ce fait, il faut prévoir de nouveaux documents à rédiger pour l'utilisation de ceux-ci (+15 en matériel), pour la description de ces étapes process (+21 en méthode) ainsi que pour la gestion des consommables et des matières (+4 en matière).

1.3. La conception d'un document

Le logigramme de la méthodologie de rédaction peut être trouvé en **Annexe III**.

1.3.1. Création d'une trame documentaire

Afin que le visuel et l'organisation des procédures soient homogènes sur les trois ateliers, une trame est définie en collaboration avec l'assurance qualité système (AQs). L'AQs impose pour l'ensemble du site un plan global et une structure identique (marge du document, police d'écriture...) pour les procédures de niveaux 2 et 3. Cette structure permet la codification des SOP dans le système de gestion électronique. Ce modèle ne concerne pas les niveaux 4. Le reste de ce document peut être modifié pour être adapté à chaque secteur : choix des sous-parties du plan, de la méthodologie de rédaction (tableaux, logigrammes, images).

La décision de créer une trame spécifique au BULK est motivée par la volonté de standardiser les documents, de faciliter la formation et la polyvalence des techniciens. De plus, l'homogénéité documentaire montre une cohérence et une bonne organisation, ce qui est valorisable lors des inspections. Pour les procédures du BULK, en collaboration avec toute l'équipe, nous avons décidé d'utiliser une base de tableau : à chaque étape le descriptif de l'action est associé à une illustration. Ainsi, la procédure est plus aérée et le plus fidèle possible à la réalité (**Fig.19**). L'illustration ou la photographie permet aux utilisateurs de se projeter plus facilement.

La collaboration avec l'équipe dans ce processus de création permet d'améliorer leur adhésion au projet et à la rédaction documentaire.

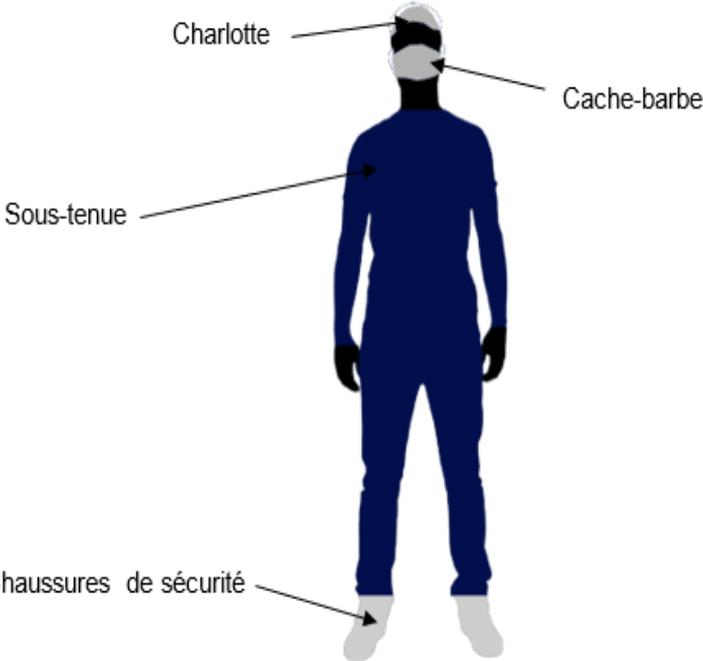
Etape	Déroulé	Illustrations
<p>L'accès aux zones de production se fait par des SAS soumis au contrôle d'accès. L'entrée dans chaque SAS doit se faire après contrôle visuel du voyant lumineux : l'entrée est autorisée quand le voyant est vert. La porte doit être refermée derrière soi.</p>		
	<p>1) Entrer dans le bâtiment en tenue de ville et accéder aux vestiaires de ville</p> <p>2) Déposer sa tenue de ville dans les casiers nominatifs et enfiler la tenue usine.</p> <p>3) Respecter les règles d'hygiène (selon la procédure Règles d'hygiène - version en vigueur)</p>	
<p>Passage zone non classée à CNC</p>	<p>Tenue identique à tous</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chaussures de sécurité - Sous-tenues - Charlotte - Cache-barbe - Lunettes 	<p style="text-align: center;">Tenue usine</p> 

Figure 19 : Extrait de la procédure d'habillage du BULK du site d'Arras, imageant la trame utilisée. Cette figure est modifiée pour des raisons de confidentialité.

Les procédures du BULK doivent donc suivre le plan suivant (**Fig.20**) :

- **Objet et périmètre** : cette section permet d'introduire le sujet et de définir le but de la procédure, son périmètre d'application et les personnes concernées par celle-ci.
- **Définition et abréviations** : cette partie contient un lexique permettant de définir les termes et les abréviations abordés dans la procédure.
- **Responsabilités** : cette section présente les rôles et responsabilités : qui est responsable du document et doit s'assurer de son application.
- **Procédures associées** : cette partie présente la liste des procédures liées au document, potentiellement impactées. Cet encart permet de connaître rapidement les procédures à modifier en cas de changement apporté au document. Il permet également aux techniciens de retrouver facilement les documents sources et de croiser les informations.
- **Procédure** : cette partie est le cœur de la procédure. Dans ce paragraphe le rédacteur décrit « qui fait quoi et comment » ainsi que les flux, la méthodologie et l'organisation. Quelques règles de bonnes pratiques de rédaction ont été mises en place et qui doivent être suivies :
 - La procédure doit être la plus juste possible. Elle ne doit pas utiliser des termes vagues : « environ », « à peu près »
 - Lorsqu'un document fait référence à un autre document : il ne doit pas être indiqué le numéro de version en cours mais écrire « Selon la version en vigueur ».
 - Il faut utiliser la fonction des personnes et non leurs noms.
- **Historique des révisions** : cette section présente un recensement de l'ensemble des révisions opérées sur la procédure depuis la version actuelle. Conformément aux BPF, ces révisions sont accompagnées d'une justification. « La révision, le remplacement [...] doivent être maîtrisés avec la conservation de l'historique des révisions » (86)
- **Annexes** : ce paragraphe permet l'ajout de schéma complémentaire ou de liste pouvant aider à la compréhension de la procédure mais n'intervenant pas en tant que tel dans l'activité.
- **Consignes de sécurité** : cette section présente les règles de sécurité, les points de vigilance et le comportement à adopter tout au long de l'activité décrite. Elle précise également les équipements de protection individuels (EPI) à utiliser pour cette activité.

Titre du document : XXX (si possible : titre simple avec verbe à l'infinitif, exemple : Gérer la documentation)

1.	OBJET ET PERIMETRE	3
2.	DEFINITIONS ET ABREVIATIONS	3
2.1.	DEFINITIONS	3
2.2.	ABREVIATIONS.....	3
3.	RESPONSABILITES	3
4.	PROCEDURES ASSOCIEES	3
5.	LOGIGRAMME OU PROCEDURE	4
6.	INSTRUCTIONS PARTICULIERES	4
7.	HISTORIQUE DES REVISIONS	5
8.	ANNEXES	5
9.	CONSIGNES DE SECURITE	5
10.	RECOMMANDATIONS.....	5

Figure 20 : Plan imposé pour les procédures du site d'Arras

1.3.2. Rédaction documentaire

Les équipiers rédigent avec rigueur leurs procédures en suivant la trame préalablement établie. Comme évoqué précédemment, ils ont à leur disposition de nombreux outils pour rédiger leurs documents. Ils peuvent s'appuyer sur les documentations fournisseurs, sur les descriptifs fonctionnels des process mais surtout sur les procédures existantes déjà sur les autres sites. Utiliser les procédures des autres sites permet aussi d'adopter le style d'écriture et le lexique propre au LFB, et ainsi inscrire les procédures d'Arras dans le SMQ global.

Les procédures doivent détailler l'ensemble de l'activité. L'idée est d'obtenir des procédures reproductibles et fiable. Pour ce faire, les étapes sont découpées au maximum et décrivent le plus fidèlement possible la réalité. Pour être le plus proche de la réalité du terrain, il faut visualiser au mieux les étapes de réalisation : l'ajout d'illustrations ou de photographies est donc un point essentiel. La décision concernant les procédures du BULK est donc d'avoir un document très aéré. L'idéal est de :

- Rédiger les activités sous forme de liste : avec utilisation de puces, de phrases courtes et synthétiques
- Associer des illustrations ou des photographies prises directement sur les équipements

Le point de difficulté majeur pour la rédaction concerne l’instant où le document est écrit. En effet, sa rédaction commence à un moment de la vie de l’usine où les équipements ne sont pas reçus et où les méthodes ne sont pas clairement définies. Il faut donc adapter le document au mieux pour pouvoir commencer les phases de test. Les procédures sont rédigées avec les informations disponibles. Les illustrations proviennent soit de documents fournisseurs, soit d’illustrations ou de procédures d’autres sites. Dans l’hypothèse où une illustration manque, la case est simplement barrée pour cette version ou complétée des informations « A ajouter » (**Fig.21**).

Etape	Description	Illustrations
Récupérer la tenue	<ul style="list-style-type: none"> - Récupérer sa tenue dans la zone dédiée. - Suivre le flux pour rejoindre les vestiaires selon la procédure « description des flux » - version en vigueur <div style="border: 1px solid red; padding: 2px; width: fit-content; margin-top: 10px;"> Approfondir pendant les ER </div>	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center; color: red;"> Extrait du plan de l’usine avec flux </div>
Habillage	<ul style="list-style-type: none"> - Enfiler la tenue sans qu’elle ne touche le sol 	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center; color: red;"> Photos habillage </div>
Lavage des mains	<ul style="list-style-type: none"> - Se laver les mains et les désinfecter selon la procédure de lavage de main. 	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center; color: red;"> Procédure lavage de main – Photos </div>
Vérification	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifier que la tenue est mise correctement 	<div style="border: 1px solid red; padding: 10px; text-align: center; color: red;"> Photo à ajouter pendant les ER, lors des premiers habillages </div>

Figure 21 : Extrait du tableau issu de la procédure d’habillage avec la mise en évidence des modifications à apporter pendant les ER (modifié pour des raisons de confidentialité).

Les procédures doivent être validées et ajoutées dans le logiciel de gestion documentaire pour les ER. Cependant, ces procédures ne seront pas considérées comme abouties à ce stade : elles seront améliorées et modifiées tout au long des essais afin de fournir une version définitive pour les validations process qui sont des phases de qualification GMP. Les essais vont permettre de mettre en évidence les éclaircissements à apporter et de réaliser un reportage photographique pour améliorer la partie illustration. Les photographies prises pendant les essais seront plus fidèles à la réalité de l’exploitation que des schémas explicatifs et rendront la procédure plus compréhensible pour les nouveaux collaborateurs.

1.3.3. Le cycle de relecture

Une fois rédigées, les procédures suivent un cycle de relecture (**Fig.22**). La procédure est d'abord envoyée en revue interne au sein de l'équipe production pour que chaque équipier puisse commenter et vérifier l'exactitude des propos. Après la relecture interne, la procédure est envoyée en revue à l'assurance qualité opérationnelle. Celle-ci relit, appose ses commentaires au vu de son expertise qualité et renvoie la procédure. Le rédacteur doit s'assurer que chaque commentaire est pris en compte et résolu avant que la procédure ne poursuive son avancement. La toute dernière revue sera faite en dernière étape par le service de gestion documentaire pour s'assurer que la forme du document correspond bien au formalisme décrit pour l'ajout dans la GED.

Le rôle du pilote de la mise en place documentaire à ce stade est de revoir la forme du document mais aussi le fond au besoin.

Une fois la procédure retravaillée, elle est envoyée au service de formation (le Développement des Métiers Industriels – DMI) pour validation.

