

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 octobre 2024
Par M. Antoine REGOST**

**Implémentation d'un nouveau système informatisé de gestion des
réclamations qualité produit au sein d'un établissement pharmaceutique
exploitant**

Membres du jury :

Président :

**Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Université de Lille**

Assesseur(s) :

**Madame Claire Pinçon
Maitre de conférences des Universités
Université de Lille**

Membre(s) extérieur(s) :

**Madame Justine Naud,
Docteur en Pharmacie**

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements,

A Monsieur le professeur Bertrand Décaudin, professeur des universités à la faculté de Pharmacie de Lille, pour avoir accepté de présider cette thèse et pour vos années d'enseignement.

A madame Claire Pinçon, maitre de conférences des universités, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour vos précieux conseils et pour vos années d'enseignement.

A madame Justine Naud, docteur en pharmacie, pour avoir accepté de supporter et accompagner ce projet.

A ma famille, pour vos supports tout au long de mes études.

A mes amis, pour tous les moments passés ensemble.

Glossaire

Réclamation qualité produit

Communication par un patient, un professionnel de santé, un client ou une autorité, d'un défaut ou d'une suspicion de défaut d'un produit distribué.

Etablissement pharmaceutique exploitant (Code de la Santé Publique)

Entreprise se livrant à l'exploitation de médicaments. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

Systèmes informatisés (BPF)

Ensemble coordonné de ressources matérielles (hardware) et logicielles (software) qui collecte, traite, stocke et/ou distribue des informations.

Système de management de la qualité

Ensemble de processus, de procédures et de responsabilités mis en place pour garantir que les produits et services d'une organisation répondent constamment aux exigences de qualité et aux attentes des clients.

L'amélioration continue

Ensemble des processus visant à optimiser les performances des produits, services ou processus.

Maitrise des changements

Ensemble des processus et procédures mis en place pour gérer et contrôler les modifications apportées aux produits, aux services, ou aux processus pour garantir qu'ils continuent de répondre aux exigences qualité.

Table des matières

I.	Introduction.....	19
II.	Généralités sur le site exploitant, la réclamation qualité produit, le système informatisé et la maîtrise des changements.....	21
A.	Généralités sur le site Exploitant	21
B.	Généralités sur les réclamations qualité produit.....	24
2.	Définition de la réclamation qualité produit	24
3.	Réglementation liée aux réclamations qualité produit.....	24
4.	Enjeux liés aux réclamations qualité produit	26
5.	Description du processus de gestion des réclamations qualité produit sur le site exploitant	26
6.	Conclusion sur les réclamations qualité produit.....	28
C.	Généralités sur les systèmes informatisés.....	29
1.	Définition d'un système.....	29
2.	Définition d'un système informatisé.....	31
3.	Définition d'un système informatisé selon les textes réglementaires	33
4.	Définitions des types de développements des systèmes informatisés.....	34
5.	Définition des systèmes informatiques répondant aux bonnes pratiques..	36
6.	Exigences réglementaires liées aux systèmes informatisés.....	36
7.	Validation des systèmes informatisés	37
8.	Les guides et recommandations relatifs aux systèmes informatisés	40
9.	Principe de l'intégrité des données.....	43
10.	Bonnes pratiques d'intégrité des données.....	44
11.	Conclusion sur les systèmes informatisés.....	45
D.	Généralités sur la maîtrise des changements	45
1.	Description du processus de maîtrise des changements.....	46
2.	Réglementation relative à la gestion des changements	48
3.	Guides relatifs à la gestion des changements.....	48
4.	Processus standard de maîtrise des changements.....	49
III.	Déroulé de l'implémentation au niveau global.....	50
A.	Organisation du projet.....	50
1.	Décision du changement.....	50
2.	Constitution des équipes	52
3.	Planification de la communication	54
4.	Organisation du calendrier.....	55
B.	Développement du système informatisé selon le processus de validation.....	57
1.	Le plan directeur de validation	57
2.	Spécifications des besoins utilisateurs.....	58
3.	Spécifications fonctionnelles	58
4.	Spécifications de conception.....	59
5.	Création du système informatisé	59
6.	Qualifications.....	60

7.	Rapport de validation.....	62
IV.	Implémentation du changement au niveau local.....	63
A.	Identification de l'expert référent national.....	63
B.	Suivi des informations par l'expert référent national.....	64
C.	Préparation des procédures impactées	64
D.	Formation des collaborateurs.....	65
E.	Lancement du processus avec le nouveau système informatisé.....	66
F.	Mise en place d'un processus de gestion des incidents.....	67
G.	La période de soutien intensif.....	68
V.	Conclusion	69

I. Introduction

Dans le domaine de la santé, les traitements médicamenteux sont primordiaux pour assurer le bien-être des patients. Le médicament, soumis à des réglementations strictes, doit répondre à des normes de qualité élevées pour garantir sa sécurité et son efficacité.

Le cycle de vie d'une boîte de médicament démarre par sa fabrication au sein d'un établissement pharmaceutique fabricant et se poursuit par le circuit de distribution jusqu'au patient. Au sein de ce circuit les établissements pharmaceutiques exploitants jouent un rôle crucial, ils sont responsables de la conformité aux exigences réglementaires liées à la distribution.

Ces exigences réglementaires comprennent l'obligation de traitement des réclamations qualité produit reçues. Au-delà de répondre aux exigences, la gestion des réclamations qualité produit est également primordial pour maintenir la confiance et la satisfaction des patients envers le médicament.

Pour le traitement des réclamations qualité produit, des systèmes informatisés sont devenus indispensables pour les établissements pharmaceutiques exploitants. Ces systèmes permettent une traçabilité rigoureuse, une gestion efficace et une surveillance continue de la qualité. Ils sont aujourd'hui systématiquement utilisés, et régulièrement mis à jour ou remplacés. Du fait de leurs impacts majeurs sur les processus, la mise en place d'un processus de maîtrise des changements est nécessaire pour toute modification importante sur ces systèmes.

Ce processus de maîtrise des changements est donc la pierre angulaire à tout projet de changement d'un système informatisé utilisé dans le traitement des réclamations qualité produit au sein d'un établissement pharmaceutique exploitant.

Cette thèse se propose de définir dans sa première partie les généralités relatives aux établissements exploitants, aux réclamations qualité produit, aux systèmes informatisés puis à la maîtrise des changements.

Dans sa seconde partie, elle présente un projet mondial de changement de système informatisé utilisé dans le traitement des réclamations qualité produit au sein d'un groupe pharmaceutique.

Dans sa troisième partie, elle aborde la gestion du projet de changement à l'échelle locale.

Son objectif est de fournir une analyse détaillée des pratiques actuelles et de présenter un projet de mise en place au sein d'un groupe pharmaceutique et de son établissement exploitant français.

II. Généralités sur le site exploitant, la réclamation qualité produit, le système informatisé et la maîtrise des changements

Le projet d'implémentation d'un nouveau système informatisé de gestion des réclamations qualité produit au sein d'un établissement pharmaceutique exploitant représente un enjeu crucial. Plusieurs processus sont impactés et déployés pour mener au succès de ce projet.

Nous commençons par les rappels nécessaires concernant l'établissement pharmaceutique exploitant, suivi par les rappels relatifs aux réclamations qualité produit, aux systèmes informatisés et au processus de maîtrise des changements.

A. Généralités sur le site Exploitant

Le médicament est un produit réglementé. Son développement, sa fabrication et sa commercialisation sont soumis à des autorisations des autorités nationales et européennes et seuls les établissements pharmaceutiques autorisés peuvent réaliser les opérations suivantes : la fabrication, l'exploitation, la distribution et l'importation.

En découlent les différents types d'établissement tels qu'ils sont définis dans le Code de la Santé Publique :

- Les fabricants : « *toute entreprise se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L.511.-1 et L.512.* » La fabrication comprend les opérations d'achat de matière première et d'article de conditionnement, de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots de produit, et de stockage associé.
- Les dépositaires : « *Toute entreprise se livrant au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état* ». Ce type d'établissement est dédié au stockage

et à la gestion de la logistique des médicaments en vue de leur distribution pour le compte d'établissement exploitant.

- Les grossistes-répartiteurs : « *toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état* ». A la différence du dépositaire, le grossiste-répartiteur est propriétaire de son stock de médicaments.
- Les importateurs : « *toute entreprise ou tout organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets mentionnés aux articles L.512 et L.511-1* ». Les médicaments importés proviennent d'états non-membres de la Communauté Economique Européenne ou d'états membres s'ils ont été fabriqués par un établissement non autorisé.
- Les exploitants : « *toute entreprise ou organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés à l'article L.4211-1.* » L'exploitation est l'ensemble des opérations pharmaceutiques définies comme-suit dans le Code de la Santé Publique : la vente en gros ou cession à titre gratuit, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi des lots, les opérations de distribution et de stockage.

L'établissement exploitant se définit donc comme un distributeur en gros ayant des responsabilités supplémentaires en lien avec la sécurité des patients (suivi des lots et pharmacovigilance), et ayant le droit de communiquer sur ses médicaments (publicité et information).

Ce type d'établissement est une spécificité française se différenciant des distributeurs des autres pays qui organisent différemment la gestion de la pharmacovigilance et qui ont moins d'obligations concernant le suivi des lots.

En effet, parmi les opérations pharmaceutiques liées à l'exploitant, le suivi des lots des médicaments correspond en France, à plusieurs activités attendues par les autorités listées ci-après. Elles sont toutes sous la responsabilité et la surveillance du Pharmacien Responsable de l'établissement exploitant :

- Organisation d'une astreinte pharmaceutique : l'établissement exploitant se doit d'être accessible en permanence et il doit pouvoir faire parvenir en urgence les commandes de médicaments.
- Gestion des signalements de suspicions de contrefaçon, détournement et falsification : l'établissement doit enregistrer, investiguer et communiquer aux autorités l'ensemble des suspicions dont il a la connaissance.
- Gestion des rappels de lot : l'établissement doit avoir la capacité de déclencher, en accord avec les autorités de santé, le rappel d'un ou plusieurs lots. Il doit démontrer sa capacité en réalisant une simulation annuellement.
- Revue Qualité Produit : l'établissement revoit annuellement la qualité des produits fabriqués en analysant la documentation mise à disposition par les sites de production.
- Suivi de la traçabilité des lots distribués et gestion des retours de produits : par la mise en place de processus dédiés en lien avec le dépositaire et les sites de production.
- Gestion des excursions de température : l'établissement fournit une analyse qualité pour confirmer le maintien ou non de la qualité d'un produit exposé à une température non conforme aux conditions de conservation.
- Gestion des Réclamations Qualité Produit, que nous allons développer ci-après.

B. Généralités sur les réclamations qualité produit

Comme tout autre bien de consommation, un médicament peut être défectueux ou suspecté défectueux. Le patient ou un professionnel de santé peut communiquer ce défaut à l'établissement exploitant en utilisant les contacts disponibles sur les boîtes de médicaments ou sur internet. Dès lors que cette communication est reçue par l'établissement exploitant, elle est considérée comme une réclamation qualité produit.

2. Définition de la réclamation qualité produit

La réclamation qualité produit dans un établissement exploitant peut se définir comme : la communication par un patient, un professionnel de santé, un client ou une autorité, d'un défaut ou d'une suspicion de défaut d'un produit distribué. Le défaut peut être lié à l'identité, au dosage, à la quantité, à la pureté, à l'apparence, à la manipulation, ou au conditionnement du médicament.

La réclamation qualité produit se différencie du retour d'expérience client, qui se présente sous la forme d'une proposition d'amélioration des caractéristiques connues du produit. Cette proposition a pour objectif d'améliorer un problème lié à la conception ou à une propriété intrinsèque du médicament.

Ces définitions peuvent varier d'un établissement à l'autre. Elles représentent ici la définition adoptée dans le cadre du projet.

3. Réglementation liée aux réclamations qualité produit

La gestion des réclamations qualité produit dans l'industrie pharmaceutique en France est soumise à des réglementations spécifiques pour garantir la sécurité des patients, la qualité des produits et la sécurisation des données.