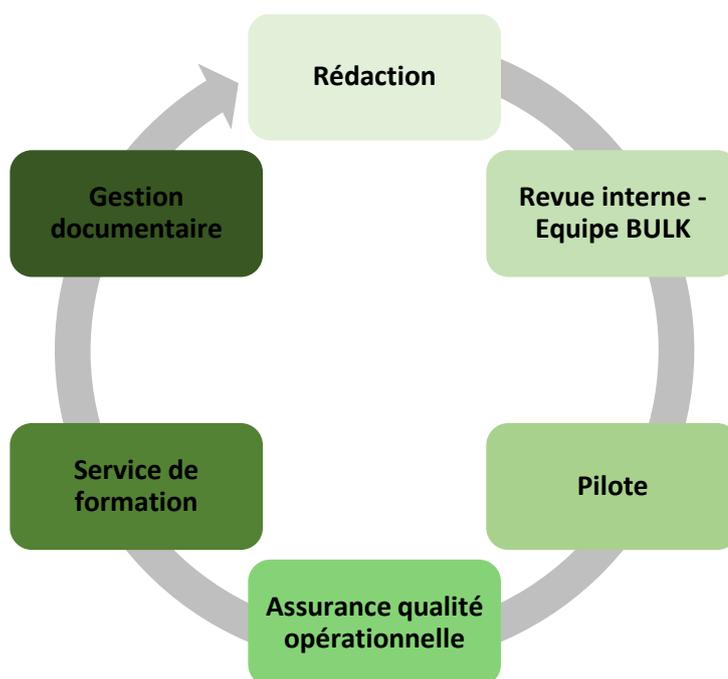


Figure 22 : Cycle de relecture des documents qualité sur le site du LFB Arras.

1.3.4. *Interaction avec le service de formation*

Le DMI doit s'assurer que les formations dispensées par les autres sites peuvent être adaptées à Arras ou, que des nouvelles formations soient bien créées en adéquation avec les besoins du site.

La formation s'appuie sur les procédures : elle doit être fidèle et fournir les mêmes informations. L'envoi de la procédure au DMI permet, soit :

- De s'assurer que les informations concordent entre les deux services (production et formation) en cas de création d'une nouvelle formation
- D'évaluer l'impact de la procédure sur la formation, si elle existe déjà, et ainsi l'adapter et la modifier pour la mettre à jour si besoin

Toutes sortes de modifications peuvent avoir lieu sur les procédures et notamment à cause d'une modification procédée. Si le DMI ne possède pas l'information qu'un changement a eu lieu, elle risque de continuer à dispenser des formations contenant des données obsolètes et ainsi nuire à la formation des collaborateurs.

Les procédures interviennent dans le processus de formation (aussi bien théorique que pratique) et peuvent avoir un impact négatif au niveau réglementaire. Cet impact est évalué via un formulaire (fourni par le DMI) qui est demandé par le service de gestion documentaire pour l'ajout dans le logiciel. Ce formulaire d'impact demande les informations propres à la procédure : son numéro d'encodage, son nom et si le document est créé, modifié ou supprimé ainsi que les numéros de dossier du changement s'il existe. Le formulaire permet également d'évaluer si la modification de la procédure a un impact sur le module de formation théorique dispensé, sur la formation pratique ou sur le parcours de formation. Enfin, le formulaire demande le délai d'application et le DMI évalue si une nouvelle dispense de formation est nécessaire pour les personnes déjà habilitées.

1.3.5. Formulaires de demande de création de document

L'ajout de procédure dans le système électronique se fait sous la direction de la gestion documentaire (membre de l'AQs). Le service de gestion documentaire étant le dernier interlocuteur en terme documentaire. Il vérifie la forme du document pour s'assurer de la compatibilité avec le logiciel, les connexions avec les autres niveaux documentaires et gère le circuit d'approbation.

Plusieurs formulaires de demande doivent être présentés avec la procédure :

- Le formulaire de création de document : Il retrace l'activité du document, qui l'a rédigé, à quel document de niveau supérieur est-il rattaché, quels ont été les relecteurs, quels sont les référentiels applicables (GMP, BPF) et quels sont les approbateurs et vérificateurs (et donc les signataires)
- Le formulaire de destinataire : Il permet la création de la liste de diffusion, pour prévoir quels seront les collaborateurs qui devront en prendre connaissance
- Le formulaire d'évaluation d'impact du DMI

1.3.6. Système de gestion documentaire en ligne

La procédure est ajoutée dans le système de Gestion Electronique Documentaire (GED), le logiciel du LFB s'appelle « *e-Document Management System* » (eDMS) (**Fig.23**).

Les accès au logiciel eDMS sont activés à la suite d'une formation en e-learning accessible sur l'intranet de l'entreprise. Chaque manager a la charge d'informer ses nouveaux collaborateurs pour qu'ils se forment. Le logiciel est interne à l'entreprise et tout le monde n'a pas les mêmes propriétés d'accès. Les procédures ne doivent pas être diffusées à l'extérieur du site, les accès sont donc contrôlés.



Figure 23 : Page d'accueil du logiciel eDMS.

La diffusion de la procédure dans l'eDMS se fait en plusieurs étapes, tout d'abord l'approbateur désigné dans le document de création doit en prendre connaissance et la signer électroniquement. Ensuite, elle est transmise au vérificateur qui en prend connaissance et la signe à son tour. L'approbateur désigné pour le BULK est la responsable d'unité de production. Le vérificateur est l'assureur qualité ayant revu la procédure.

Une fois validée par ces deux interlocuteurs dans le système, la procédure est diffusée à une liste d'utilisateurs qui devront en prendre connaissance et la signer. La liste de diffusion concerne tous les utilisateurs qui seront susceptibles d'être impactés par cette procédure : techniciens, responsables, managers.

1.3.7. Vérification de l'applicabilité

Les documents seront testés pendant les ER en déroulant action par action. L'objectif est de s'assurer que la procédure est réalisable, compréhensible et fiable. Pour ce faire, il est recommandé de charger une personne non familière avec le procédé de tester la procédure.

Cette étape est essentielle à la mise en place d'une bonne documentation. Elle permet de modifier le document en fonction des failles détectées, des parties non compréhensibles, des manquements et ainsi de décrire le plus fidèlement possible la réalité. Il est important de rappeler que la documentation est bâtie en grande partie sur des notions théoriques, il faut donc vérifier qu'elle soit réaliste. De plus, à cette étape, les photographies seront prises pour agrémenter la procédure avec des illustrations collant avec la réalité du terrain.

1.4. Mise en place d'indicateurs de performance

La création d'indicateurs de suivi est essentielle à la mise en place du système documentaire. Ils permettent de s'assurer de la bonne continuité du cycle de vie des documents et de connaître exactement les statuts et les avancées de chacun. Ces indicateurs sont des outils d'aide pour soulever les points bloquants et résoudre les conflits plus rapidement.

La connaissance des points bloquants est d'autant plus importante en phase projet ; chaque retard peut avoir un impact sur les phases suivantes. Il faut respecter scrupuleusement les plannings. Un point bloquant risque de retarder de plusieurs

semaines la mise en exploitation. Il est donc nécessaire de résoudre les conflits dès qu'ils apparaissent.

Le premier outil mis en place est un tableau Excel partagé (tous les équipiers peuvent interagir avec ce fichier). Ce tableau est divisé en plusieurs colonnes renseignant respectivement (**Fig.24**) :

- Le secteur concerné par l'activité
- Le rédacteur du document
- Le niveau du document
- Le numéro d'encodage des documents similaires existant éventuellement sur les autres sites
- Le numéro d'encodage qui sera attribué à Arras
- Le nom du document
- La tranche à laquelle ce document est destiné
- Les dates de rendu. Pour une meilleure gestion du projet, trois dates sont définies
 - La date à laquelle la procédure doit être validée, encodée dans le logiciel et applicable
 - La date à laquelle la procédure doit être envoyée au service de gestion documentaire pour qu'elle puisse traiter la demande. Celle-ci doit être antérieure à la précédente d'au moins 6 semaines
 - La date à laquelle les rédacteurs doivent avoir fini la rédaction et la soumettre en revue. Celle-ci est antérieure d'une durée de 8 semaines afin qu'elle puisse être envoyée à la gestion documentaire dans les délais impartis
- Le statut du document. Il permet de savoir rapidement si la procédure est : non initiée, en cours de rédaction, en revue interne, en revue à l'AQ, envoyée à la gestion documentaire pour encodage dans le système, en circuit d'approbation ou validée et en circuit
- Une colonne est réservée à l'état d'avancement. Un pourcentage est appliqué selon le statut de la procédure :
 - Initiée = 10%
 - En revue interne = 60%
 - En revue AQ = 70%
 - Validation = 80%
 - Draft envoyé = 90%

- Créée dans le système de gestion documentaire et en circuit = 100%
- Enfin, une colonne est prévue pour d'éventuels commentaires. Elle permet de faciliter l'échange entre les rédacteurs et le pilotage

Secteur	Acteur	Niveau	N° existant (Lille/ULis)	N° Arras	Nom	Tranche	Dead-line Publication	Dead-line Aqs	Dead-line équipiers	Statut	Avancement	Commentaires
Commun	Arras	3	06595	13221	Mise en œuvre du Bionettoyage des locaux contrôlés et CNC	1	16/09/2022	01/08/2022	01/06/2022	En circuit	100%	

Figure 24 : Extrait d'une ligne du tableau Excel de suivi avec les différentes colonnes.

Pour faciliter l'utilisation de l'outil à chacun, plusieurs formules sont appliquées :

- Sur chaque colonne, un filtre est ajouté pour trier facilement et accéder à l'information rapidement.
- Une formule attribuant une couleur à chaque pourcentage permet l'identification visuelle rapide de l'état d'avancement : la gamme de couleur allant du rouge (non initiée) au vert (dans la GED).

De plus, ce fichier étant un outil mis à la disposition de chacun, chaque équipier possède son propre espace et son tableau. Une page commune supplémentaire permet de faire la synthèse de toutes les données individuelles. Cette page est gérée par le pilot.

Ce tableau permet le suivi via des indicateurs d'avancement. Plusieurs indicateurs sont mis en place, que ce soient des indicateurs globaux ou des indicateurs personnalisés à chaque rédacteur. La création d'indicateurs de suivi sous forme de graphiques permet de suivre avec précision l'avancement, en donnant une très bonne indication visuelle directe de la progression. L'application de formules Excel permet de faire évoluer automatiquement les indicateurs en fonction des modifications apportées au tableau précédent.

Les indicateurs mis en place sur le BULK sont les suivants :

- Indicateurs permettant de différencier les procédures tranche 1 et tranche 2 pour connaître la charge de travail à produire pour chacune de ces tranches
- Indicateurs d'avancement permettant de connaître le nombre de procédures dans chaque statut selon leur degré d'avancement (**Fig.25**).

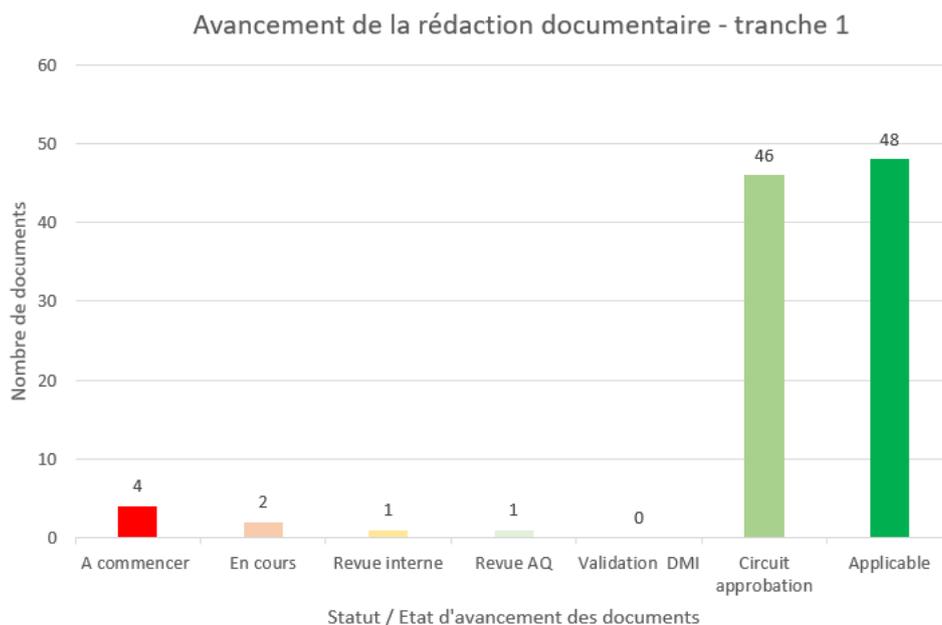


Figure 25 : Indicateurs d'avancement permettant de connaître le nombre de procédures dans chaque statut.

Ce graphique montre que : 48 procédures sont applicables, 4 sont encore à initier, 4 sont en cours de rédaction et de relecture, et enfin 46 sont en circuit d'approbation.

- Indicateurs d'avancements prenant en compte les données de limite de rendu, de statut et nombre de procédures dans chaque catégorie pour mettre en évidence un éventuel retard
- Indicateur permettant de voir l'évolution du nombre de procédures rédigées durant l'année (**Fig.26**).

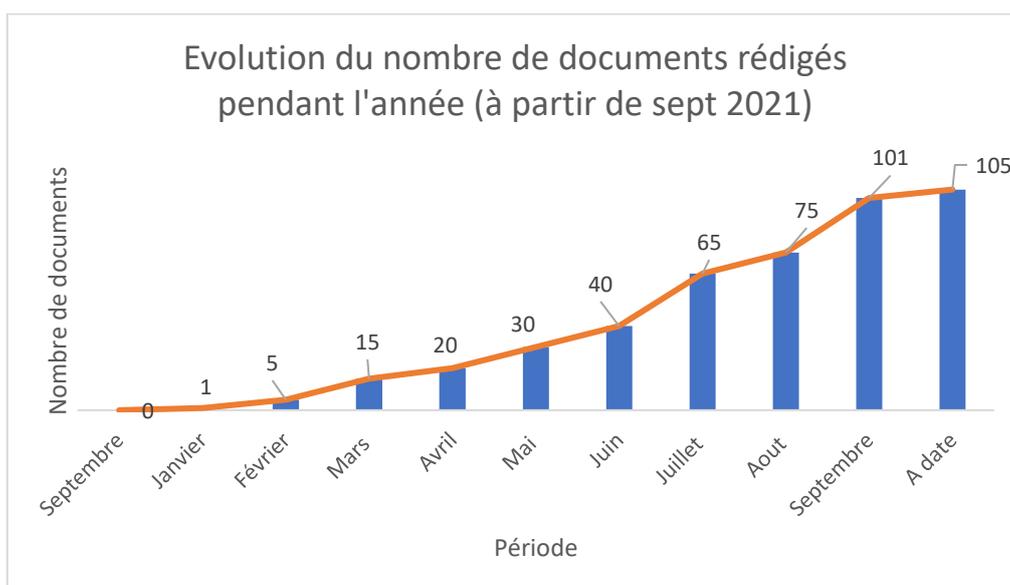


Figure 26 : Evolution du nombre de documents rédigées depuis l'année 2021

Ce dernier graphique met en évidence l'augmentation de la charge de travail tout au long de l'année. Il démontre l'intérêt d'une bonne mise en place, d'une bonne gestion de projet et d'un bon suivi. Les premiers mois sont une période charnière pour ce projet. En effet, il n'y a pas eu de rédaction entamée sur la période septembre 2021-février 2022. Cette période était destinée à la définition des besoins, du plan d'action et de la mise en place des outils de gestion de projet. Au fur et à mesure de l'avancement du chantier, la rédaction des documents s'est accélérée pour pouvoir tenir les délais impartis. L'objectif étant d'obtenir 100% de procédures applicables pour les ER.

Une page de relevé d'information décision action (RIDA) a également été créée pour améliorer la communication entre les équipes. C'est un outil de gestion de projet permettant la synthèse des informations transmises lors des réunions, d'échanger plus rapidement sur les points de blocage rencontrés et sur les axes d'amélioration à apporter. La création de routine avec les différents acteurs a permis le suivi des avancements individuels. Les équipiers sont totalement autonomes sur leurs projets. Ils ont la responsabilité de mettre à jour le tableau selon leur avancement. La routine est utile au management des équipes et au pilotage globale du projet, elle permet de soulever les problèmes et de proposer un plan d'action pour leur résolution.

Ces indicateurs de suivi sont ensuite utilisés pour diffusion en réunion d'équipe afin d'animer mais aussi de diffuser l'état d'avancement auprès des autres services (formation, assurance qualité) et auprès de la direction. Les procédures sont un prérequis qualité nécessaire à l'ouverture du site, il est nécessaire de tracer leurs mises en place et de justifier de leurs avancements.

1.5. Mise en place d'outils de management visuel

L'organisation du travail et la gestion du projet sont facilitées par l'utilisation d'outils visuels de management issus du Lean Management. Ils s'appuient sur la perception visuelle des informations.

Tout d'abord, la création de fichiers de rangement dans le fichier de partage de l'équipe permet l'organisation correcte du travail, facilite l'échange avec tous les membres du service. Les documents sont déplacés dans les différents fichiers en fonction de leur avancement dans le cycle de vie : en rédaction, revue interne, revue AQ. Le classement définitif du document se fait lors de l'ajout de celui-ci en circuit

d'approbation. Les documents sont alors classés selon les ateliers auxquels ils appartiennent et selon l'activité décrite.

Ensuite, l'impression d'un paperboard géant (A0) (**Fig.27**) affiché dans le bureau sous format de tableau divisé en plusieurs colonnes. Chacune de ces colonnes correspondant à un statut d'avancement.

Tranche 1						
A commencer	Rédaction	Revue	Revue AQ	DMI	Draft	GED

Figure 27 : Trame du paperboard, outil de management visuel. Ce paperboard est utilisé pour le suivi de la mise en place documentaire.

Sur celui-ci sont disposés des post-it avec le nom des procédures. Deux couleurs de post-it différentes sont utilisées : **rose** pour les plus urgentes (correspondant aux premiers essais tranche 1, process immunoglobulines et albumine), **jaune** pour les moins urgentes (correspondant aux essais suivants tranche 1, process fibrinogène), les post-it correspondant à la tranche 2 seront rajoutés ultérieurement (**Fig. 28**). Le degré d'urgence est calculé selon le planning projet. Les ER immunoglobulines / albumine commençant avant ceux de fibrinogène, il faut prioriser la sortie de ces procédures.

Les post-it sont déplacés par les équipiers au fur et à mesure de l'avancement dans la rédaction. Ils sont autonomes jusqu'à l'étape de revue par l'AQ. Les étapes suivantes étant sous la responsabilité du pilote de la mise en place documentaire, c'est à lui de garantir la mise à jour du paperboard depuis cette case jusqu'à la colonne « mise en application ».

Le choix des matériaux utilisé s'est fait sur la base de ce qui est autorisé en zone à atmosphère contrôlée (ZAC). En effet, le paperboard se situe dans les bureaux, localisés en ZAC. A date, les locaux sont en mise à gris. Il est donc essentiel de respecter les règles de ZAC pour maintenir un taux de propreté suffisamment haut pour pouvoir initier les futures mises à blanc. Le papier est actuellement toléré mais d'autres outils, tel que le tableau effaçable, ne l'est plus.

2. Création des arbres documentaires

2.1. Les arbres documentaires : un outil visuel d'intérêt

Les arbres documentaires sont des outils visuels permettant d'identifier rapidement le niveau documentaire, le périmètre d'application d'une procédure et l'interconnexion des procédures entre elles. La création d'arbre documentaire est un standard documentaire du LFB.

Les procédures sont triées, et réparties en plusieurs étages selon le niveau documentaire auquel elles appartiennent. Elles sont ensuite rattachées par des connecteurs à leurs niveaux supérieurs et inférieurs.

Cet outil est également une base de données à laquelle chaque membre de l'entreprise ou inspecteur peut accéder afin de connaître les SOP applicables au site. Chaque SOP est listée avec son numéro d'encodage, elles sont ainsi identifiables instantanément. Cet outil admet un autre avantage. En cas de modification d'une procédure, il devient facile de voir quels autres documents peuvent être impactés et doivent être modifiés à leur tour.

En arrivant sur le site d'Arras en septembre 2021, aucun arbre n'existait pour le secteur de la production, il a donc fallu les construire. Les premières versions ont pu voir le jour à partir d'une page blanche, par regroupement d'informations en utilisant tous les outils à disposition : les arbres documentaires des autres sites, la liste définies des SOP applicables sur le site d'Arras, les informations process, les flux process (ou PFD – Process Flow Diagram), les formations

Ces arbres sont voués à évoluer tout au long du parcours de création du système documentaire.

2.2. Création de la matrice d'un arbre documentaire

Les arbres sont créés via le logiciel Visio qui facilite la création de logigramme. Visio est un logiciel de synoptiques proposé par Microsoft pour Windows, il permet la création de diagrammes, d'organigrammes ou de plan techniques. C'est un outil indispensable dans la gestion de projet, il permet notamment sur le chantier d'Arras de créer : les flux process, les logigrammes de décision, les figures pour les procédures, les vues pour le logiciel de pilotage de la production mais aussi de créer les arbres documentaires.

Une trame propre au LFB existe sur laquelle les 3 niveaux documentaires (Niveau 2, 3, 4) sont facilement identifiables. Voir la répartition selon le schéma ci-dessous (**Fig.29**).



Figure 29 : Trame des arbres documentaires au LFB.

Le niveau 1 étant le manuel qualité, il n'est pas représenté sur les arbres documentaires du LFB. Tous les documents de niveau 2 sont rattachés à celui-ci, il n'est donc pas nécessaire de le mettre en évidence.

Les numéros et les noms des procédures sont ajoutés sur cette trame dans des formes rectangulaires et les connexions se font par des connecteurs droits.

Plusieurs règles régissent les arbres documentaires :

- Une procédure est toujours rattachée à une autre procédure de niveau supérieur
- Une procédure ne peut pas être rattachée à deux procédures différentes de niveau supérieur (**Fig.30**)

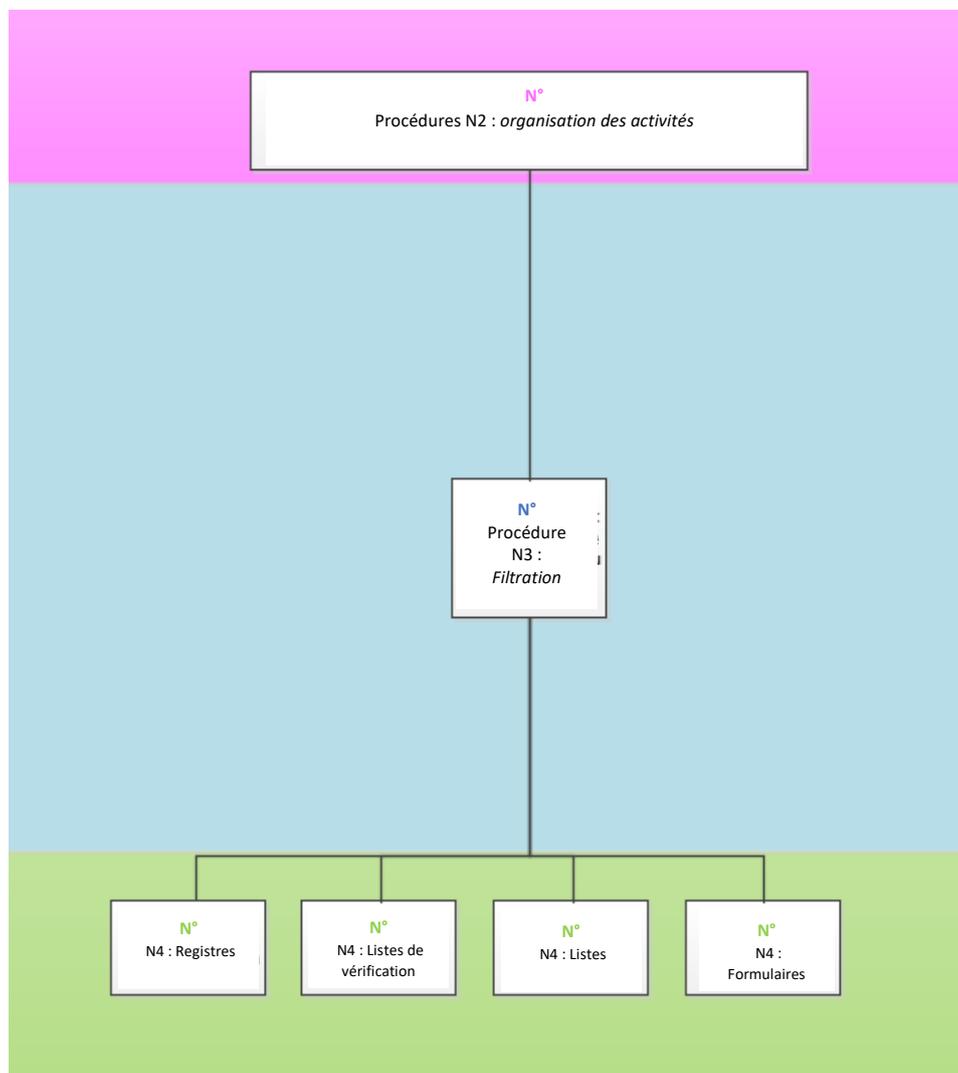


Figure 30 : Exemple d'un arbre documentaire pouvant être trouvé au LFB

2.3. Réalisation de l'arbre documentaire

Pour commencer la création des arbres il faut utiliser la liste des SOP applicables au BULK, préalablement définie. La méthode employée pour plus de fluidité dans la lecture des arbres du service est de mettre en place un découpage assez fin de ces arbres.