L'établissement pharmaceutique exploitant est tenu de respecter les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Européennes qui définissent les obligations des sites de production et de distribution. Le Chapitre 8 des Bonnes Pratiques de Fabrication définit les points clés suivants :

- L'objectif de la gestion des réclamations qualité produit est de protéger la santé publique.
- La mise en place nécessaire d'un processus procéduré adapté au besoin d'enregistrement, d'évaluation et d'investigation. Les principes de gestion du risque qualité doivent être appliqués à ce processus.
- L'information des autorités compétentes concernées en cas de défaut qualité confirmé sur un médicament pouvant entraîner le rappel ou le blocage de sa distribution.
- Dans le cas d'activités externalisées, la définition des rôles et responsabilités entre les tiers impliqués.
- La formation suffisante des personnels ayant la charge de la gestion des réclamations.
- L'investigation portant sur l'échantillon défectueux retourné, l'évaluation de l'incidence, la revue des dossiers du lot et des échantillons de référence et/ou modèle, et sur l'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité et l'étendue du défaut de qualité.
- La prise de décision à la suite des résultats de l'investigation en cas de défaut qualité confirmé.
- L'analyse des causes principales et les actions correctives et préventives.

4. Enjeux liés aux réclamations qualité produit

La gestion des réclamations qualité produits dans les entreprises pharmaceutiques est d'une importance capitale pour plusieurs raisons.

La première d'entre elles est l'amélioration de la qualité des produits. En effet, chaque réclamation est une occasion d'identifier un problème potentiel et de le résoudre, ce qui peut conduire à une amélioration de la qualité par la réduction ou la suppression de la récurrence de l'apparition du défaut.

La seconde est la satisfaction des clients, puisqu'une gestion efficace et qualitative des réclamations permet de maintenir et d'améliorer la satisfaction des clients qui se sentent écoutés et pris en compte.

Également, la gestion des réclamations est obligatoire pour se conformer aux réglementations en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. En effet, les entreprises sont tenues de suivre certaines procédures lorsqu'elles reçoivent une réclamation concernant la qualité d'un produit.

En somme, la gestion des réclamations qualité produits est un outil précieux pour toute entreprise pharmaceutique soucieuse d'améliorer ses produits, de satisfaire ses clients et de se conformer aux réglementations.

5. Description du processus de gestion des réclamations qualité produit sur le site exploitant

L'apparition d'un défaut ou de sa suspicion peut avoir lieu à différentes étapes du circuit de distribution du médicament : chez un grossiste-répartiteur, chez un professionnel de santé, à l'officine ou chez le patient. Elle est l'étape préliminaire à toutes les suivantes.

Les étapes suivantes sont toutes celles sous la responsabilité de l'établissement pharmaceutique exploitant :

- Réception de la réclamation par un point de contact désigné du site exploitant. Il peut être un prestataire dédié (activité externalisée) ou un poste responsable de cette activité en interne. Ce point de contact doit être accessible par différents canaux (email, téléphone, fax, ...) pour s'adapter à la variabilité des déclarants cités précédemment.
- Enregistrement de la réclamation par un personnel qualifié du site exploitant. Les informations communiquées par le déclarant sont enregistrées, catégorisées et questionnées ; avec pour objectif d'obtenir un maximum d'information pour l'analyse et l'investigation qui suivent.
- Analyse de la réclamation par l'établissement exploitant, afin de définir la criticité et la récurrence, puis détermination de la priorité de l'investigation à mener. En fonction de la typologie de défaut communiqué, l'établissement exploitant identifie le site de fabrication ou de conditionnement qui est chargé d'investiguer.
- Transfert des informations au site de fabrication ou de conditionnement qui se charge de réaliser l'investigation. Les équipes priorisent cette investigation en fonction du niveau de priorité définie lors de l'analyse.
- Réception du rapport d'investigation finalisé.
- Analyse du rapport d'investigation, par l'établissement exploitant, pour s'assurer que les éléments nécessaires sont bien mentionnés dans le rapport. Par exemple, en cas de découverte de la cause racine du défaut, des actions visant à éliminer la récurrence sont mises en œuvre.
- Communication au déclarant des conclusions de l'investigation par le site exploitant.

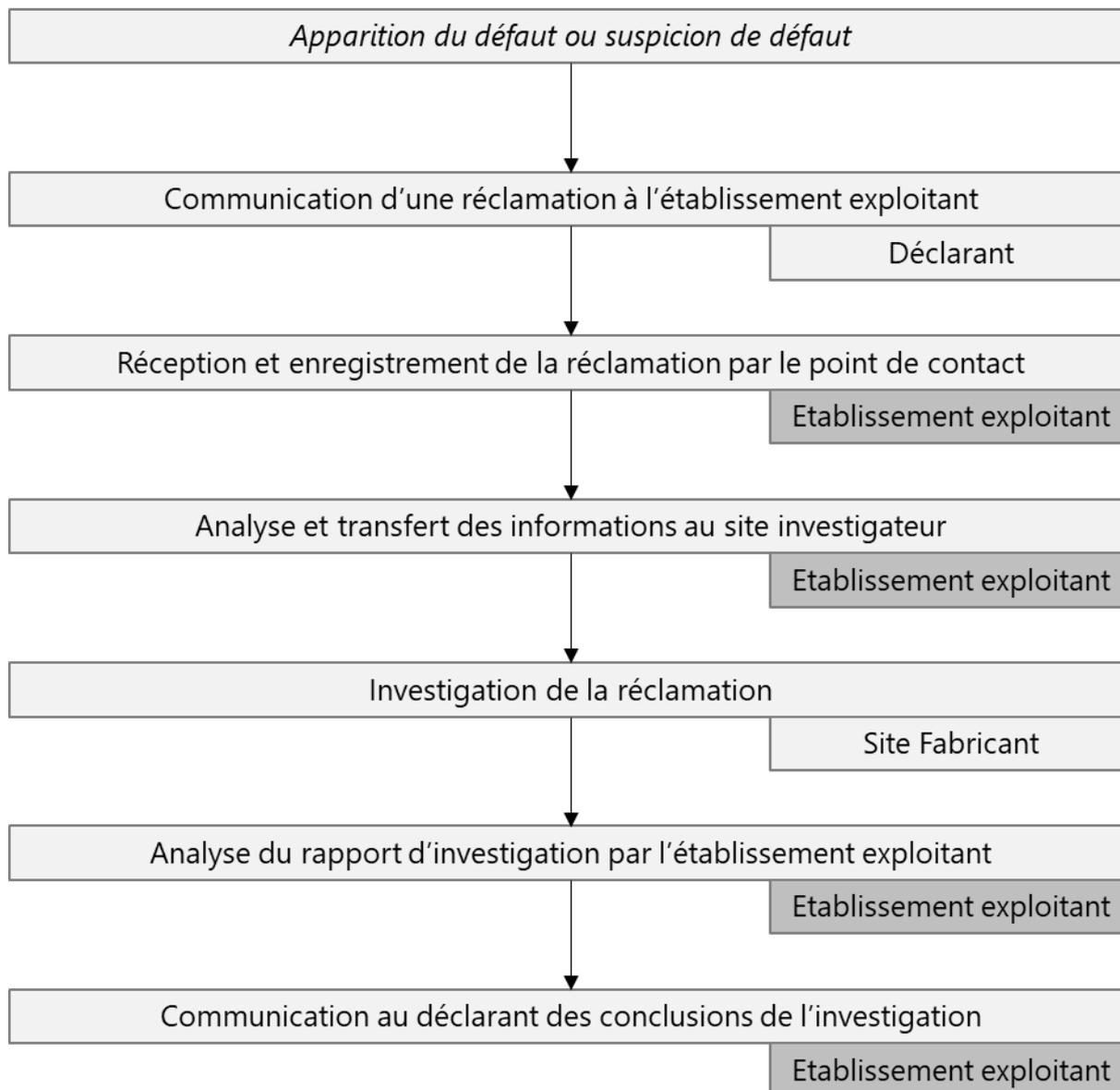


Figure 1 - Illustration du processus de traitement des réclamations qualité produit

6. Conclusion sur les réclamations qualité produit

En conclusion, les réclamations qualité produit jouent un rôle crucial dans les établissements pharmaceutiques exploitants. Elles servent non seulement de baromètre pour évaluer la performance et la conformité des produits, mais aussi comme un outil précieux pour l'amélioration continue. En répondant efficacement aux réclamations, les entreprises peuvent identifier les problèmes potentiels, prendre des mesures correctives et préventives, et améliorer ainsi la qualité de leurs produits. De

plus, une gestion proactive des réclamations qualité produit renforce la confiance des clients et des régulateurs, tout en assurant la sécurité des patients. Ainsi, les réclamations qualité produit ne sont pas seulement une obligation réglementaire, mais aussi une opportunité stratégique pour l'excellence opérationnelle et la réussite commerciale.

Cependant le volume de données généré par ce traitement peut être conséquent et nous impose l'utilisation de systèmes informatisés validés performants pour un traitement efficace et efficient des réclamations.

C. Généralités sur les systèmes informatisés

Dans un monde où la technologie évolue à un rythme sans précédent, l'industrie pharmaceutique se trouve à l'intersection de l'innovation scientifique et de la révolution numérique. Les systèmes informatisés sont devenus un pilier de cette industrie, jouant un rôle crucial dans presque tous les aspects, de la recherche et développement à la fabrication et la distribution des médicaments. Ces systèmes offrent une précision, une efficacité et une traçabilité inégalées, garantissant que les médicaments vitaux sont développés et livrés aux patients en toute sécurité et conformément aux normes réglementaires les plus strictes.

1. Définition d'un système

Pour commencer, la notion de système se définit dans le dictionnaire Larousse comme « un ensemble d'éléments considérés dans leurs relations à l'intérieur d'un tout fonctionnant de manière unitaire ». Ces éléments interagissent pour répondre à l'objectif du système entier.

- Les caractéristiques principales d'un système sont les suivantes :
- Les différents composants de natures variées de ce système, pouvant être des modules de calcul ou d'enregistrement de données.

- Les interactions entre les composants, permettant de récupérer les données issues d'une base de données pour en calculer des impacts ou des indicateurs, ou communiquer automatiquement des informations.
- Les fonctionnalités du système, ensemble de composants et d'interactions permettant la réalisation d'une action complexe. Ces fonctionnalités ont une finalité et un objectif clair.
- La régulation de ces composants, interactions et fonctionnalités. Par l'utilisation de fonctionnalités spécifiques, comme le suivi des changements, les boucles de contrôle ou les tests automatiques, le système vérifie son bon fonctionnement.