L'objectif est de regrouper les procédures en catégories selon leur périmètre d'application. Nous pouvons ainsi retrouver un arbre documentaire pour les procédures communes aux trois process de la production et un arbre spécifique à chaque atelier (centrale de pesée, albumine, fibrinogène et immunoglobulines). Une classification supplémentaire est appliquée selon les activités qu'elles décrivent : documents de formation, SOP liées aux systèmes informatisés, liées aux équipements ou au process ou SOP de nettoyage...

Une des options du logiciel est la création d'onglets. Sur un même fichier plusieurs feuillets peuvent être créés permettant une subdivision plus claire des arbres en séparant les différentes catégories. La subdivision permet d'améliorer la recherche des SOP : en connaissant le sujet et le périmètre d'action, il devient facile de la retrouver dans les arbres, de connaître son numéro d'encodage et de distinguer les procédures connectées à celle-ci.

2.4. Approbation et application de l'arbre documentaire

Ces arbres sont ensuite validés par l'assurance qualité opérationnelle (AQop) et par l'assurance qualité système (AQs). L'AQop vérifie et atteste de la conformité des arbres, en accord avec la réglementation en vigueur. L'AQs, et plus particulièrement la gestion documentaire, formalise le document et l'intègre dans le flux documentaire. Ils sont ensuite disponibles directement depuis l'intranet de l'entreprise et tous les collaborateurs peuvent les consulter.

3. Mise en place du processus de formation

3.1. Place de la formation dans le système qualité

La mise en place d'un processus de formation est un requis réglementaire. Il faut pouvoir présenter et justifier la stratégie en cas d'inspection. D'après les BPF, « Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent. Il convient d'assurer leur formation initiale et continue », de plus il faut « s'assurer qu'elle soit adaptée au besoin » (87)

La formation du personnel est indispensable au système qualité et celle-ci doit être adaptée au besoin et appropriée aux tâches attribuées. Le personnel doit être habilité afin d'entrer en zone et de participer à la production.

Pour pouvoir dispenser une formation, il faut proposer : une stratégie de formation, un parcours, un module de formation et des documents d'enregistrements.

La stratégie de formation a pour objectif de permettre

- Au personnel d'acquérir des connaissances et des compétences nécessaires à l'exercice de leurs fonctions : rédaction de documents et habilitation à la conduite de procédé, à l'utilisation des nouvelles installations et des nouveaux équipements.
- Former suffisamment de personnel pour la mise en exploitation et pour les activités de routine.
- Créer les parcours de formation de l'ensemble du personnel.

La formation permet d'habiliter et de s'assurer que le personnel est qualifié pour réaliser les tâches attribuées, cette activité doit donc être documentée. Le parcours de formation est étroitement lié au système documentaire. Les formations théoriques doivent être définies et documentées par des procédures et les formations pratiques doivent être complétées par des documents de traçabilité de validation d'activités. La mise en place du système documentaire comprend donc les procédures, les check-lists de formations, mais aussi la création du parcours de formation.

La formation est spécifique à la fabrication, aux contrôles et à la traçabilité du produit. Elle est réalisée et supervisée en interne par du personnel qualifié, ayant déjà reçu une formation initiale et une formation complémentaire, nécessaire à la supervision.

Les modules de formation sont rédigés en interne, associés à des procédures, validés et toutes leurs données sont tracées.

Le parcours de formation doit être défini pour l'étape de qualification opérationnelle. L'objectif est de le dérouler à cette étape afin de pouvoir habilitier les techniciens pour l'étape suivante de qualification de performance. L'habilitation est prononcée par le manager, l'encadrant, le représentant assurance qualité et le service de formation.

3.2. La stratégie de formation sur le site du LFB Arras

3.2.1. *Les habilitations initiales*

Le process d'habilitation initial du personnel s'appuie sur une stratégie en deux temps. Une formation de base, **théorique**, est dispensée par le service de formation. Puis une formation **pratique** est dispensée sur le terrain, sous forme de tutorat. Cette formation pratique n'est possible que sous condition de validation de la formation théorique.

Le parcours de formation est standard selon le profil du nouvel arrivant : technicien de production, manager de proximité, responsable support amélioration ou responsable d'équipe. A l'intégration, le manager complète le parcours de formation que suivra le nouvel arrivant et il organise la dispensation des formations.

La formation théorique se déroule en moyenne sur une demi-journée. Elle est dispensée par un membre du DMI et est soumise à une évaluation en fin de session. La validation de la formation théorique et la possibilité de démarrer la formation pratique sont soumises à la condition de réussite de cette évaluation. L'évaluation est réalisée par réponses QCM via un boîtier électronique, les résultats sont ainsi disponibles dès la fin de l'épreuve. Un certain pourcentage de bonnes réponses est attendu pour la réussite de la formation. Le pourcentage de réussite attendu est dépendant du profil de la personne : un pourcentage plus élevé est attendu pour les managers.

La formation pratique se déroule sur le terrain, un tuteur préalablement formé et habilité au tutorat encadre le formé. Il lui présente les activités et les bons gestes à avoir et ce pendant plusieurs mois. Pendant cette période, le tutoré peut manipuler, sous réserve d'un contre-visa obligatoire du tuteur attestant que toutes les étapes ont été suivies et respectées. Une Fiche de Formation et de Validation des Pratiques (FFVP) est ensuite déroulée. Elle permet au tuteur d'attester que l'ensemble des

prérequis nécessaires à l'habilitation finale du tutoré sont acquis. Une fois validé, celui-ci pourra intervenir seul. Les managers de proximité (c'est-à-dire les chefs d'équipe) sont soumis aux mêmes règles que les techniciens mais se voient attribuer des formations managériales supplémentaires pour apprendre à encadrer une équipe. En ce qui concerne les responsables d'équipe, le parcours pratique est allégé. En effet, ils ne sont pas destinés à manipuler les équipements et à l'intervention direct sur le produit.

Les formations pratiques se déroulent sur une longue période. Elles requierent de nombreux entrainements pour habilitier le personnel. De plus, la durée de cette période est personne dépendante. Certains ont besoin de plus d'entrainement et donc d'une période d'habilitation plus longue que d'autres.

3.2.2. La réhabilitation périodique

Sur certaines étapes critiques une réhabilitation périodique est nécessaire pour confirmer le maintien de l'habilitation du technicien. La période de validité de l'habilitation et la récurrence de la réhabilitation sont définies par une analyse de risque. Cette analyse calcule le risque encouru en fonction de la criticité pour le produit. Cette réhabilitation se fait par évaluation pratique, par un tutorat via les FFVP. Elle ne nécessite pas de repasser par les étapes d'entrainements.

La réhabilitation est aussi nécessaire en cas d'arrêt de travail prolongé. Au-delà de 3 mois d'arrêt, l'opérateur perd son habilitation. Il doit alors suivre un nouveau cycle d'habilitation. Celui-ci est identique au cycle initial avec formation théorique et pratique.

3.2.3. Les primo-habilitations liées à l'ouverture d'un site

A Arras, le site n'est pas encore en exploitation. Les premières manipulations commencent à avoir lieu (début des essais) mais ne sont pas fidèles à la réalité de la routine. Les essais se font en statique sur des équipements, individuellement, sans communication entre tous les équipements. L'habilitation initiale nécessite une formation pratique par un tuteur expérimenté. Cependant, la problématique à ce jour est l'absence à la fois d'activité de routine mais aussi de tuteur. Or, il est nécessaire d'habilitier tous les techniciens en fonction de leurs process et de leurs activités pour

l'étape des qualifications de performance. Il faut donc désigner des primo-formés dans chaque atelier.

Le primo-formé correspond au premier opérateur habilité au process, qui deviendra le primo-tuteur. Celui-ci aura la charge de la formation pratique de ses co-équipiers.

Le processus de formation pratique se fera dès les FAT jusqu'à la mise en exploitation, par la valorisation des essais qu'il réalisera, des formations déjà reçues et par les procédures qu'il aura rédigées. La documentation est une fois de plus fondamentale à cette étape, elle permettra la justification et la bonne traçabilité de la formation.

La primo-habilitation du primo-formé est complexe. Elle peut être dispensée de plusieurs manières :

- En interne par le DMI ;
- Par le fournisseur via une prestation tracée et validée ;
- Par un organisme extérieur. Celle-ci permet d'améliorer les connaissances techniques et l'expertise métier des techniciens sur une activité non maîtrisée en interne.

Exemple :

- Les formations interne à Arras : Concernent les formations dispensées par le DMI : Entrée en ZAC, principe d'une chromatographie...
- Les formations fournisseurs : Concernent les formations liées aux équipements : utilisation de la cabine de décongélation...
- Les formations réalisées par un organisme extérieur : Concernent les formations nécessitant une expertise non disponible sur site : Travail en hauteur ou en espace confiné, CACES ou partenariat avec les IMT...

La subtilité du site d'Arras est de différencier les profils de collaborateurs (**Fig.31**) :

- Soit le collaborateur est déjà membre du LFB : il peut être présent depuis la phase projet du site et avoir participé aux essais de qualification (et donc antérieur à la mise en exploitation). Mais il peut également provenir d'un transfert interne depuis d'autres sites du LFB.
- Soit c'est un nouveau collaborateur : provenant d'autres entreprises.

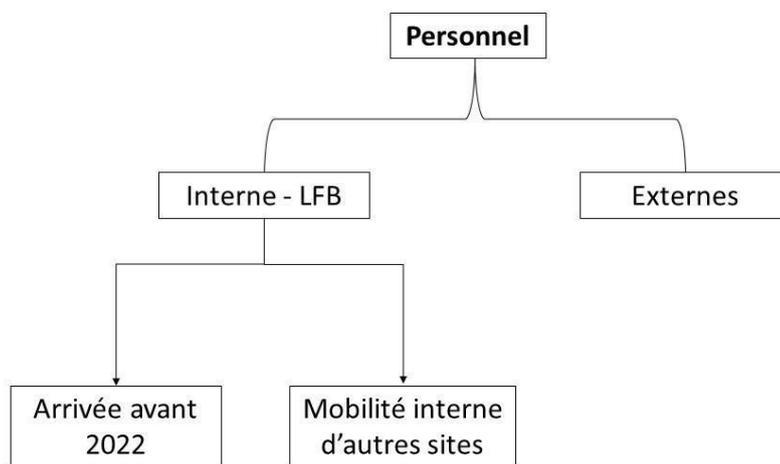


Figure 31 : Schéma récapitulant les différents profils des nouveaux arrivants sur le site du LFB Arras.

Dès lors, la primo-habilitation sera réalisée différemment selon le profil du primo-formé. (**Tableau 7**).

Pour le personnel LFB : La stratégie est d'identifier les activités réalisées, les formations déjà suivies et valoriser les compétences déjà acquises. Il faut prévoir la mise en place de formations complémentaires pour les nouveaux équipements et pour les nouvelles activités. La primo-habilitation se fera par équivalence de compétence et ne sera réalisable que via des preuves documentées. Le futur primo-habilité, en collaboration avec son manager, remplit un formulaire de validation des acquis d'expérience (VAE).

Ce VAE doit contenir toutes les informations liées aux activités valorisées soit :

- Les formations internes, externes et fournisseur : via des feuilles d'émargement, les programmes et les évaluations ;
- Les participations aux étapes de qualification, via les feuilles d'émargement ;
- Les participations à la rédaction de la documentation, si le futur primo-habilité a participé à la rédaction des procédures et/ou des FFVP ;
- La prise de connaissance des documents dans la GED. Il doit fournir la preuve de la prise de connaissance des procédures dans la GED (extraction des données possible via le logiciel).