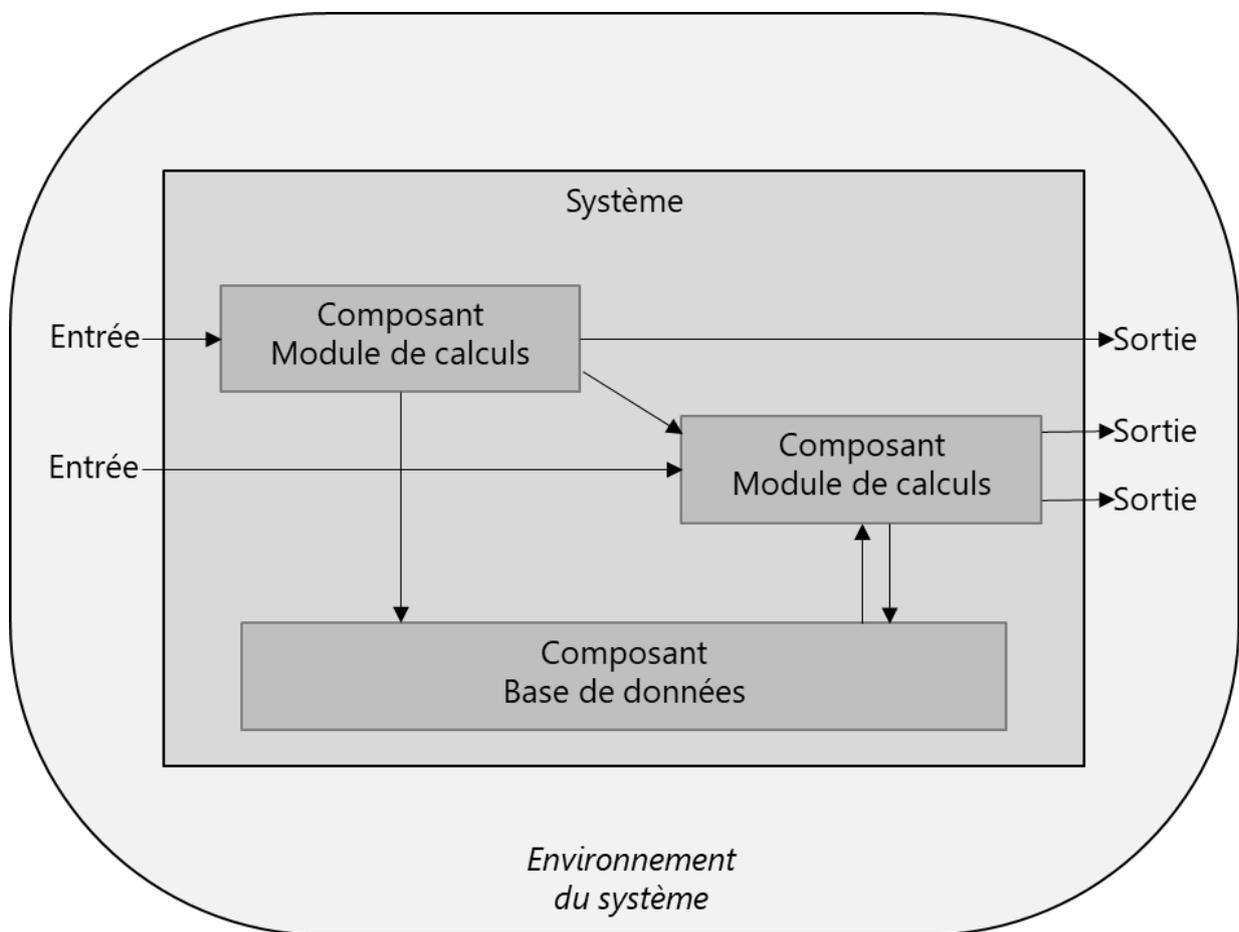


Figure 2 - Illustration d'un système

2. Définition d'un système informatisé

Un système informatique est un ensemble coordonné de ressources matérielles (hardware) et logicielles (software) qui collecte, traite, stocke et/ou distribue des informations.

Un système informatisé quant à lui est un système informatique à destination d'un utilisateur (et son équipement). Dans le contexte industriel, et plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique, un système informatisé inclut :

- Des logiciels spécialisés pour la gestion des données, la recherche, le développement, la production, le contrôle qualité, et la distribution.
- Des interfaces utilisateur pour permettre aux employés d'interagir avec le système, souvent via des applications web ou mobiles.
- Du matériel informatique comme des serveurs, des ordinateurs, des systèmes de stockage, et des dispositifs de réseau.

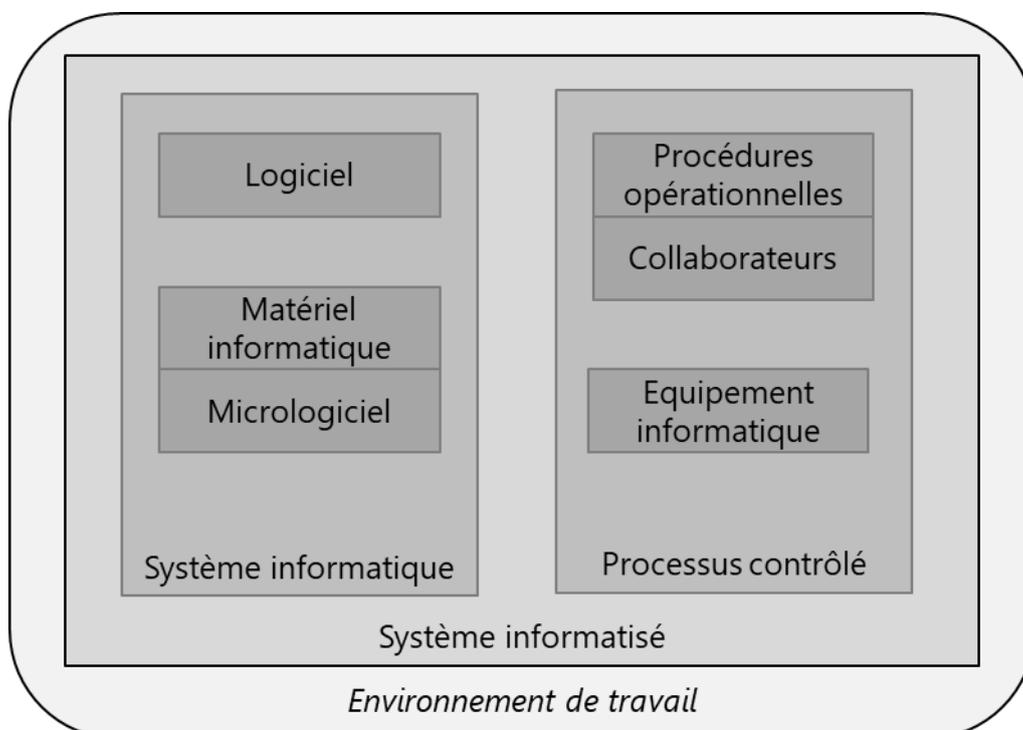


Figure 3 - Illustration issu du PICS présentant les interactions entre les systèmes

Un système informatisé dans l'industrie pharmaceutique fait référence à un ensemble de logiciels et de matériels conçus pour gérer et automatiser divers processus au sein de l'industrie. Ces systèmes couvrent une large gamme d'applications, par exemple :

- Gestion documentaire, pour la maîtrise du cycle de vie documentaire des procédures ou des documents promotionnels par exemple.
- Gestion des réclamations qualité produit, pour la maîtrise du processus d'investigation et des interactions entre les différents sites.
- Gestion des ressources humaines, pour le suivi des employés, de leurs accès, de leur parcours, de leurs formations et de leurs rémunérations.
- Gestion de la pharmacovigilance, pour la maîtrise des signalements des cas de pharmacovigilance.
- Gestion de l'inventaire, des stocks et des livraisons.

En somme, les systèmes informatisés sont essentiels pour l'efficacité opérationnelle, la conformité réglementaire, la sécurité des patients et l'innovation continue dans l'industrie pharmaceutique. Leur complexité dépend des fonctionnalités et des dispositifs de régulation intégrés, mais également des éventuelles interfaces avec d'autres systèmes.

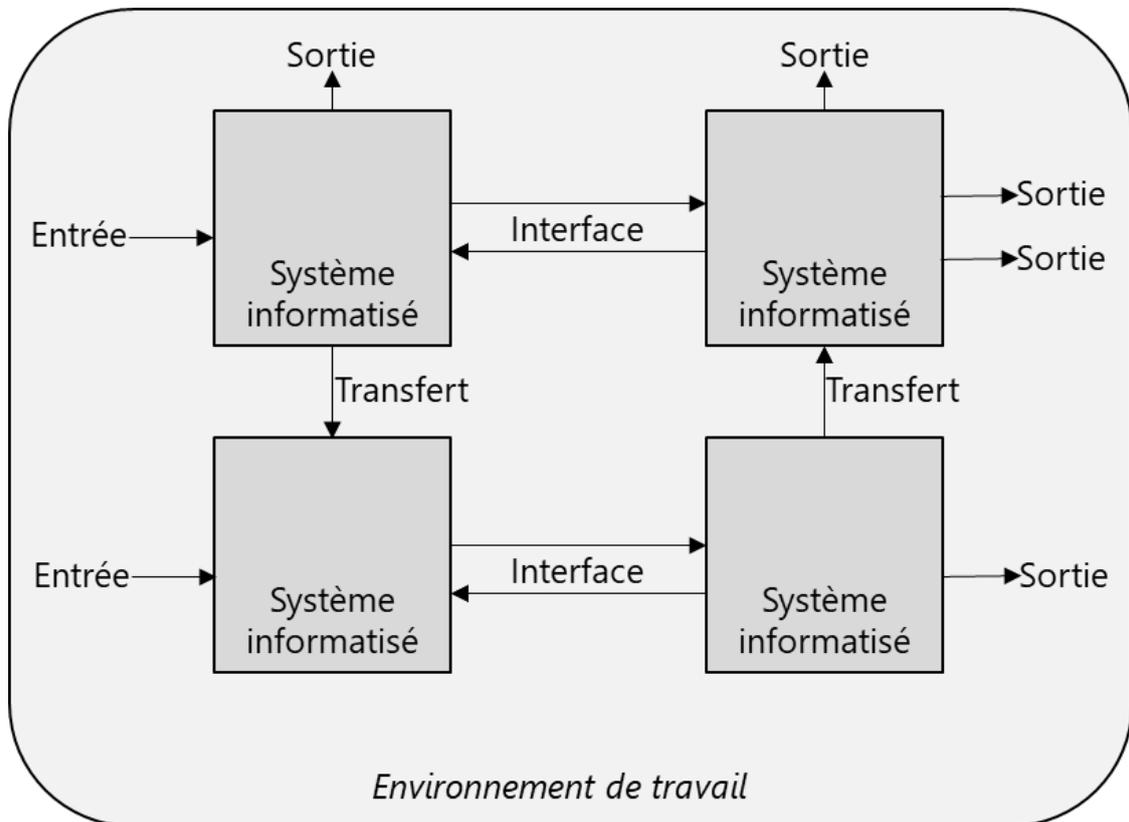


Figure 4 - Illustration représentative d'un environnement multi-système avec interfaçage

3. Définition d'un système informatisé selon les textes réglementaires

Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes définissent un système informatisé de la façon suivante : « un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités ». Cette définition se concentre sur ce qui constitue un système informatique excluant les notions d'utilisateur, d'équipement et d'interface qui définissent les systèmes informatisés.

La Food and Drug Administration dans le 21CFR part11 et le PIC/S dans le « *Good practices for computerized systems in regulated GxP environments* » définissent un système informatisé en l'intégrant dans son environnement, et en incluant les notions d'utilisateur, d'équipement et d'interface.

4. Définitions des types de développements des systèmes informatisés

Pour répondre à l'ensemble des besoins de l'entreprise, le système informatisé peut être développé et implémenté de différentes façons. Ci-dessous les différentes possibilités :

- Développement interne, le système est développé par des équipes internes à l'entreprise. Ces équipes doivent concevoir, implémenter, qualifier et valider le système. Il s'agit là du développement le moins plébiscité actuellement dans les entreprises, en effet il nécessite de disposer de l'ensemble des équipes de développement en capacité de réaliser l'ensemble des étapes pour tous les types de systèmes en permanence au sein de l'entreprise.
- Développement par une entreprise tiers :
 - Développement sans modification pour le client : solution dite « clé en main ». Le client reçoit directement des accès et un outil fonctionnel. Les étapes de validation sont réalisées en amont par le fournisseur (reste à charge du client de vérifier la validation).
 - Développement avec modification pour le client : la plus importante partie du développement est déjà réalisée. Le client peut choisir de personnaliser des fonctionnalités et/ou automatiser certaines actions. Le support de ce système reviendra au fournisseur. Le maintien de l'état validé est sous la responsabilité du client en collaboration avec le fournisseur (hors exception mentionnée dans le contrat).

Ces entreprises ont un grand nombre de clients (au-delà des établissements pharmaceutiques) et elles permettent de fournir rapidement une solution fonctionnelle et personnalisable pour répondre aux besoins des entreprises.

Plusieurs avantages sont présents :

- Maitrise des coûts et des durées de développement : le système étant déjà créé, la mise en application est accélérée et maîtrisée. Le coût est connu sur plusieurs années.
- Uniformisation des systèmes : en utilisant un même fournisseur pour plusieurs systèmes, il est possible de créer facilement des interfaces entre les systèmes.

Par exemple :

- Une liaison entre le système de gestion des réclamations et le système de suivi des lots permet de créer facilement une fonctionnalité de vérification des numéros de lots intégrés aux systèmes de gestion des réclamations en utilisant les données de l'autre système.
- Une liaison entre le système de gestion documentaire et le système de gestion des réclamations permet la création d'enregistrements directement depuis le système de gestion des réclamations.
- Une liaison entre le système de pharmacovigilance et le système d'information médicale permet une communication immédiate des signalements de pharmacovigilance.

L'utilisation de tels développements n'est cependant pas sans conséquence à long terme pour les entreprises pharmaceutiques puisqu'elles amenuisent leur capacité de développer en interne des solutions sur mesure, et elles se voient finalement contraintes de recourir systématiquement à des fournisseurs externes pour tous les développements.

5. Définition des systèmes informatiques répondant aux bonnes pratiques

Un système informatique répondant aux bonnes pratiques se définit comme un système intervenant dans un processus décrit dans les bonnes pratiques pharmaceutiques (Bonnes Pratiques de Fabrication, de Distribution en Gros, de Pharmacovigilance, etc.).

Ces systèmes doivent être validés comme tous les systèmes informatiques. Cependant leurs validations doivent prendre en compte les impacts sur les patients, la qualité et la sécurité des produits, et sur les processus, aussi bien en cas de fonctionnement qu'en cas de dysfonctionnement.

6. Exigences réglementaires liées aux systèmes informatisés

Les Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes disposent d'une annexe 11 dédiée aux systèmes informatisés. Elle s'articule autour du principe de cycle de vie des systèmes et en intègre une approche basée sur la gestion des risques qualité. Les exigences applicables incluent de ce fait les éléments suivants :

- La maîtrise du cycle de vie des systèmes, de la phase d'initiation à la mise hors service.
- La gestion rationalisée des risques en prenant en compte la sécurité des patients, l'intégrité des données et la qualité du produit.
- La prise en compte des fournisseurs de services et systèmes dans la maîtrise de la conformité.
- Le principe d'une stratégie de validation.
- La fiabilité des processus de support au cycle de vie des systèmes, tels que la maîtrise des changements, la traçabilité des modifications, et la gestion des incidents.

- Les notions d'évaluation périodique des systèmes et de plan de continuité opérationnelle.
- La gestion des signatures et des enregistrements électroniques.
- La notion de qualification des infrastructures informatiques.
- La notion d'intégrité des données.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication Américaines disposent également d'une partie dédiée aux systèmes informatisés : le 21 CFR part 11. Elle inclut des exigences similaires.

7. Validation des systèmes informatisés

La validation des systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique est un processus essentiel qui garantit que les systèmes fonctionnent de manière fiable et conforme aux spécifications prévues. Voici les principes clés de ce processus :

- Approche basée sur les risques : Cette approche permet de concentrer les efforts de validation sur les aspects les plus critiques du système. Par exemple, un système qui gère des données cliniques sensibles nécessiterait une validation plus rigoureuse qu'un système utilisé pour des tâches administratives.
- Conformité réglementaire : Les systèmes informatisés utilisés dans l'industrie pharmaceutique doivent se conformer à diverses réglementations, telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). La validation permet de démontrer cette conformité.
- Documentation et traçabilité : Toutes les étapes du processus de validation doivent être soigneusement documentées, notamment la définition des exigences, la conception du système, les tests de validation, et toute modification apportée au système.

- Tests de validation : Les tests de validation sont effectués pour vérifier que le système fonctionne comme prévu. Cette étape peut inclure des tests fonctionnels (pour vérifier que le système fait ce qu'il est censé faire) et des tests non fonctionnels (pour vérifier des aspects tels que la performance et la sécurité).
- Révision et amélioration continues : Le processus de validation ne se termine pas une fois que le système est mis en service. Ce processus doit être révisé et amélioré en continu pour s'assurer qu'il reste conforme et efficace face aux évolutions des exigences et des technologies.

Il existe également des guides spécifiques, comme le GAMP® 5, qui fournissent des recommandations détaillées sur la manière de valider les systèmes informatiques dans l'industrie pharmaceutique.

La validation des systèmes informatisés est un processus structuré qui se déroule en plusieurs étapes spécifiques. Voici les principales étapes de ce processus :

- Définition des exigences : Cette étape consiste à définir précisément ce que le système doit faire, incluant les fonctionnalités requises, les performances attendues, les normes de sécurité à respecter, etc.
- Consultation des fournisseurs et cahier des charges : Les fournisseurs potentiels sont consultés et un cahier des charges est établi pour sélectionner le système le plus approprié.
- Analyse de risque : Une analyse de risque est réalisée pour identifier et évaluer les risques associés à l'utilisation du système. Cette étude peut inclure des risques liés à la sécurité des données, à la performance du système, etc.
- Conception du système : Sur la base des exigences définies, le système est conçu. Cette conception doit être documentée de manière détaillée.

- Qualification d'Installation (QI), Qualification Opérationnelle (QO), Qualification de Performance (QP) : Ces qualifications permettent de vérifier que le système est correctement installé, qu'il fonctionne comme prévu et qu'il donne les résultats attendus.
- Rapport final de validation et attestation : Un rapport final de validation est rédigé pour documenter tout le processus de validation. Ce rapport doit inclure une attestation que le système a été validé et est prêt à être utilisé.
- Revue périodique / validation périodique : Une fois que le système est en service, il doit être régulièrement revu et revalidé pour s'assurer qu'il continue de fonctionner comme prévu.

Il est important de noter que ces étapes peuvent varier en fonction des spécificités de chaque système et des réglementations applicables.

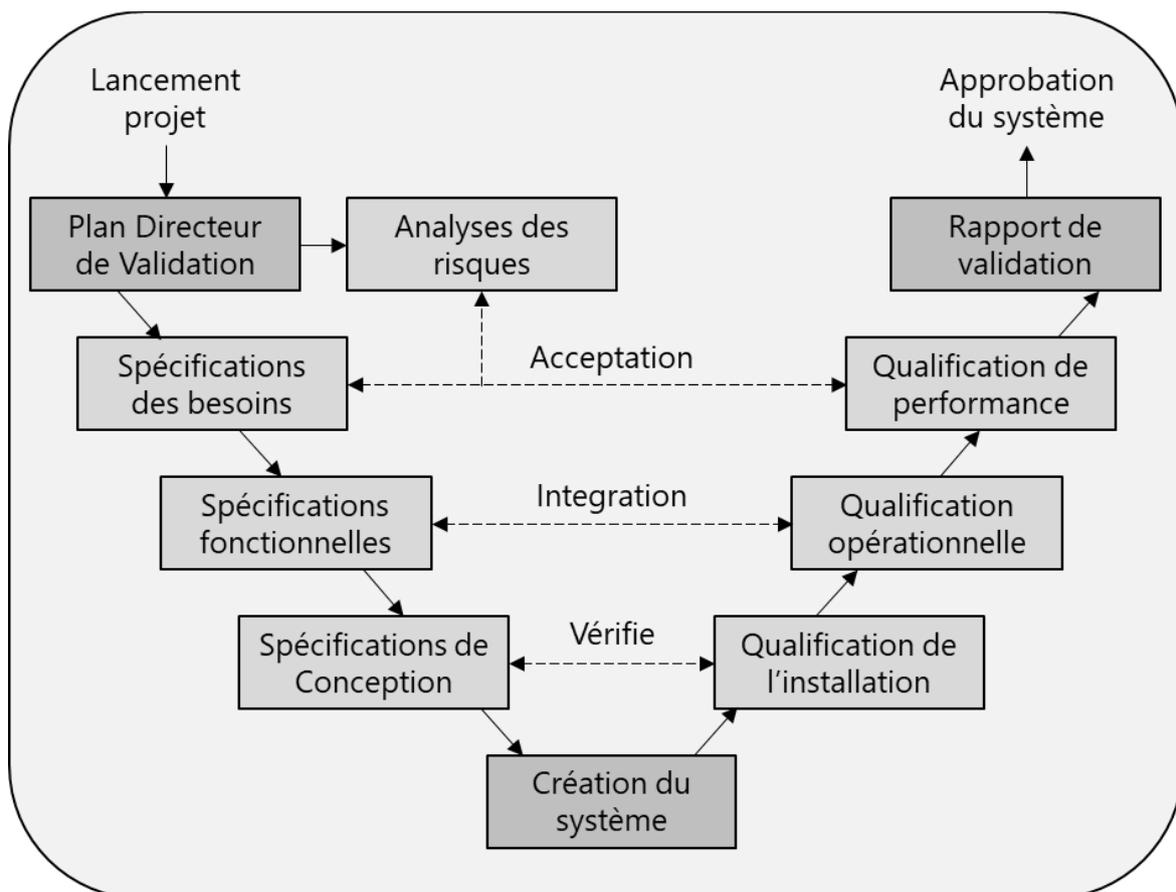


Figure 5 - Illustration représentative d'un processus de validation selon GAMP V

8. Les guides et recommandations relatifs aux systèmes informatisés

Du fait de la complexité réglementaire et des exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication Européennes et Américaines, des groupes de travail ou des organisations institutionnelles constitués d'experts publient des guides et des listes de recommandations applicables au développement et à l'implémentation des systèmes informatisés en conformité ou en anticipation des exigences réglementaires.

Les guides et recommandations présentés ci-après peuvent être utilisés lors de la préparation du processus et des plans de validation des systèmes informatisés. Ils permettent aux équipes en charge de la validation de s'assurer que leurs processus et plans sont conformes aux attentes actuelles des autorités.

a. PICS

La première organisation est le *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (PICS) fondé en 1970 en Europe par les 10 pays membres de l'Association Européenne de Libre Echange (AELE). Les rédacteurs ont pour ambition d'harmoniser les pratiques d'inspection, de former les inspecteurs et de mettre en place une reconnaissance mutuelle des rapports d'inspection entre les communautés internationales.

Le PICS a atteint son but et est composé à ce jour de 46 autorités compétentes (dont l'autorité de Santé Française) qui permettent d'éviter les redondances d'action dans le domaine des inspections par la mise en commun des connaissances.

Le PICS a publié en 2004 une première version du guide de bonne pratique d'utilisation des systèmes informatisés dans les environnements liés aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution.

Ce guide est un support pour les inspecteurs pour les aider à identifier les points critiques des systèmes. Ce guide étant public, il est d'usage pour les laboratoires

pharmaceutiques de s'en servir pour anticiper les attentes des autorités réglementaires compétentes.

b. ICH

La seconde organisation est la Conférence Internationale pour l'Harmonisation (ICH), fondée en 1990 par les autorités japonaises, européennes et américaines. Elle a pour objectif d'harmoniser les exigences réglementaires et techniques entre les pays afin d'accélérer la mise à disposition des médicaments dits « innovants ».

ICH a publié une série de quatorze guides qualité reprenant le cycle de vie du médicament. Le guide ICH Q10 publié en 2009 propose un modèle de système de management de la qualité applicable à l'industrie pharmaceutique en reprenant les principes énoncés dans le guide publié précédemment (ICH Q9) décrivant la gestion des risques.

c. GAMP

Le forum GAMP a été créé en 1991 par *l'International society for pharmaceutical engineering* (ISPE), qui regroupe des experts de l'industrie et se propose de répondre aux exigences des autorités réglementaires, notamment par la publication de guides.

La première version du guide dédié aux systèmes informatisés était à destination des fournisseurs de systèmes automatisés à l'usage de l'industrie pharmaceutique. Il a été publié en 1994, ce guide prenait en compte les exigences réglementaires américaines et européennes et proposait des solutions communes pour leur application, en utilisant des standards reconnus.

Les versions suivantes intégrèrent le rôle des utilisateurs des systèmes, à savoir les industries pharmaceutiques, et proposent une approche de la conformité des systèmes informatisés basée sur les risques.

Ce guide se base également sur la maîtrise du cycle de vie des systèmes, avec une forte implication des fournisseurs, et propose une stratégie de validation adaptable à toutes les tailles d'entreprise.