Quand les VAE sont validées et acquises, le futur primo-formé peut suivre les formations tuteurs (s'il ne l'est pas encore). Il devient alors tuteur et peut ainsi former

ses collègues. Ce processus de valorisation permet d'organiser le transfert de connaissances vers les futurs formés et les futurs nouveaux collaborateurs.

Pour le nouvel arrivant : Toutes les formations seront dispensées suivant un parcours de formation assigné selon son poste. De plus, pour la formation pratique, il est envoyé en immersion sur les autres sites. Afin de valoriser la formation (via VAE), il devra présenter le suivi de sa période d'immersion, en plus des documents nécessaires.

Tableau 7 : Tableau récapitulant les différentes formations à dispenser selon le profil du nouvel arrivant.

	Processus	Nouveaux équipements
Personnel LFB	Equivalence – valorisation des connaissances	Formation à dispenser
Nouvel arrivant	Formation à dispenser – valorisation de l'immersion	Formation à dispenser

3.3. Les formations dispensées sur le site du LFB Arras

Les parcours de formation sont définis selon les profils et les activités. Certaines formations sont communes à tous les secteurs et concernent des activités pouvant être réalisées par tous. D'autres sont spécifiques aux ateliers et aux métiers.

Les formations communes concernent :

- Les formations spécifiques au mode projet : formation sécurité pour accéder au chantier, formation pour participer aux qualifications.
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication, les Bonnes Pratiques Documentaires.
- Les informations process
- Les formations « zones à atmosphère contrôlée » : formation d'habillage, formation d'entrée en zone, vide de ligne.
- Les formations de bionettoyage.

Les formations spécifiques aux ateliers sont des formations techniques et centrées sur les différentes étapes process :

- Formations sur les principes de la chromatographie, de l'ultrafiltration
- Formations sur les process : Albumine, fibrinogène ou immunoglobulines.

3.4. Création de la matrice du parcours de formation

La création des parcours de formation se fait par session de travail avec les techniciens et le DMI. L'objectif est de garantir que chaque collaborateur a reçu les formations nécessaires à sa prise de poste. Le parcours de formation présente une liste des modules de formations théoriques et de formations pratiques que les collaborateurs doivent suivre.

La stratégie de création du parcours se fait en définissant les besoins et en analysant les solutions existantes. Trois cas de figures apparaissent (**Fig.32**) :

- Les modules existant sur les autres sites sont applicables en l'état : ils sont donc intégrés tels quels au parcours de formation. Le DMI peut commencer à les dispenser.
- Les modules existent sur d'autres sites mais doivent être modifiés pour être applicables sur le site d'Arras. Le module est alors révisé en accord avec les procédures du site. Le DMI fait valider le nouveau scénario pédagogique aux experts métiers avant de dérouler les sessions.
- Les modules n'existent pas et un besoin est mis en évidence. Le DMI doit donc créer un nouveau module, en s'appuyant sur les procédures du site. Le module est déroulé en session test. Le module et le QCM final sont tous les deux évalués et à l'issue de cette session le scénario pédagogique est validé.

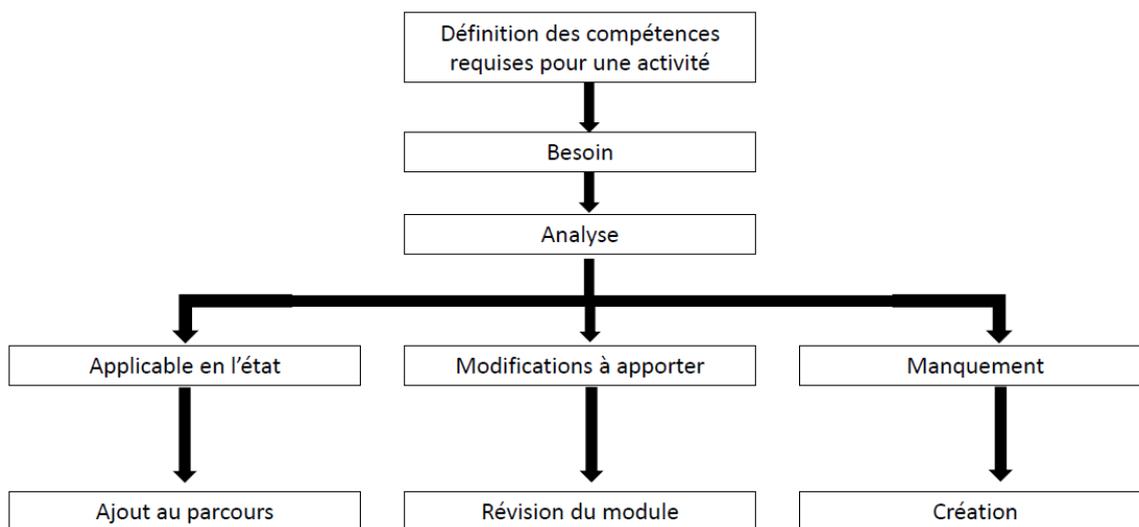


Figure 32 : Stratégie de création des parcours de formation. Schéma de décision selon l'analyse du besoin.

En découpant étape par étape les process il est possible d'associer à chaque tâche une formation théorique et une formation pratique.

Le parcours sera créé selon les activités et assigné de manière individuelle ; toutes les activités possibles doivent donc être prises en compte pour chaque futur poste prévu. Un parcours type sera créé en fonction des postes et des activités.

Exemple : Pour un technicien de production travaillant sur l'atelier fibrinogène, une des étapes consiste à réaliser une chromatographie. Il faudra donc lui faire suivre la formation théorique liée à la chromatographie et lui faire suivre les formations pratiques sur cet atelier. A cela s'ajoute la formation des autres étapes clés plus les formations générales – entrée en zone, nettoyage, vide de ligne...

Les parcours sont créés à partir d'une matrice de traçabilité (**Fig.33**). Cette matrice est un document clé utilisé pour les inspections et atteste de la robustesse de notre parcours de formation. On peut retrouver dans ce tableau croisé les différents postes, les activités à évaluer, la documentation associée et quels modules théoriques sont à mettre en place.

							Comment suis je compétent?				
Intégration	3SE	Théorie DM	Externe	FFVP	Elearning	SOP	Identification n SP				
								Tranchi			
								Décongélation du plasma	2	MO décongélation (Pilotage machine découpe/fondoir/centri)	FFVP Machine de découpe
								Décongélation du plasma	2	Installation / utilisation postes de découpes	FFVP Machine de découpe
								Décongélation du plasma	2	Utilisation ligne / montage / démontage	FFVP Machine de découpe
								Décongélation du plasma	2	Nettoyage de la machine de décongélation	FFVP Machine de découpe
								Décongélation du plasma	2	Gestion des caddies plasma / Utilisation transtocker	FFVP Machine de découpe
								Décongélation du plasma	2	Gestion crépine	FFVP Machine de découpe

Figure 33 : Extrait de la matrice de traçabilité permettant la création des parcours de formation.

Cette matrice permet aussi de vérifier qu'une procédure est bien associée à chaque module. Les modules de formation s'appuient sur la documentation terrain et celle-ci est un prérequis à la validation du module.

La matrice est déroulée étape par étape et à chaque fois qu'une formation est mise en évidence pour un poste, une case est cochée. (Fig.34). Une fois chaque poste complété, cette matrice est utilisée pour synthétiser les données et créer le parcours selon le formalisme du site.

METIERS							
Tech de préparation CDP	Tech de production solution	Tech de production Albumine	Tech de production Fibri	Tech de production I10	MPP	REP	RUP
		X					
		X					
		X					
		X					
		X					
		X					

Figure 34 : Utilisation de la matrice de traçabilité pour un technicien de production sur l'atelier Albumine

Une trame est définie pour le formalisme du parcours de formation. Sur la page de garde se trouve les informations tuteur / tutoré, la date du début du parcours, le type d'habilitation attendue (initiale, changement d'activité ou réhabilitation), et le visa du manager (Fig.35).

PARCOURS DE FORMATION Secteur BULK - Tranche 1- Site ARRAS				
Nom et Prénom du tutoré :		Date de début de parcours :		
Nom et Prénom du ou des tuteur(s) :				
<input type="checkbox"/> Parcours Initial <input type="checkbox"/> Nouvelle activité ou Changement de poste <input type="checkbox"/> Retour absence longue durée supérieure à 6 mois				
Commentaire :				
Nom et Prénom du manager :		Date et Visa :		
<small>DMI XXX - Version 1 Parcours de formation Secteur BULK - Tranche 1 - Site Arras</small>	<small>Nom, date et signature Manager :</small>	<small>Nom, date et signature SSE :</small>	<small>Nom, date et signature AQ :</small>	<small>Nom, date et signature DMI :</small>

Figure 35 : Page de garde du parcours de formation du LFB.

La deuxième page permet d'indiquer le métier du collaborateur et plus particulièrement le secteur, le poste et l'atelier pour lesquels il se forme (**Fig.36**)

Secteur BULK - Tranche 1- Site ARRAS				Nom du tutoré :
Métier du collaborateur				
<input type="checkbox"/> TECHNICIEN DE PREPARATION A LA CENTRALE DE PESEES <input type="checkbox"/> TECHNICIEN DE PREPARATION DE SOLUTION <input type="checkbox"/> TECHNICIEN DE PRODUCTION <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Atelier Albumine <input type="checkbox"/> Atelier Fibrinogène <input type="checkbox"/> Atelier Immunoglobuline I10 <input type="checkbox"/> MANAGER DE PROXIMITE <input type="checkbox"/> RESPONSABLE D'EQUIPE <input type="checkbox"/> RESPONSABLE D'UNITE				
<small>DMI XXX - Version 1 Parcours de formation Secteur BULK - Tranche 1 - Site Arras</small>	<small>Date et visa Manager :</small>	<small>Date et visa SSE :</small>	<small>Date et visa AQ :</small>	<small>Date et visa DMI :</small>

Figure 36 : Seconde page du parcours de formation du LFB.

Enfin, sur les pages suivantes, le personnel peut retrouver le détail des formations proposées (**Fig.37**). Elles sont réparties sur plusieurs pages en fonction des thématiques abordées. On retrouve des encarts liés à l'accueil, à la sécurité, à la production ou même aux différents outils informatiques. Les cases doivent être cochées selon les formations à suivre. Les formations du tronc commun obligatoires sont déjà pré-cochées, le manager n'a plus qu'à cocher les formations supplémentaires, spécifiques aux activités du nouvel arrivant.

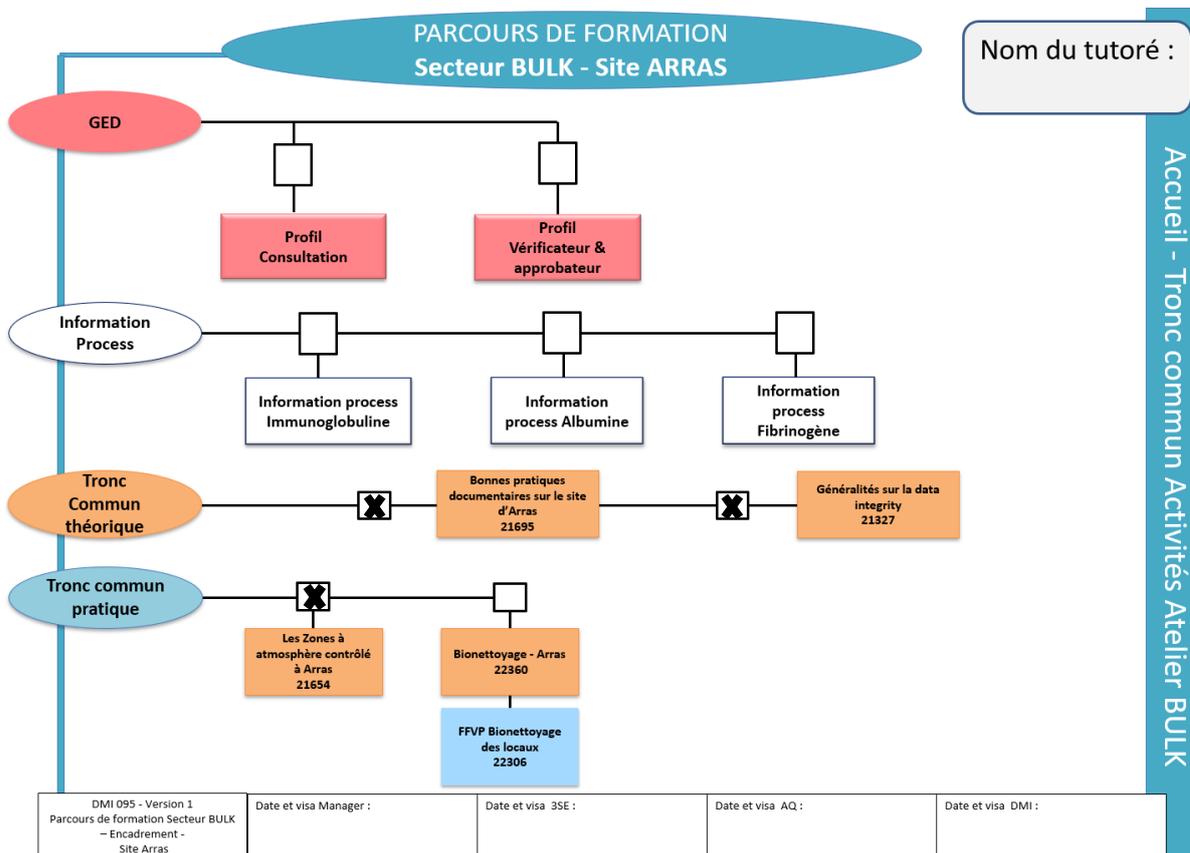


Figure 37 : Extrait d'un parcours de formation du LFB – comprenant notamment des formations sécurité. Les cases pré-cochées correspondent aux formations obligatoires du tronc commun.