Au fur et à mesure des mises à jour, ce guide est devenu une référence internationale pour la conformité des systèmes informatisés. Depuis juillet 2022, une seconde édition est publiée. Il s'agit d'une mise à jour majeure pour ce guide qui a pour objectif de s'aligner aux pratiques actuelles.

d. ASTM

*L'American society for testing and material (ASTM) est un organisme de normalisation formé d'ingénieurs spécialisés. Il publie une première version en 2007 du guide *Specification, design, and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing systems and equipment.**

Ce texte de cinq pages décrit une approche basée sur les risques et la connaissance scientifique pour la spécification, le développement et la vérification des systèmes informatisés ayant un impact potentiel sur la qualité des produits et sur la sécurité des patients.

Dans un objectif d'optimisation de l'implémentation de la réglementation, ce document se focalise sur le cycle de vie des systèmes informatisés, en insistant sur l'adéquation des activités de vérification aux activités de conception, approche reprise et développée par le GAMP 5.

e. EDQM

L'European directorate for the quality of medicines & healthCare (EDQM) fait partie du Conseil de l'Europe. Cet organisme a principalement la charge de la rédaction d'une pharmacopée commune européenne, mais est également à l'origine de publications sur des problématiques générales de management de la qualité.

En 2009 il publie une première version du guide *Validation of computerised systems* qui reprend les notions fondamentales d'approche de cycle de vie, de gestion du risque ou de catégorie de systèmes informatisés.

En se basant sur les principes du GAMP, ce guide propose différents niveaux de validation selon le type de système ou son origine (commerciale ou développée spécifiquement).

9. Principe de l'intégrité des données

L'intégrité des données est un concept fondamental en informatique qui garantit l'exactitude, la cohérence et la fiabilité des données pendant tout leur cycle de vie. Voici les principes généraux de l'intégrité des données :

- Exactitude : Les données doivent être correctes et précises. Par exemple, si une base de données stocke les adresses des pharmacies, chaque adresse doit être correcte et complète.
- Cohérence : Les données doivent être cohérentes. Par exemple, si une base de données stocke des dates de réalisation d'action, l'action ne peut pas être enregistrée comme ayant été réalisée dans le futur.
- Fiabilité : Les données doivent être fiables, c'est-à-dire qu'elles doivent être à jour et exactes à tout moment. Par exemple, si la priorité d'un dossier de réclamation est réhaussé, cette donnée doit être correctement mise à jour.
- Non-répudiation : Il doit être impossible pour une personne de nier qu'elle a créé ou modifié des données. Ce principe est souvent réalisé en utilisant des techniques de cryptographie.
- Accessibilité : Les données doivent être accessibles et utilisables par les personnes autorisées, et seulement par elles. Des contrôles d'accès peuvent notamment être mis en place.

- Durabilité : Les données doivent être protégées contre la perte. Ce principe est souvent réalisé en utilisant des techniques de sauvegarde et de récupération.
- Conformité : Les données doivent être conformes aux lois et réglementations applicables. Par exemple, certaines données peuvent être soumises à des lois sur la protection de la vie privée.

Ces principes aident à garantir que les données restent un atout précieux et fiable pour l'établissement. Ils sont essentiels pour maintenir la confiance des utilisateurs dans les systèmes qui gèrent et utilisent ces données.

10. Bonnes pratiques d'intégrité des données

Pour assurer cette intégrité, plusieurs bonnes pratiques sont à implémenter et utiliser dans les systèmes informatisés. Ils font partie des attendus des systèmes informatisés :

- Validation des données : utiliser des contrôles de validation pour s'assurer que les données entrées dans le système sont correctes et cohérentes. Par exemple, utiliser des expressions régulières pour vérifier le format des adresses e-mail.
- Contrôles d'accès : restreindre l'accès aux données aux seules personnes qui en ont besoin. Utiliser des rôles et des permissions spécifiques pour contrôler qui peut voir, modifier ou supprimer les données.
- Sauvegardes régulières : effectuer des sauvegardes régulières des données pour protéger contre la perte de données ; puis assurer que les sauvegardes sont stockées en toute sécurité et tester régulièrement leur restauration.
- Journalisation et audit : enregistrer qui accède aux données et comment elles sont utilisées par les utilisateurs dans le système. Ce type de fonctionnalité peut aider à identifier et à prévenir les activités suspectes.
- Formation des utilisateurs : former les utilisateurs sur l'importance de l'intégrité des données et sur les bonnes pratiques pour la maintenir.

- Gestion des modifications : utiliser un processus de gestion des modifications pour suivre et contrôler les modifications apportées aux données. Ce processus peut aider à prévenir les erreurs et à faciliter la résolution des problèmes.
- Vérifications régulières de l'intégrité des données : effectuer régulièrement des vérifications de l'intégrité des données pour identifier et résoudre les problèmes. Ces vérifications peuvent inclure des éléments comme la recherche de données en double ou manquantes.

11. Conclusion sur les systèmes informatisés

En conclusion, les systèmes informatisés validés jouent un rôle essentiel dans le traitement des réclamations qualité produit au sein des établissements pharmaceutiques exploitants. Ils permettent une gestion efficace et précise des réclamations, en assurant la traçabilité, l'exactitude et la cohérence des données. Ces systèmes facilitent l'identification rapide des problèmes de qualité, la mise en œuvre de mesures correctives et préventives, et finalement, l'amélioration de la qualité du produit. De plus, ces systèmes renforcent la conformité réglementaire et la confiance des clients en fournissant une documentation solide et vérifiable. Ainsi, les systèmes informatisés validés sont non seulement indispensables pour la gestion des réclamations qualité produit, mais ils sont également un pilier de l'excellence opérationnelle et de la réussite commerciale dans l'industrie pharmaceutique.

D. Généralités sur la maîtrise des changements

L'amélioration continue des processus d'une entreprise fait partie de la qualité des entreprises.

Dans un environnement réglementaire pharmaceutique en constante évolution, la maîtrise des changements est devenue une compétence essentielle pour les entreprises. Elle permet aux organisations de s'adapter efficacement aux nouvelles avancées technologiques et aux nouvelles réglementations.

La maîtrise des changements ne se limite pas à la simple réaction aux transformations, mais implique une anticipation proactive et une planification stratégique pour assurer la continuité des opérations et la satisfaction des collaborateurs et des clients.

En fin de compte, une gestion efficace du changement peut conduire à une amélioration de la performance globale de l'entreprise et à une plus grande résilience.

1. Description du processus de maitrise des changements

La maitrise des changements fait partie intégrante de la partie amélioration continue du système de management de la qualité qui comprend :

- la gestion des dérogations ou des déviations, correspondant aux écarts aux procédures.
- La gestion des risques qualité en suivant les étapes d'identification, d'analyse, de mise sous contrôle, puis de revue des risques.
- la gestion des actions correctives et préventives, permettant d'éliminer ou de réduire l'occurrence d'une déviation ou d'une dérogation.
- le suivi des indicateurs et de leurs communications lors des revues de direction qualité.

Ce processus de maitrise des changements suit les grandes étapes (PDCA) définissant l'amélioration continue :

- La planification (Plan – P) : établissement d'un plan d'action (comprenant les tâches, dates, et responsabilités) pour la mise en œuvre du changement.
- La mise en œuvre (Do – D) : réalisation des tâches prévues dans le cadre du changement et remontées des écarts à la planification pour évaluation des impacts et adaptation de la planification si un besoin est identifié.

- La vérification (Check – C) : évaluation des résultats et des impacts du changement puis comparaison des résultats avec les objectifs attendus.
- L'action (Act – A) : en fonction des résultats, ajustement de la planification et suivi des prochaines améliorations.

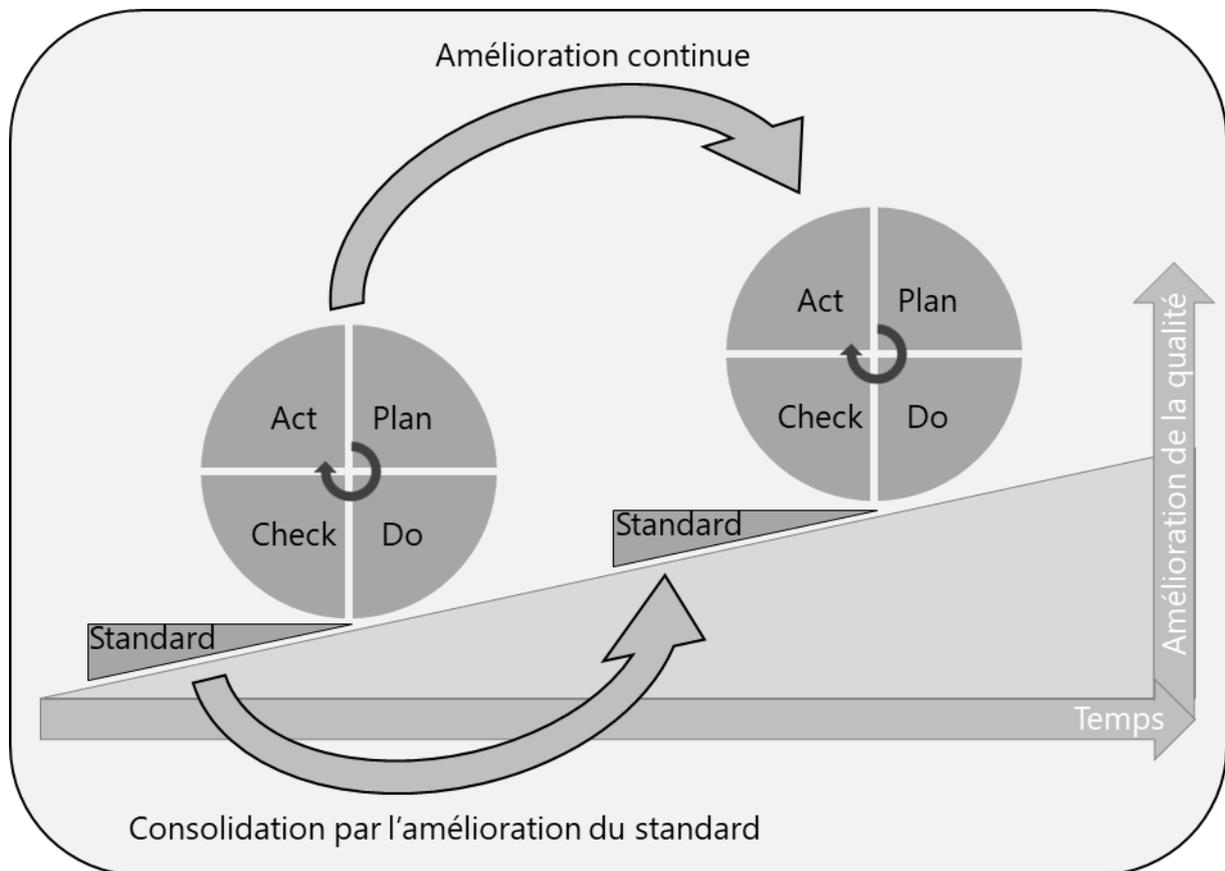


Figure 6 - Illustration du principe d'amélioration continue par l'application du PDCA

L'objectif principal de la mise en place d'un processus de maîtrise des changements est de s'assurer de la qualité de l'implémentation d'un changement supposé bénéfique et/ou nécessaire aux processus, en identifiant, analysant et maîtrisant les risques associés au changement. Les risques peuvent être liés à la documentation (procédure ou instructions écrites), aux collaborateurs (formation et habilitation), au contexte réglementaire et légale, et aux outils utilisés.

2. Réglementation relative à la gestion des changements

Les Bonnes Pratiques de Fabrication rappellent que la gestion de la qualité et la gestion du risque sont intriqués dans l'élaboration du système de management de la qualité de l'établissement pharmaceutique exploitant. C'est pourquoi les exigences réglementaires suivantes en lien avec la maîtrise des changements précisent que :

- Des dispositions sont en place pour l'évaluation et l'approbation en amont des changements.
- Des évaluations post-implémentations sont réalisées pour confirmer l'atteinte des objectifs, ainsi que l'absence d'impact négatif sur le médicament, les patients ou le système de management de la qualité.
- Le processus de maîtrise du changement doit être procéduré et documenté selon les bonnes pratiques documentaires.

3. Guides relatifs à la gestion des changements

L'ICH Q10 décrit un modèle global de système qualité pharmaceutique efficace, basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (ISO). Il s'applique au développement et à la fabrication des médicaments tout au long du cycle de vie du produit.

Ces principes visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments tout au long de leur cycle de vie.

L'ICH Q10 énonce que l'innovation, l'amélioration continue, les résultats de la surveillance des performances des processus et de la qualité des produits, ainsi que les CAPA – actions correctives et actions préventives, sont les moteurs du changement. Il est donc nécessaire, dans le but d'évaluer, d'approuver et de mettre en œuvre correctement ces changements, de disposer d'un système de maîtrise du changement efficace. Ce système efficace doit reposer sur la maîtrise des risques, l'évaluation par

des experts, l'intégration au système de management de la qualité et l'évaluation post-implémentation des changements.

4. Processus standard de maîtrise des changements

Le processus de maîtrise des changements est décrit dans une procédure conformément à la réglementation. Ce processus reprend les principales étapes suivantes :

- Etat des lieux : description de l'état initial du processus, de ses intervenants, de sa documentation et de ses interactions.
- Description du changement avec les modifications technico-pratiques associés aux raisons et objectifs finaux du changement.
- Analyse des impacts attendus sur le processus, le produit, la documentation, les patients.
- Identification et analyse des risques associés aux changements. Mise en place des mesures de minimisation des risques identifiés conformément au processus de gestion des risques.
- Définition du plan d'action permettant d'atteindre l'objectif final du changement en maîtrisant les risques identifiés. Chaque tâche du plan d'action a un rationnel, un livrable attendu, une estimation de la charge associée, un responsable, et une date de livraison attendue.
- Validation du plan d'action par les responsables hiérarchiques ou par les membres de comité décisionnaire.
- Suivi de la mise en place du plan d'action et remontée des problématiques identifiées.
- Approbation finale du changement et clôture de la demande de changement.

- Analyse post-implémentation et vérification de l'impact.
- Archivage de la documentation en lien avec le changement.

Ainsi, l'implémentation d'un nouveau système informatisé de gestion des réclamations qualité produit est un changement majeur au sein d'un établissement pharmaceutique exploitant. Ce projet représente un enjeu crucial, et nécessite un déroulé très complet, incluant des étapes à deux niveaux, global et local. Dans la seconde partie de cette thèse, nous définissons les étapes mises en place lors de l'implémentation du projet. Toutes ces étapes sont encadrées par un processus de changement formalisé.

III. Déroulé de l'implémentation au niveau global

A. Organisation du projet

1. Décision du changement

Un projet de changement de système informatisé de gestion des réclamations qualité produit dans une entreprise pharmaceutique débute par l'identification du besoin de changement au niveau du global.

Plusieurs facteurs peuvent justifier le besoin de changer un système informatisé dans une entreprise pharmaceutique :

- Évolution technologique : L'avènement de l'ère numérique a bouleversé les enjeux de l'industrie, et les systèmes informatisés sont aujourd'hui au centre de nombreux processus opérationnels. Les évolutions technologiques peuvent offrir de nouvelles fonctionnalités, améliorer l'efficacité et la sécurité, ou rendre les systèmes existants obsolètes.
- Optimisation des processus : Un nouveau système peut aider à optimiser les processus, à maîtriser et à améliorer continuellement. Par exemple, il peut permettre de suivre différents aspects du processus qualité comme la gestion de la documentation, les formations des collaborateurs ou encore les déviations.

- Conformité réglementaire : Les systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique doivent se conformer à diverses réglementations. Un nouveau système peut être nécessaire pour répondre à de nouvelles exigences réglementaires ou pour améliorer la conformité avec les réglementations existantes.
- Transformation numérique : La transformation numérique est un facteur clé dans l'industrie pharmaceutique. Elle peut améliorer la R&D grâce à des solutions numériques. De plus, elle peut faciliter l'accès aux données dans toute l'entreprise pour accélérer l'innovation.
- Gestion des risques : Un nouveau système peut aider à mieux gérer les risques, notamment en évitant la création de silos de données, en interconnectant les équipes et les partenaires internationaux et en permettant aux équipes de recherche, de développement et de fabrication de travailler plus efficacement.
- Réduction des coûts : par l'utilisation des systèmes d'un même éditeur, il est possible de réduire les coûts d'utilisation des différents systèmes directement (lors de l'acquisition du système), ou indirectement en réduisant les besoins de développement de solution d'interfaçage entre des systèmes différents. Par exemple, utiliser le même éditeur pour les systèmes de gestion documentaire, de gestion de l'information médicale et de gestion des réclamations qualité produit permet de réduire le coût d'acquisition et de s'affranchir du besoin d'interfaçage entre ces systèmes.

Les facteurs pris en compte sont communiqués à l'ensemble des collaborateurs concernés dans l'objectif d'améliorer l'acceptation et la compréhension du projet par les équipes.

2. Constitution des équipes

Un projet d'entreprise important implique la collaboration de plusieurs acteurs clés. Voici les différentes équipes essentielles pour un changement de système informatisé :

Les sponsors du projet	<p>Les sponsors sont généralement des membres de la direction de l'entreprise. Ils soutiennent le projet, allouent les ressources nécessaires et veillent à son alignement avec les objectifs stratégiques de l'entreprise.</p> <p>Ils représentent les différentes directions impliquées dans le projet.</p>
Les membres du comité de pilotage	<p>Le comité de pilotage valide les grandes orientations du projet et intervient en cas de décisions stratégiques.</p>
Les membres du bureau de gestion du projet	<p>Les membres du bureau sont responsables de la gouvernance du projet. Ils assurent le suivi des indicateurs de performance, la gestion des risques et la coordination entre les différentes parties prenantes.</p>
Les chefs de projet	<p>Le chef de projet est responsable de la préparation, de la réalisation et de la finalisation du projet. Il doit mobiliser les compétences nécessaires pour assurer le succès du projet, animer le groupe et maintenir l'implication de chaque acteur.</p> <p>La segmentation d'un projet d'ampleur impose la segmentation en de nombreux sous-projets, chacun étant géré par un chef de projet et coordonné par le bureau de gestion.</p>

Les opérateurs	Les opérateurs ont la charge de la réalisation opérationnelle du projet. Dans le cas d'une implémentation d'un système informatisé fourni par un éditeur, les opérateurs sont internes à l'entreprise cliente ou fournis par l'éditeur pour faciliter et accélérer l'implémentation.
Les experts	<p>Les experts travaillent en étroite collaboration avec les chefs de projets pour leur apporter toutes les expertises nécessaires à l'avancée du projet.</p> <p>Par exemple, dans le cadre d'un projet de changement de système informatisé en lien avec le processus de gestion des réclamations qualité produit, il s'agit des experts techniques reconnus du processus.</p>
Les experts référents nationaux ou régionaux.	Les experts référents nationaux sont des experts spécifiques et des points de contacts privilégiés pour chaque pays impliqué. Ils ont la responsabilité du déploiement local du nouveau système informatisé et ils coordonnent la mise à jour documentaire, la formation et la gestion des incidents. Les pays où l'impact du changement de système est plus important auront un référent national, sinon les pays seront regroupés par un référent régional.

Ces acteurs travaillent ensemble pour atteindre les objectifs fixés dans le cadre du projet. Chaque équipe apporte sa contribution spécifique, et leur collaboration est essentielle pour la réussite du projet.

3. Planification de la communication

Le lancement et le suivi d'un projet de changement de système informatisé impacte de nombreux collaborateurs, et nécessite une communication organisée et efficace. Une bonne communication permet de garantir que toutes les parties prenantes sont informées des changements à venir, comprennent les implications de ces changements et sont préparées à s'adapter à la nouvelle configuration du système. Elle joue un rôle essentiel dans la minimisation des perturbations, l'amélioration de l'acceptation du changement et la maximisation de l'efficacité opérationnelle. Par conséquent, l'organisation de la communication est une étape indispensable pour assurer le succès du projet.

La planification de la communication interne au projet est sous la responsabilité du bureau de gestion du projet, qui pour chaque équipe impliquée, envoie une communication avec un niveau de détail adapté à ses responsabilités :

- Les sponsors reçoivent une communication générale sur l'avancement du projet et sur le respect des délais, des coûts et de l'implication des équipes.
- Les membres du comité de pilotage reçoivent une communication générale avec une mise en lumière des points bloquants ou des difficultés rencontrées de manière régulière.
- Les chefs de projets reçoivent une communication en continue sur les résultats attendus. Ils ont la responsabilité de communiquer au bureau de gestion du projet l'avancement de leurs missions, les difficultés rencontrées et les besoins d'arbitrage en cas de conflit.
- Les opérateurs reçoivent une communication générale de la part du bureau de gestion du projet et une communication continue sur leurs missions par le chef de projet.

- Les experts reçoivent une communication strictement suffisante par le bureau de gestion du projet pour pouvoir apporter leurs expertises au projet.

La planification de la communication externe au projet est également sous la responsabilité du bureau de gestion du projet. Cependant, à la différence de la communication interne, elle est envoyée par les sponsors pour une plus large diffusion de l'information et une amélioration de la valorisation perçue du projet dans l'entreprise.

4. Organisation du calendrier

L'organisation du calendrier d'un projet de changement de système informatisé est un élément essentiel qui détermine le succès global du projet. En effet, une bonne gestion du temps permet une meilleure structuration des différentes étapes et une optimisation de l'allocation des ressources. Le calendrier doit permettre de réduire les risques liés aux incertitudes et aux imprévus en intégrant les marges de manœuvres nécessaires. Le calendrier contribue également à favoriser la coordination entre les équipes. En d'autres mots, une organisation efficace du calendrier est une des clés pour garantir l'avancée fluide et rapide du projet.

Le niveau de détail du calendrier évolue avec l'avancée du projet :

- Avant le lancement du projet de changement de système informatisé, le calendrier est annuel. Il permet d'organiser et d'anticiper les changements importants sur plusieurs années. Il anticipe par exemple l'obsolescence d'un système, les fins de contrats avec les éditeurs, ou les éventuels changements de la réglementation.
- Au lancement du projet, le niveau de détail augmente et le calendrier est défini trimestre par trimestre. Il permet de donner une vision générale de la planification temporelle du projet, tout en gardant les marges de manœuvres liées à l'incertitude.

- Au cours du projet, le calendrier se précise et est organisé mois par mois, puis semaine par semaine, jusqu'à définir précisément les dates butoirs de chacune des étapes dont la date de lancement.