3.5. La conception des fiches de formation et de validation des pratiques

3.5.1. Place des fiches de formation dans le système documentaire

La formation pratique doit être évaluée et tracée au même titre que la formation théorique. La formation théorique est évaluée par l'utilisation de feuilles d'émergence et de résultats aux tests d'évaluation. Le tutorat quant à lui est évalué par les Fiches de Formation et de Validation des Pratiques (FFVP). Ces FFVP sont des documents qualité, ils intègrent à ce titre le système documentaire. Classifiées en documents de

niveau 4, elles rejoignent les documents à rédiger pour mettre en place le système documentaire. Ces FFVP sont comptabilisées dans les indicateurs de performance de création documentaire vu préalablement. Il est essentiel que ces données soient également suivies afin de s'assurer de leur bon avancement et de l'absence de point bloquant.

3.5.2. Création de la trame des fiches de formation

Cette FFVP est complétée par le tuteur qui engage sa responsabilité (via son visa). Il atteste ainsi de la bonne réalisation des étapes par le technicien en précisant à chaque fin d'activité si la compétence est acquise ou non.

Les FFVP proposent également des exemples de non-conformité en cas de non-acquisition de la compétence et l'impact potentiel que cette non-conformité peut avoir sur le produit (**Fig.38**). Cette partie permet de sensibiliser le personnel à la notion de risque qualité.

Liste des compétences pour l'activité	Non-conformité	Impact potentiel	Acquis	Non acquis	Commentaires	Date et Visa Tuteur
Comportement et entrée en zone						
Avoir connaissance du protocole en cas de maladie	Entrer en zone malade	Contamination Microbienne				

Figure 38 : Extrait du tableau d'une FFVP du BULK – LFB site d'Arras. Ce tableau permet de valider ou non une étape ou une activité, permettant l'habilitation du technicien.

Des entraînements doivent être réalisés avant de dérouler l'évaluation et sont également tracés sur cette FFVP. Pour chaque entraînement et évaluation, il faut préciser le nom du lot, des produits et des équipements utilisés ainsi que le visa du tuteur et du tuteuré (**Fig.39**).

OBSERVATION/ ENTRAÎNEMENT N°	DATE	REFERENCE DONNEES BRUTES (LOCAL, N°LOT, CODE ARTICLE)	VISA TUTEUR
Entraînement n°1 Activité : habillage	13/02/2023	<ul style="list-style-type: none"> - Activité ayant eu lieu dans le local C-B1-2-398 - OF 00011290 Entraînement à l'habillage et à la procédure de lavage de main. Deuxième entraînement à planifier	ALA 13/02/2023

Figure 39 : Extrait du tableau de traçabilité des entraînements d'une FFVP du LFB – site d'Arras. Exemple de remplissage.

Les FFVP doivent également indiquer les procédures à connaître et à avoir lues (validation de la lecture sur eDMS à fournir) pour pouvoir débiter la formation pratique (**Fig.40**). Il est impératif de noter le numéro d'encodage des procédures (référence sur eDMS). La version à indiquer est la version en vigueur au moment de la formation, cette case ne peut donc pas être préremplie.

DOCUMENT(S) SUPPORT A LA FORMATION (Version en vigueur)		
Référence	Titre	Version
20809	Description des flux personnels, matériels, matières et déchets - Bulk - Arras	
21310	Habillage - Bulk - Arras	

Figure 40 : Extrait du tableau de traçabilité des documents support d'une FFVP du LFB – site d'Arras. Exemple de remplissage

Plusieurs tuteurs peuvent intervenir pour la formation d'un même technicien mais ils doivent tous être renseignés et leurs visas doivent être apposés (**Fig.41**).

Liste des tuteurs intervenants sur la Formation / Evaluation :

Nom / Prénom	Visa
Dupont Isabelle	IDU
Durand Emmanuel	EDU
Dupond Elliott	DUE

Figure 41 : Extrait du tableau de traçabilité des tuteurs d'une FFVP du LFB – site d'Arras. Exemple de remplissage

Ces FFVP font partie des documents à rédiger au BULK, et intègrent donc le même cycle que les procédures : définition des besoins, rédaction, suivi.

3.5.3. Le cycle de vie des fiches de formation

Le cycle de vie des FFVP est similaire à celui des procédures. Elles sont rédigées, vérifiées par l'équipe de production et par l'assurance qualité et envoyées dans un circuit pour signature. Avant d'être encodées dans la GED, les FFVP sont relues par le DMI qui peut ainsi vérifier que chaque FFVP est bien en adéquation avec la

formation théorique dispensée. Ces documents sont des requis qualité pour l'autorisation de mise en exploitation. Les techniciens doivent être formés et habilités pour participer aux qualifications de performance. Il faut donc que les FFVP et que le parcours de formation soient validés et intégrés dans le système documentaire pour l'étape des QP.

3.6. Etapes à venir pour la stratégie d'habilitation

Le reste à faire pour les habilitations sera de suivre le déploiement des modules de formation par le DMI et l'habilitation de chacun des collaborateurs du BULK. Tout membre du BULK devra compléter son parcours de formation et être habilité aux activités.

La création des modules se fait en inter-équipe, le DMI s'appuyant sur l'expertise métier des techniciens pour produire une session test déjà adaptée et déjà valorisable. Un comité représentatif se réunit pour suivre la session test et donner son aval sur les informations dispensées et sur l'évaluation proposée. La réussite à cette session est validant. Il sera également nécessaire de mettre en place des outils de suivi des formations. Un certain nombre de modules de formation doivent encore être créés et dispensés à tous afin de pouvoir démarrer les QP.

Exemple : Le plus gros défi à l'heure actuelle est de former à l'habillage et à l'entrée en ZAC l'intégralité du personnel. Les locaux vont entrer dans la phase de mise à blanc, le personnel doit donc avoir suivi la formation théorique mais également avoir validé la formation pratique. Ce qui représente une volumétrie d'environ 200 personnes d'ici le deuxième trimestre 2023.

Il faudra également mettre en place la stratégie de maintien d'habilitation lors de la période inter-lots, et définir la stratégie de réhabilitation via une analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).

Les QP sont des essais réalisés en conditions réelles, avec de la matière plasmatisée, du personnel habilité et une traçabilité mise en place. Trois lots seront produits afin de vérifier que le process est bien reproductible et que le site est prêt à être mis en exploitation. Ces lots seront envoyés à l'ANSM et analysés en vue de délivrer une

autorisation de mise en exploitation du site. Si l'ANSM valide les essais, les lots peuvent être directement commercialisés. Cependant, pendant cette période d'analyse, pouvant durer de 6 à 12 mois, le site est à l'arrêt et aucun lot ne peut sortir. Comme évoqué plus haut, un arrêt prolongé de travail entraîne une nécessité de réhabilitation. Afin d'éviter de reformer tous les techniciens et d'entraîner un retard supplémentaire à la reprise dû à cette période d'inactivité, il faudra définir et mettre en place une stratégie pour maintenir l'habilitation.

Proposition à date : Maintenir l'activité en produisant des lots à l'eau et non en produit plasmatique. Il faut évaluer l'impact de cette proposition et notamment si l'habilitation peut se maintenir sachant que l'activité et les paramètres vont être modifiés.

Enfin, l'élaboration d'une AMDEC sera intéressante pour statuer sur la criticité des activités et sur la nécessité de renouveler l'habilitation des techniciens. Chaque activité sera analysée et une stratégie de réhabilitation y sera associée ou non.

Discussion générale de la thèse

Le système documentaire mis en place à l'heure actuelle n'est pas définitif. Il nécessite d'être revu, réévalué et amélioré. En effet, il a été initié dans un contexte d'ouverture, les équipements n'étaient pas fonctionnels, le personnel non formé et les salles non mises à blanc.

Cependant, les procédures et les fiches de formation en première version permettent d'avoir une vision globale du process, de commencer les essais et de prouver aux instances réglementaires que le système qualité est en cours de création.

La première étape sera d'ajuster l'ensemble des documents pour faire en sorte d'être le plus adapté possible au terrain. Puis, un scale-up qualité sera apporté sur les versions suivantes, en intégrant les PI-text du système informatisé et des photographies. L'objectif à atteindre sera la création de document de grade GMP, permettant l'accès au marché américain.

La méthode utilisée pour la mise en place du système documentaire a permis :

- La tenue des délais imposés : les procédures en version 1 sont rédigées et validées pour les essais d'engineering run, le personnel est formé (par la formation théorique) et les formations pratiques vont être déroulées pendant toute la durée des essais.
- La mise en évidence rapide des points de blocage. A l'aide de management visuel : Indicateurs Excel virant au rouge, tableau de suivi, paperboard ... il est possible de s'apercevoir rapidement à quel stade se situent les procédures.
- D'éprouver les procédures et les fiches de formation en mettant en place des « essais procédures ». Les documents seront déroulés étape par étape pour être évalués pendant les essais.

Une première procédure a été testée afin de vérifier la possibilité de mettre en place ces « essais documentaires ». Il en ressort que certains passages n'étaient pas suffisamment clairs et bien structurés. Ceci a permis le lancement d'un processus d'amélioration continue, avec mise en place d'un plan d'action. Les prochaines étapes seront de modifier les procédures à la suite des essais pour les rendre plus justes et ce, avant la mise en exploitation. Il faudra échelonner les modifications pour que toutes les procédures puissent être revues avec les lots de validation. De plus, une amélioration qualité est attendue dans les versions suivantes.

Le rôle de pilote admet un autre avantage. En centralisant les informations, les pertes ainsi que l'éparpillement des données sont minimisés, les documents sont uniformisés aussi bien sur le fond que sur la forme, les charges de travail sont réparties, la communication est favorisée et une expertise qualité est apportée.

Sur le plan de la formation, le lien entre les documents qualifiés et le parcours de formation est réalisé. Avoir le même interlocuteur permet de savoir à quel stade en sont les documents et ainsi permettre la validation des parcours de formation avec l'ensemble des informations disponibles à date.

Les autres secteurs ne disposant pas d'une personne dédiée à la mise en place de leur documentation, il en est ressorti que leurs procédures n'étaient pas établies dans les délais, qu'elles manquaient d'homogénéité et que la multiplication d'interlocuteurs ralentissait l'avancement. Une des principales difficultés rencontrées était liée à la communication avec les différents secteurs notamment pour la rédaction de documents communs. Pour une même procédure, il arrivait d'avoir plusieurs interlocuteurs et de devoir recommencer le process depuis le début.

En comparaison des autres sites du LFB, nos procédures sont plus allégées mais le nécessaire est présent. Cette volonté de les simplifier permet un meilleur suivi par les techniciens. Grâce à la centralisation des ateliers et la création de procédures communes et de procédures spécifiques, les doublons sont réduits. A terme, la volumétrie devrait être moins importante proportionnellement que sur les autres sites. Ceci permet une meilleure gestion documentaire dans le futur.