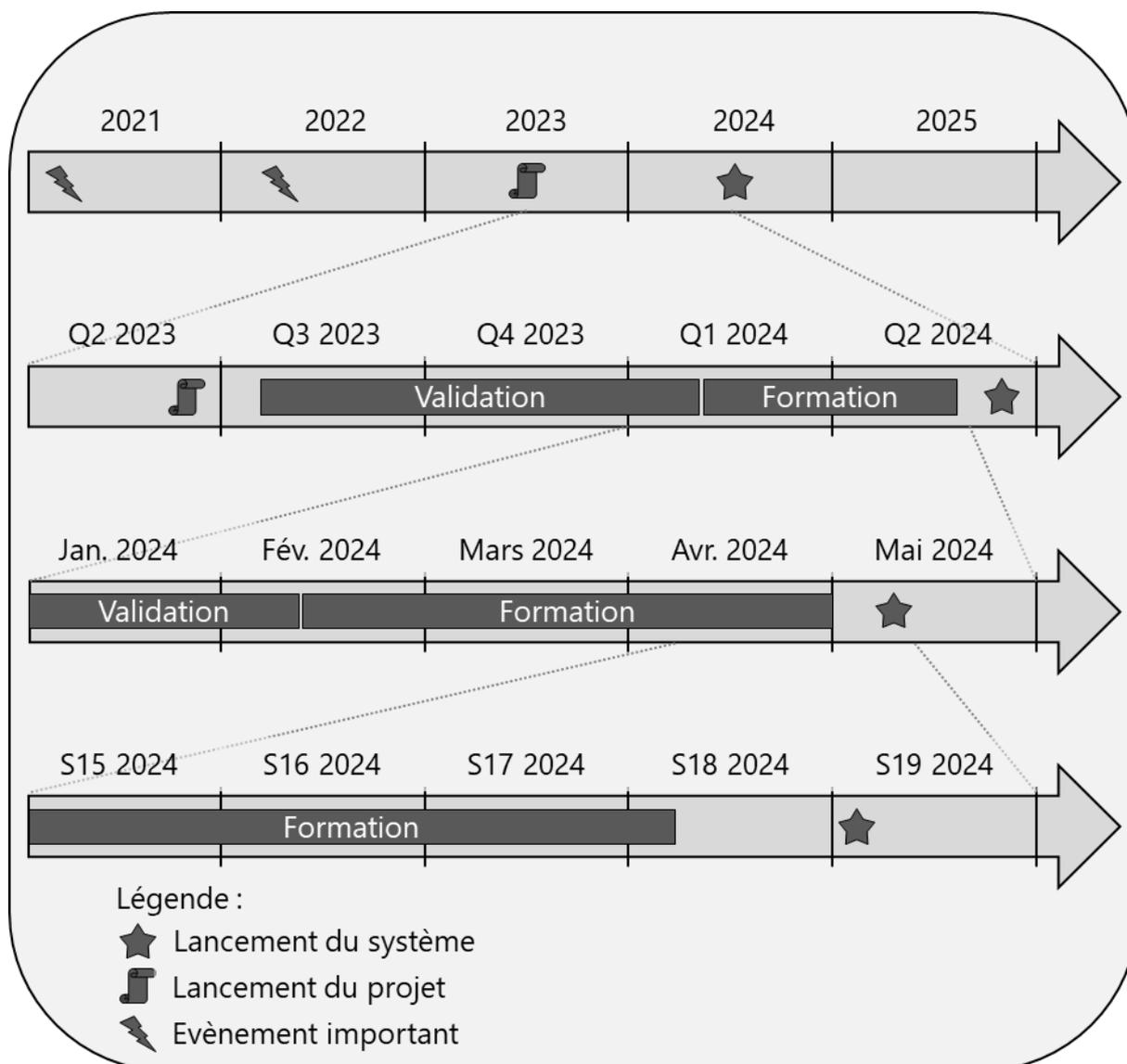


Figure 7 - Illustration de l'amélioration de la définition du calendrier en fonction de l'avancée du projet

Après avoir posé les bases de notre projet à travers une décision stratégique de changement, la constitution d'équipes dédiées, et l'élaboration d'un plan de communication et d'organisation rigoureux, nous abordons maintenant une phase cruciale : le développement du système informatisé. Ce processus, méthodique et structuré, s'inscrit dans une démarche de validation rigoureuse, garantissant la conformité et la performance du système. La transition vers cette étape s'appuie sur

les fondations solides établies précédemment, assurant une continuité logique et une progression harmonieuse. L'accent est désormais mis sur l'application des spécifications techniques, l'intégration des fonctionnalités et la vérification systématique à chaque jalon du projet. L'objectif est de concrétiser la vision initiale en un outil opérationnel, fiable et efficace, qui répondra aux exigences et aux besoins de notre organisation.

B. Développement du système informatisé selon le processus de validation

Le développement d'un système informatisé selon le processus de validation est une démarche structurée et rigoureuse visant à garantir la conformité et l'efficacité des systèmes informatisés.

1. Le plan directeur de validation

Le développement commence par l'édition du plan directeur de validation qui comprend :

- La politique de validation adoptée par l'établissement,
- La structuration des étapes de validation,
- La liste des systèmes et de leurs composants à valider,
- Les formats des documents livrés,
- Les règles de planification des étapes,
- Les références aux procédures applicables.

La trame initiale du plan directeur de validation est commune, elle est ensuite adaptée à chaque projet en fonction de la typologie du système informatisé. Elle intègre notamment une analyse des besoins liés aux bonnes pratiques pharmaceutiques si le système est lié à des opérations pharmaceutiques.

2. Spécifications des besoins utilisateurs

Les spécifications des besoins utilisateurs sont les premières spécifications prises en compte, elles sont un élément essentiel dans le processus de validation d'un système informatisé puisqu'elles reflètent directement les exigences des futurs utilisateurs concernant le système.

Ces spécifications doivent clarifier les besoins généraux pour mieux orienter les étapes de développement vers les fonctionnalités, les performances et les caractéristiques prioritaires.

Ces spécifications sont communiquées par les utilisateurs et par les responsables conformité du système qui est remplacé, avec l'intention d'identifier les caractéristiques du système que l'on souhaite améliorer ou celles que l'on souhaite retrouver dans le nouveau système.

La mise en place d'un « contrôle des accès à l'outil » est un exemple de spécification des besoins utilisateurs. Il n'est pas précisé techniquement dans ces spécifications comment ce besoin devra être comblé.

3. Spécifications fonctionnelles

Les spécifications fonctionnelles définissent de manière exhaustive et précise les fonctionnalités attendues du système. Les fonctionnalités sont décrites techniquement en spécifiant le comportement attendu, son objectif, ses entrées et sorties, son intégration dans le processus et son lien avec les autres fonctionnalités.

Reprenant l'exemple précédent, le « contrôle des accès à l'outil » est traduit dans les spécifications fonctionnelles par la description technique de la fonctionnalité avec l'envoi de la requête d'accès au serveur d'identification commun de l'entreprise.

4. Spécifications de conception

Les spécifications de conception sont l'ensemble des directives concernant les composants visuels du système. Elles viennent s'ajouter aux spécifications fonctionnelles pour permettre à l'utilisateur de mieux comprendre et identifier le fonctionnement du système. Il s'agit des éléments tels que les motifs, les principes de typographie, l'utilisation des icônes, les espacements, et les grilles. Ces spécifications peuvent également faire apparaître le nom de l'entreprise et de l'éditeur du système.

Ces spécifications peuvent être rassemblés et approuvés via l'utilisation de maquette illustrative du système informatisé.

Dans l'exemple précédent, « le contrôle des accès à l'outil », les spécifications de conception comprennent les alertes visuelles de redirection vers la page d'identification de l'utilisateur, les messages d'échec et de succès de l'identification, pour que l'utilisateur puisse comprendre la situation et le besoin d'identification qui est mis en place avec ce système informatisé.

5. Création du système informatisé

La création d'un système informatisé est un processus complexe qui implique plusieurs étapes. Dans le cadre de l'utilisation d'un système informatisé fourni par un éditeur externe à l'entreprise, le système est préalablement développé. L'éditeur procède à l'intégration et la configuration des nouvelles fonctionnalités et des composants visuels du système selon les spécifications formulées.

Le temps de création dépend de la complexité des ajouts nécessaires. Il comprend également une phase de test avant la livraison du système pour s'assurer de son bon fonctionnement général.

6. Qualifications

Le système informatisé est livré par l'éditeur, par la suite les étapes de qualification du système informatisé sont procédées et documentées. Elles sont décomposées en 3 grandes parties, chacune ayant son propre objectif :

- La qualification de l'installation consiste à vérifier que le système est installé correctement, que les composants et fonctionnalités sont présents. Les tests réalisés portent sur la confirmation de la présence des composants et fonctionnalités indépendamment les uns par rapport aux autres.
- La qualification opérationnelle (ou qualification fonctionnelle) consiste à vérifier que les fonctionnalités fonctionnent comme attendues au sein du système. Les tests réalisés simulent l'utilisation de ces fonctionnalités.
- La qualification de performance consiste à vérifier que le système dans son entièreté est capable de réaliser ce pour quoi il a été conçu, de manière fiable, précise et cohérente au regard des spécifications des besoins utilisateurs, dans les conditions réelles de fonctionnement.

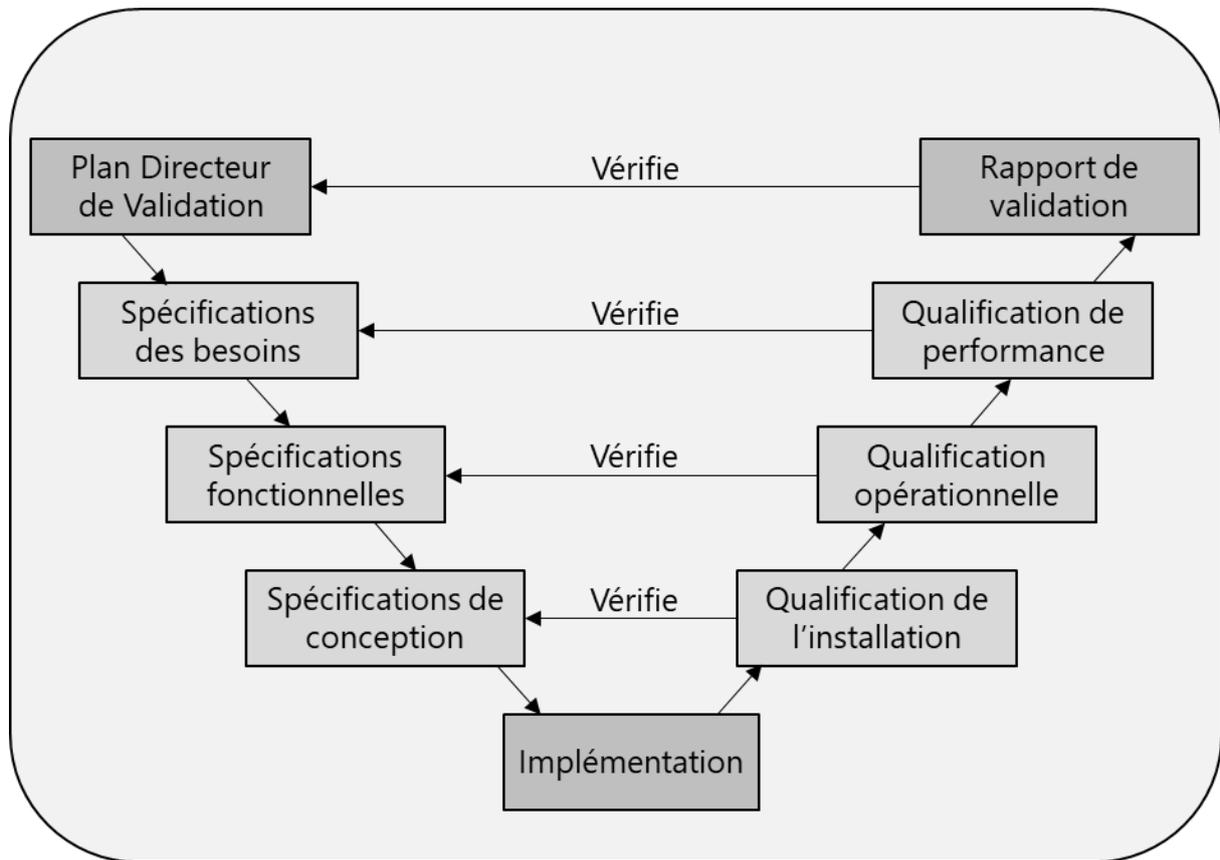


Figure 8 - Illustration du processus de validation d'un système informatisé

Pour conclure, sur notre exemple : « contrôle des accès à l'outil » :

- La qualification de l'installation vérifie la présence de la page des alertes, des messages et de la page d'identification.
- La qualification fonctionnelle vérifie que l'identification fonctionne comme attendue, en acceptant l'accès si les identifiants sont corrects et en refusant l'accès si les identifiants sont incorrects.
- La qualification de performance vérifie que l'étape de l'identification est correctement intégrée dans le processus (en amont de l'utilisation), et qu'après l'identification, le système fonctionne conformément aux attendus.

7. Rapport de validation

Le rapport final de validation d'un système informatisé est le document essentiel à la conclusion de l'ensemble du processus de validation. Ce rapport fournit une preuve documentée que le système fonctionne de manière fiable, précise et cohérente, qu'il répond aux spécifications et qu'il est en conformité avec la réglementation.