A ce jour le sujet est avancé mais n'est pas tout à fait fini. A court terme, il faut suivre la diffusion des procédures, s'assurer qu'elles soient rendues applicables, tester leurs applicabilités, réaliser les modifications pour rendre une version plus aboutie. A moyen terme, il faudra reprendre ce travail et le réadapter aux procédures liées à la tranche 2, en utilisant l'expérience de la tranche 1 pour être plus performant et améliorer l'approche qualité dès la première version. Enfin, à long terme, il faudrait s'assurer de la continuité de l'amélioration continue pendant l'exploitation et les lots de routine.

En ce qui concerne la formation, il faudra à court terme suivre la finalisation des parcours de formation en fonction des validations des procédures et des fiches de formation et suivre la formation des techniciens. A moyen terme, il faudra définir la

stratégie de maintien d'habilitation pour la période inter-lots et proposer une version mise à jour des parcours de formation en les adaptant pour les lots de la tranche 2 (ajout de modules de formation). A long terme, il faudrait définir les stratégies de réhabilitation, mettre à jour les modules de formation en fonction des modifications process et continuer à suivre les formations de nos nouveaux techniciens.

Conclusion

La mise en place d'un système documentaire, avec une telle volumétrie, est long et complexe. De nombreux facteurs sont à prendre en compte : respect du niveau de qualité, documents adaptés à l'utilisateur, aux besoins et répondant aux exigences réglementaires, création d'un système performant, sans redondance, avec un volume de documents maîtrisés, des informations accessibles rapidement. Un système documentaire mal défini conduit à de l'incompréhension, une mauvaise formation et à des déviations qualité.

Le système documentaire est un axe abordé longuement lors des inspections. L'entreprise doit pouvoir prouver que le personnel est formé et que les techniciens réalisent les tâches comme décrites dans les procédures.

La stratégie pour développer ce système documentaire efficacement est de dédier une personne au pilotage du projet tout en impliquant au maximum les techniciens dans la rédaction et dans la conception du système. Plus ils seront impliqués, plus ils adhéreront à la procédure, améliorant ainsi la compréhension et la performance en diminuant le risque d'erreur.

Cette thèse propose un modèle opérationnel, optimisé et maîtrisé de la documentation en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'ICH Q10, la norme ISO 9001 et est inspiré des techniques de Lean Management.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [Cité 3 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922.
2. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [Cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/.
3. Good Manufacturing Practice : An analysis of regulatory inspection findings centralised procedure in 2006 and PMF procedure during 2004-2006 period [Internet]. [Cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/good-manufacturing-practice-analysis-regulatory-inspection-findings-centralised-procedure-2006_en.pdf.
4. Swann JP. The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of good manufacturing practices. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1999;53(3):148-53.
5. Offit PA. *The Cutter incident : how America's first polio vaccine led to the growing vaccine crisis.* New Haven: Yale University Press; 2005. 238 p.
6. Mallet JD. *Les Bonnes Pratiques de Fabrication.* 2021; Cours suivi dans le cadre de la formation - 5^{ème} année des études pharmaceutiques - filière industrie.
7. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9Q0065>.
8. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - 820.3 [Internet]. [cité 5 mars 2023] Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=820.3>.
9. Roussel P. Bâtir le système documentaire relatif à la qualité. *Transfus Clin Biol.* 1997;4(5):445-54.
10. Roussel P. La mise en œuvre d'un système qualité. *Transfus Clin Biol.* 1997;4:435-444.
11. Chapitre Ier : Collecte, préparation et conservation du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles. (Articles L1221-1 à L1221-14) - Légifrance [Internet]. [Cité 3 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171018/#LEGISCTA000006171018.
12. Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665>.
13. Pharmacopée Française - Préambule. 11^{ème} édition.
14. EudraLex - Volume 4 [Internet]. [cité 30 janvier 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
15. Bobka MS. - 1993 - The 21CFR Online Database Food and Drug Administration. *Med Ref Serv Q.* 1993;12(1):7-15.
16. Haleem R. *Quality in the pharmaceutical industry - A literature review.* Elsevier; 2013.
17. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - 211.100 [Internet]. [Cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.100>.
18. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - 211.188 [Internet]. [Cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.188>.
19. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - 211.180 [Internet]. [Cité 3 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.180>.
20. ICHQ10 - Partie III des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2022.

21. ISO 9001:2008, Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-4:v2:fr>.
22. CNRTL - Définition de document [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/lexicographie/document>.
23. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Principes. Version du 26 novembre 2020.
24. Barillot I, Chapet S, Farcy Jacquet MP, Reynaud-Bougnoux A, Aget H, Bramoullé C, *et al.* 2008 - La gestion documentaire de la théorie à la pratique. *Cancer/Radiothérapie*. nov 2008;12(6-7):606-9.
25. Barroso L, Maranzana N, Douvrendelle F. Barroso *et al.* - Proposition d'un modèle de simplification d'un système documentaire.
26. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Article 4.2. Version du 26 novembre 2020.
27. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Article 4.3. Version du 26 novembre 2020.
28. Hohmann C. *Lean Management : Outils, méthodes, retours d'expériences, questions/réponses*. p90. Editions Eyrolles; 2012.
29. Lyonnet B. *Lean Management : Méthodes et exercices*. Dunod; 2015. 234 p.
30. Ballé M, Beauvallet G. *Le management lean*. Pearson Education France; 2013. 247 p.
31. Pouget M. *Taylor et le taylorisme*. FeniXX; 1998. 175 p. Première partie, Chapitre 1, 4- Innovation en gestion de production.
32. Gallaire JM. *Les outils de la performance industrielle*. Paris: Eyrolles-Éd. d'Organisation; 2008. (Livres outils). p149.
33. Shimizu K. Un nouveau toyotisme ? In : *Quel modèle productif ? La Découverte*; 2000. p. 83-116. (Recherches).
34. Ballé M. Jidoka, le deuxième pilier du lean. Working paper N°2, *Projet Lean Entreprise*. 2012.
35. Demetrescoux R. *La boîte à outils du lean*. Paris: Dunod; 2015. (La boîte à outils) p12.
36. Chassende-Baroz É, de Cheffontaines C, Frémy O. *Pratique du lean. Réduire les pertes en conception, production et industrialisation*. Paris: Dunod; 2010. 208 p. (Fonctions de l'entreprise).
37. Quality Digest. *Lean Quality Documentation Systems - Reduce ISO 9001 documentation by half without eliminating content*. 2004. [Internet]. [Cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.qualitydigest.com/inside/standards-article/lean-quality-documentation-systems-090704.html>.
38. Pascal B, Habchi G, Pralus M. *Mise en synergie de l'approche Lean Management et du système de management documenté de l'ISO 9001*. 2014. [Internet] [coté 20 janvier 2023]. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/268210777_Mise_en_synergie_de_l%27approche_Lean_Management_et_du_systeme_de_management_documente_de_l%27ISO_9001.
39. Article R5121-195 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914965.
40. Pelletier L. *Data integrity : vers la mise en place d'un Data Management*. *La vague - le magazine de la pharma et des biotechs* - Avril 2018 - p27.
41. PIC/S GUIDANCE. *Good Practices for Data*. 2021.
42. *Guidance for Industry - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application*.
43. Parouty JL, Dirlwanger R, Vaufreydaz D. *La signature électronique, contexte, applications et mise en oeuvre*. HAL. 2008.

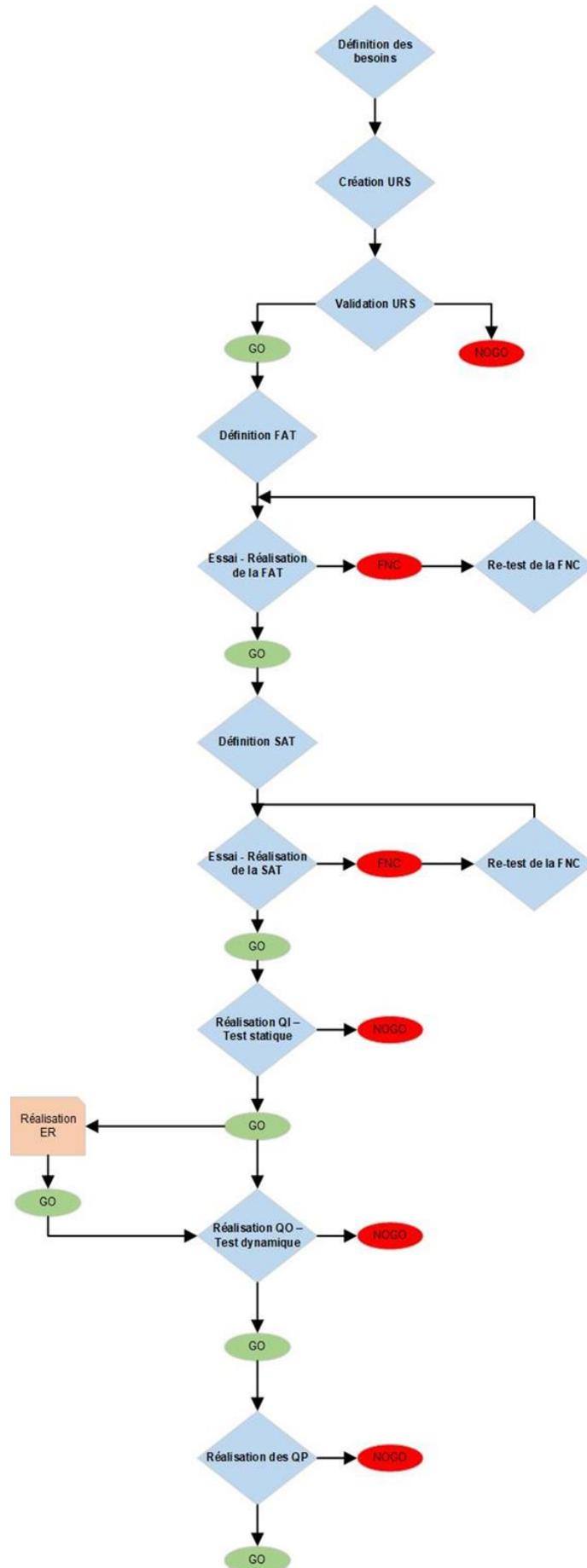
44. Référence interne au LFB - Procédure de bonnes pratiques documentaires.
45. Durá M, Sánchez-García Á, Sáez C, Leal F, Chis AE, González-Vélez H, *et al.* Towards a Computational Approach for the Assessment of Compliance of ALCOA+ Principles in Pharma Industry. *Studies in Health Technology and Informatics*. IOS Press; 2022.
46. Alosert H, Savery J, Rheume J, Cheeks M, Turner R, Spencer C, *et al.* Data integrity within the biopharmaceutical sector in the era of Industry 4.0. *Biotechnol J*. 2022;17(6):2100609.
47. Charbon P. Le lien entre réglementation, système qualité & Data Integrity. *La vague - le magazine de la pharma et des biotechs* - Avril 2018 - p32.
48. Bonnes Pratiques de Fabrication - Chapitre 4 - Principes. Version du 26 novembre 2020.
49. Manuel Qualité du LFB - Document interne.
50. Directive 200183CE du parlement Européen et du conseil - Art 3.2.1.1 - Annexe I - Partie I (p85).
51. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474.
52. Lopez I, Cahoreau V, Chamouard V, Brilloit CC, Danieau F, Deville L, *et al.* Les médicaments dérivés du plasma et les recombinants associés. SFPC. Edition n°16. 2022. p8.
53. Actualité - Point de situation des approvisionnements des médicaments dérivés du sang - ANSM [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-des-approvisionnement-des-medicaments-derives-du-sang>.
54. Traité instituant la communauté Européenne - Signé à Rome le 25 Mars 1957 - Art 152 [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.affaires-publiques.org/textof/TCE/152.htm>.
55. Sandid I. Réglementation européenne relative au sang et à ses composants : déclinaison au niveau de la réglementation française. IXe Congrès Natl Hémovigilance Sécurité Transfusionnelle 8-10 Déc 2010 - Reims Livre Actes Résumés. 2010;17(5):310-4.
56. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
57. Décret n°94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000546358>.
58. Décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-566 mai 6, 1995.
59. Conseil d'État, 1ère / 6ème SSR, 23/07/2014, 349717, Publié au recueil Lebon [Internet]. Publié au recueil Lebon. 2014 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000029288207/>.
60. Article 28 - Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000006696359.
61. Directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage

- humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L juin 25, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>.
62. Titre II : Sang humain (Articles L1220-1 à L1223-8) - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006154985/#LEGISCTA000006154985.
63. Article L5124-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444.
64. Article L1221-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125993.
65. Article L1221-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125982.
66. Article R5121-185 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018776454.
67. Annexe 14 [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_14_frdef.pdf.
68. La libération des lots de médicaments dérivés du sang (MDS) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-des-lots-de-medicaments-derives-du-sang-MDS>.
69. 1991-2003 : l'affaire du sang contaminé | INA [Internet]. ina.fr. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ina.fr/ina-eclaire-actu/1991-2003-l-affaire-du-sang-contamine>.
70. Bonnes Pratiques Transfusionnelles.
71. Article L5124-14 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031012558/.
72. Picard T. Le "feuilleton remdesivir". Pharmaceutiques Sept 2020.
73. Legrand E, Vincent M. Caractéristiques et mode d'action des filtres à déleucocyter. Rev, Fr. Transfus. Hémobiol., CDTS Orléans; 1993.
74. Tagzirt M. Physiologie de l'hématopoïèse. Sept 2021. Cours dispensé en 2^{ème} année des études pharmaceutiques.
75. Arrêté du 16 décembre 2021 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles.
76. Qu'est-ce que le prélèvement par aphérèse ? [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.efs.sante.fr/quest-ce-que-le-prelevement-par-apherese>.
77. Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850.
78. Actualité - Stock minimal de sécurité augmenté à 4 mois pour 422 médicaments - ANSM [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/stock-minimal-de-securite-augmente-a-4-mois-pour-422-medicaments>.
79. CLOTTAFAC 1,5 g/100 ml pdre/solv p sol inj [Internet]. VIDAL. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/clottafact-1-5-g-100-ml-pdre-solv-p-sol-inj-93396.html>.
80. Quality Target Product Profile du Clottafact® - LFB - Document interne à l'entreprise.

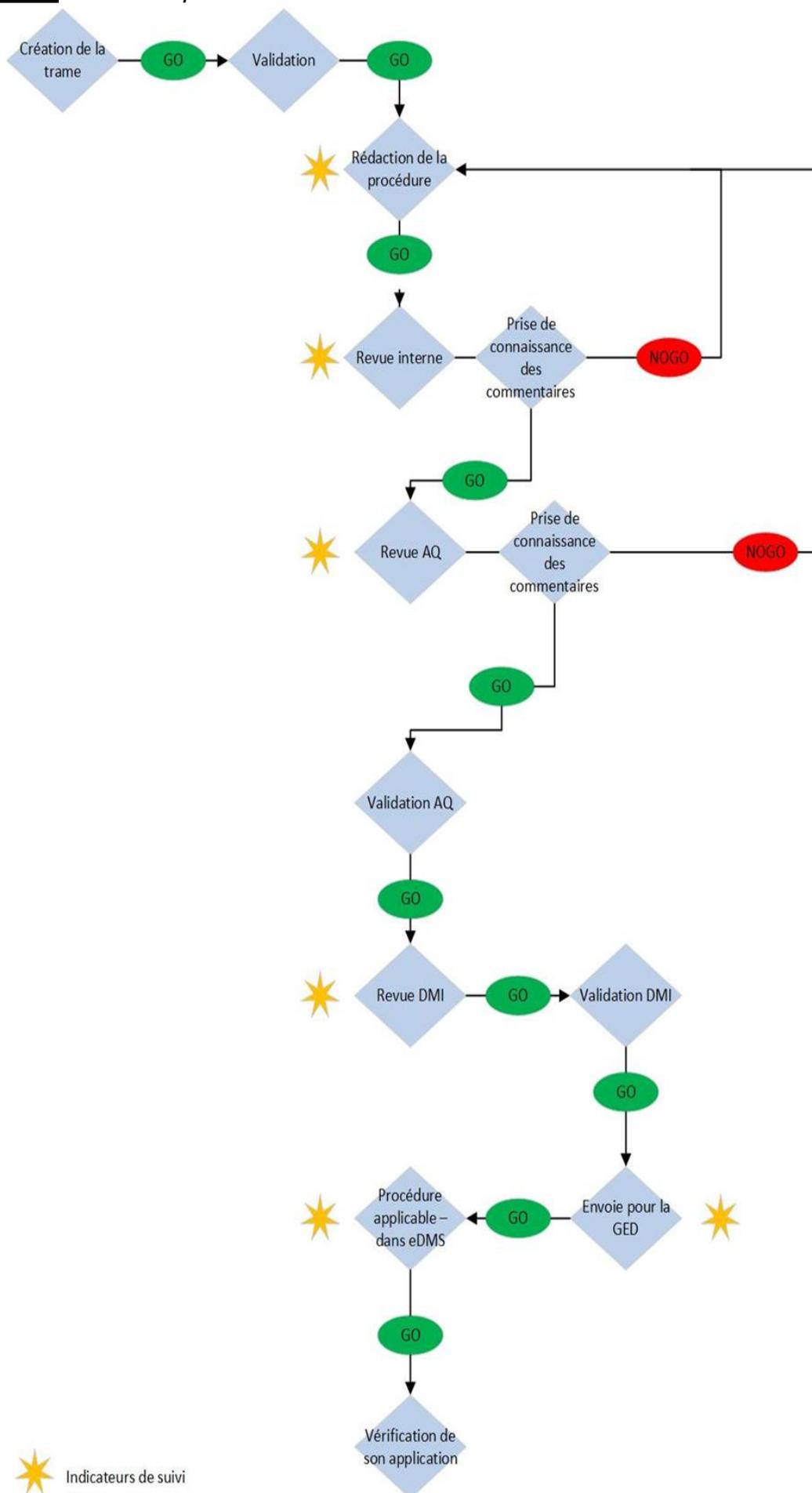
81. VIALEBEX 200 g/l sol p perf [Internet]. VIDAL. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vialebex-200-g-l-sol-p-perf-20275.html>.
82. Quality Target Product Profile du Vialebex® - LFB - Document interne à l'entreprise.
83. IQYMUNE 100 mg/mL, solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2520/smpc#gref>.
84. Quality Target Product Profile de l'Iqymune® - LFB - Document interne à l'entreprise.
85. Le cycle V dans le monde pharmaceutique [Internet]. Nalys. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>.
86. Bonnes Pratiques de Fabrication - Partie II - Chapitre 6.
87. Bonnes Pratiques de Fabrication - Partie I - Chapitre 2.

Annexes

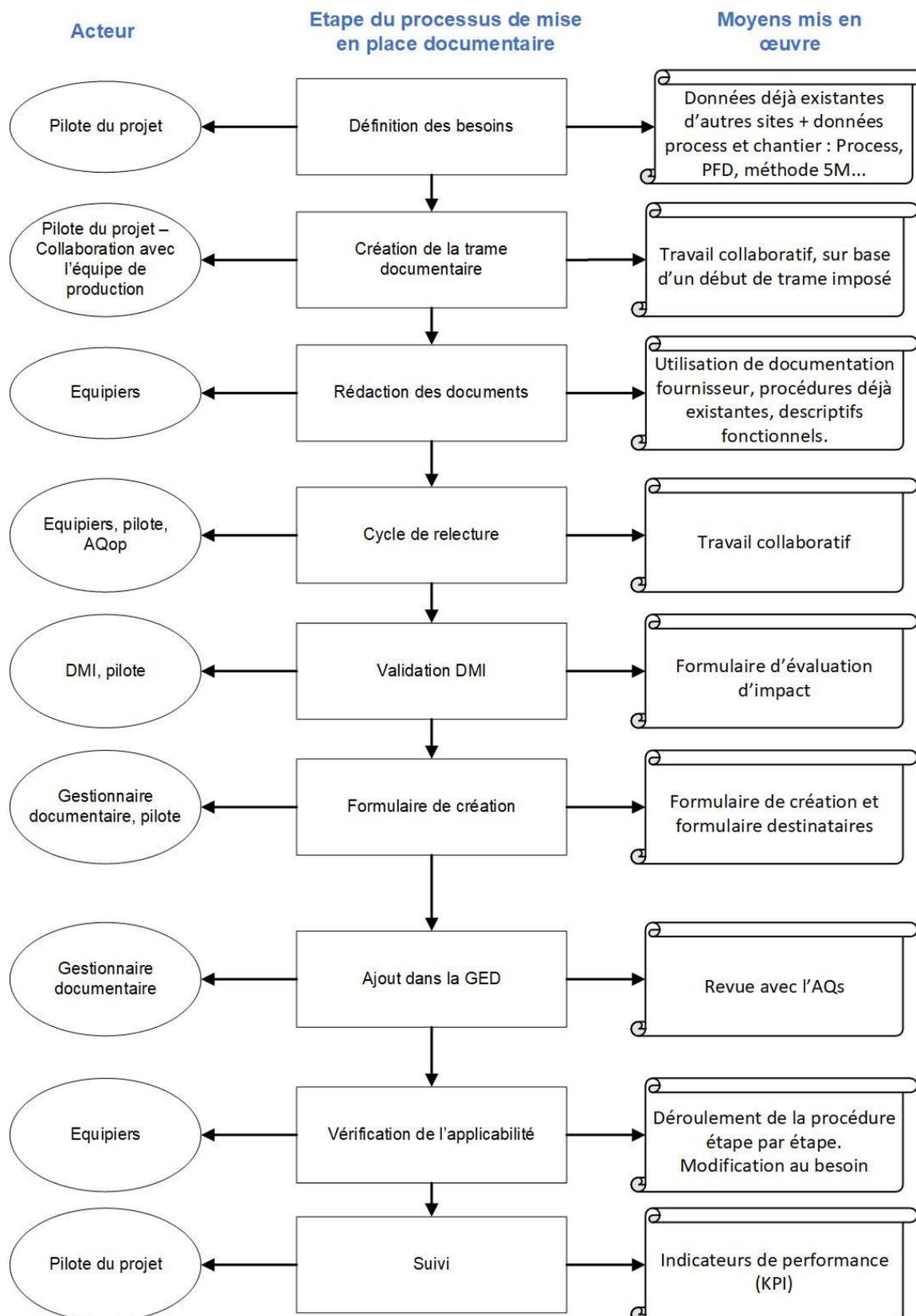
Annexe 1 : GO/NOGO pour la qualification d'équipements



Annexe 2 : Go/NOGO pour la rédaction documentaire



Annexe 3 : Logigramme du processus de mise en place documentaire avec les différents acteurs et moyens mis en œuvre pour sa réalisation.



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022 / 2023

Nom : Lavenu

Prénom : Anaïs

Titre de la thèse : Théorie et application du système documentaire dans le contexte de la mise en exploitation de la nouvelle usine du LFB Biomédicament à Arras

Mots-clés : Documentation – Procédure – Système qualité pharmaceutique – Système documentaire – Arbre documentaire – Production – Purification – LFB – Plasma - Parcours de formation – Projet – Mise en exploitation – Lean – ISO 9001 – ICH Q10 – Bonnes Pratiques de Fabrication – Annexe 1 – Annexe 14.

Résumé :

Le Laboratoire Français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) est une industrie pharmaceutique spécialisée dans la bio-production de médicaments injectables à partir du fractionnement du plasma humain. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement de pathologies rares, à usage hospitalier uniquement et sont désignés comme médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Dans un souci de répondre à la demande grandissante et d'augmenter la capacité de production, le LFB ouvre un nouveau site de production à Arras. L'ouverture d'un site pharmaceutique impose la création du système qualité et de bâtir l'ensemble de la documentation, aussi bien opérationnelle, que de traçabilité et de formation. Ce document propose donc une stratégie de mise en place d'un système documentaire optimisé et opérationnel dans un service de production en construction. L'objectif est de proposer un modèle efficace en s'inspirant des lignes directrices issues du conseil d'harmonisation, des normes ISO provenant de l'organisation de normalisation et en utilisant des méthodes de Lean Management.

Membres du jury :

Président : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférence des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur : Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférence des Universités – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Membres extérieurs :

Madame Claire-Marie BERGÜES, Responsable de production, LFB Arras

Madame Emelyne TAILLEFER, Responsable d'équipe de production, LFB Arras