Le rapport final de validation fait écho sur le plan directeur de validation. Il inclut les éléments suivants :

- Un résumé des étapes de validation suivies,
- Les résultats des tests de qualification,
- La liste des écarts au plan identifiés dans le processus et les mesures correctives mises en place,
- La liste des documents livrés au cours du processus,
- Les procédures appliquées au cours du processus,
- L'approbation finale par l'ensemble des parties prenantes du projet.

Ce rapport final de validation sert de référence absolue pour les audits et inspections de ce système informatisé par les autorités. Il est mis à jour pour chaque nouvelle version du système jusqu'à l'arrêt du système.

Une fois le nouveau système informatisé validé, il est prêt pour déploiement au niveau de chaque site concerné. L'implémentation locale de ce système doit être abordée avec une stratégie bien définie, en tenant compte des particularités de chaque site. Il est essentiel de former et d'accompagner les équipes locales pour qu'elles s'approprient pleinement les nouveaux outils et processus. L'accent doit être mis sur la communication claire des avantages et des changements opérationnels, ainsi que sur la mise en place d'un support technique réactif pour résoudre rapidement les éventuels problèmes rencontrés.

IV. Implémentation du changement au niveau local

A. Identification de l'expert référent national

Pour l'implémentation dans chaque pays, un expert référent national est demandé par le bureau de gestion du projet lors du lancement du projet. Ce point de contact est un expert du domaine (par formation ou par expérience), il a la responsabilité de maîtriser localement le changement, avec les différentes étapes impliquées :

- Etat des lieux : définition de l'outil utilisé avant le changement sur le site concerné, de la composition de l'équipe au moment de l'implémentation, et également des éventuels autres projets en cours pouvant impacter localement le changement.
- Description du changement : il traduit les aspects techniques du changement d'outil de gestion des réclamations qualité produits.
- Analyse des impacts attendus sur les éléments suivants : la mise à jour des procédures, la formation, la gestion des accès, la continuité d'activité et les gains de productivité.
- Identification et analyse des risques associés au changement d'outil, tels que : dysfonctionnement de l'outil, retard de formation, retard dans le traitement des réclamations qualité produit.
- Définition du plan d'action qui comprend notamment :
 - Analyse préliminaire des plans directeurs et du rapport de validation,
 - Etablissement du plan de formation des collaborateurs,
 - Etablissement du plan pour la mise à jour des procédures,
 - Organisation de la charge de travail sur la période du changement.

- Coordination de l'approbation du plan d'action par le pharmacien responsable et par le directeur qualité de l'établissement pharmaceutique exploitant.
- Suivi de la mise en place du plan d'action et remontée des problématiques identifiées au bureau de gestion du projet.
- Archivage de l'ensemble de la documentation relative au changement approuvé.

B. Suivi des informations par l'expert référent national

L'organisation du plan de communication tel que vu précédemment intègre une communication spécifique destinée à l'expert référent national, différente de la communication destinée au reste des collaborateurs en charge des réclamations localement.

La définition de cet unique point de contact ayant pour responsabilité de collecter l'ensemble des informations, pour les analyser et les cascader en fonction du besoin, permet d'assurer une utilisation raisonnée de la ressource humaine. Elle impose une grande disponibilité effective de l'expert référent national pour le suivi du projet. Ainsi, il est primordial, comme mentionné dans l'ICH Q10, d'avoir une implication de la direction locale, afin d'allouer à cet expert le temps nécessaire au suivi de ce projet.

L'expert référent national doit en contrepartie assurer une communication claire et simplifiée à destination de la direction locale pour remonter les éventuels limiteurs locaux et informer de l'avancement du projet.

C. Préparation des procédures impactées

Une procédure décrit la réalisation d'un processus. Elle en précise les responsabilités, les délais et le domaine d'application du processus.

En fonction des règles de rédaction des procédures, le changement de système peut avoir deux types d'impact :

- Majeur : la procédure doit être mise à jour car l'ancien système est nommé et ses principes d'utilisation sont décrits (comprenant par exemple un lien URL obsolète vers le système ou des captures d'écran du système). La mise à jour nécessite un accès au système pour la rédaction et un temps conséquent pour effectuer les modifications sur le document.
- Mineur : la procédure ne mentionne pas précisément un système, et elle définit uniquement les responsabilités, les délais et le domaine d'application de manière générale, elle s'adapte peu importe le système utilisé. Il peut être nécessaire d'adapter légèrement la procédure si le processus est modifié, mais le temps nécessaire est relativement faible.

L'anticipation par l'application d'une règle de rédaction limitant les mentions à un système informatisé particulier réduit l'impact sur les procédures et peut, à l'échelle de l'organisation globale, permettre d'optimiser l'utilisation des ressources.

Cet impact documentaire doit être systématiquement déterminé dans le processus de maîtrise du changement.

D. Formation des collaborateurs

Dans toutes les entreprises, la formation des collaborateurs est un enjeu de maîtrise des ressources humaines.

La gestion des réclamations qualité nécessitent la présence d'un personnel formé, habilité et en nombre suffisant. Un nombre suffisant de collaborateurs formés est un enjeu d'autant plus crucial lors du changement de système informatisé, puisqu'en raison du risque présent de dysfonctionnement de l'outil, des équipes renforcées permettent de s'assurer du maintien de la continuité d'activité.

Le plan de formation est différencié selon les besoins des collaborateurs en plusieurs niveaux dépendant de leurs responsabilités :

- Un premier niveau opérationnel concerne l'ensemble des collaborateurs traitant les réclamations, ce niveau permet l'enregistrement, l'analyse, le transfert et la revue des dossiers.
- Le second niveau comprend en plus la possibilité de procéder à certaines actions à haut risque réglementaire comme la clôture anticipée d'un dossier de réclamation qualité. Il est destiné aux collaborateurs expérimentés et nécessite un accord spécifique du directeur de la qualité locale.
- Le troisième niveau correspond à l'administrateur du système, il a la possibilité de gérer les accès des niveaux inférieurs. Il est volontairement limité à un nombre restreint de collaborateurs.

La formation dispensée porte sur le fonctionnement général de l'outil, sur le fonctionnement et l'utilisation des fonctionnalités, et sur les moyens d'obtention des informations en cas de besoin. Une fois terminée, la formation est évaluée par les collaborateurs pour identifier les améliorations possibles et les besoins non-couverts.

Cette formation se scinde en deux parties : une première partie en ligne sur le système de formation ; une seconde partie réalisée préférentiellement par les experts référents nationaux à leurs collègues en présentiel. Ces experts sont préalablement formés lors de sessions de formations spécifiques et adaptées animées par le bureau de gestion du projet.

E. Lancement du processus avec le nouveau système informatisé

La mise en route du nouveau processus représente une étape importante pour les équipes opérationnelles, qui s'accompagne d'une relative appréhension de la part des collaborateurs habitués à leur ancien système informatisé. Il est ainsi nécessaire de mettre en place une série de mesure afin de faciliter la prise en main du système.

Parmi les mesures possibles, voici quelques exemples pouvant être mis en œuvre :

- Gestion groupée des réclamations : permet de partager les gains d'expérience avec tous les membres de l'équipe et de répartir la recherche d'information sur le système et ses fonctionnalités en cas de besoin.
- Gestion prioritaire des réclamations : permet de décaler les autres projets pendant une période définie afin d'accorder un temps maximal à l'équipe, pour que les collaborateurs traitant les réclamations puissent partager sur les nouveautés du système.
- Gestion des incidents : permet d'identifier, de lister et de répondre les plus rapidement possible aux incidents pour éviter une accumulation bloquante.

F. Mise en place d'un processus de gestion des incidents

La gestion des incidents de manière efficace est un enjeu majeur au lancement d'un nouveau système en lien avec un processus important comme celui des réclamations qualité produit. La gestion repose sur le développement et l'utilisation de différents outils, qui répondent à des besoins et des situations différentes :

- Utilisation d'une foire aux questions collaborative avec l'ensemble des collaborateurs travaillant sur le système. Elle recense l'ensemble des incidents, les catégorise et fournit les réponses appropriées.
- Utilisation des points de contact informatiques pour les incidents techniques sur l'outil. La liste est à disposition des collaborateurs et permet d'identifier le point de contact le plus en capacité d'apporter son aide.
- Réunion quotidienne d'échange permettant d'échanger oralement sur les potentiels incidents ou d'apporter son aide aux autres collaborateurs.

Ces mesures ont pour objectif de recenser les incidents afin d'identifier les améliorations potentielles du système, de la formation, ou de la documentation. Les

experts référents nationaux ont la responsabilité de supporter ces mesures et d'imposer leur utilisation à leurs équipes.

Ces outils font partie de l'amélioration continue du nouveau système. A l'exception des réunions quotidiennes, les mesures sont maintenues tout au long de la vie du système.

G. La période de soutien intensif

La période de soutien intensif est essentielle pour assurer le succès à long terme du projet et une transition réussie. Elle est mise en place par anticipation de l'apparition de nombreux besoins de soutien par les équipes opérationnelles.

Elle s'articule autour de plusieurs points clés, dont les éléments suivants :

- Disponibilité accrue des équipes de soutien en lien avec le processus de gestion des incidents.
- Suivi rapproché des indicateurs de performance en lien avec le processus de gestion des réclamations.
- Mesure de la satisfaction des collaborateurs et recherche des améliorations jugées nécessaires.
- Plan de communication spécifique à destination des opérateurs.
- Mise à disposition de sessions de formations complémentaires.

Cette période de soutien s'étend sur plusieurs mois et jusqu'à la stabilisation de la situation. A la fin de cette période, le projet de changement est terminé, et une communication finale est envoyée à l'ensemble des collaborateurs ayant participé, présentant les résultats définitifs du projet.

V. Conclusion

L'industrie pharmaceutique est amenée à recevoir et traiter quotidiennement des réclamations qualité produit, pour garantir la sécurité des patients qui utilisent les médicaments qu'elle distribue. Ainsi, il est capital pour l'industrie de rechercher le meilleur outil de gestion de ces réclamations.

A l'ère de l'avènement du digital, le changement de système informatisé pour la gestion de ces réclamations représente pour l'établissement pharmaceutique un changement majeur, dont tous les risques doivent être maîtrisés.

La maîtrise des risques passe en partie par l'encadrement d'une bonne gestion de projet qui s'appuie sur une organisation structurée, un calendrier défini et des responsabilités claires. Cette maîtrise des risques passe également par la validation du système, démarche structurée et rigoureuse visant à garantir la conformité et l'efficacité.

Pour les collaborateurs des équipes locales, ce changement représente aussi une transition complexe qui nécessite la mise en œuvre de mesures spécifiques pour assurer le succès du projet localement, comme la désignation d'un expert référent national qui suit le processus de préparation, de formation et de mise à jour documentaire en amont de l'implémentation, et qui suit également la gestion des incidents et la période de soutien intensif post-implémentation.

Grâce à ces éléments, dans notre cas, nous avons pu avoir une transition fluide vers le nouveau système informatisé, au niveau local et global. Cependant plusieurs problématiques sont apparues lors de l'implémentation de ce nouveau système informatisé, dont certaines auraient pu être évitées par l'identification préalable des risques. En l'occurrence, certaines fonctionnalités sont plus complexes pour les équipes opérationnelles, des communications et formations complémentaires ont donc dû être développées et déployées en urgence. Il est probable que l'identification en amont du

risque de trop grande complexité de certaines fonctionnalités auraient pu permettre d'intégrer dès le développement des mesures complémentaires d'aide à l'utilisateur.

Concernant la validation des systèmes informatisés en lien avec le suivi des lots, depuis 2015, les attentes des autorités de santé françaises ont fortement augmenté. Ces attentes représentent aujourd'hui un nouveau défi pour les équipes locales françaises, qui doivent désormais comprendre et connaître le processus de validation du système informatisé, et même s'il est géré au niveau global. Cette spécificité locale impose la mise en place à minima d'une sensibilisation sur ce sujet et au mieux la présence d'un responsable Assurance Qualité capable de traduire et communiquer la documentation relative à la validation des systèmes informatisés.

Tableau des figures

Figure 1 - Illustration du processus de traitement des réclamations qualite produit..	28
Figure 2 - Illustration d'un système	30
Figure 3 - Illustration issu du PICS présentant les interactions entre les systèmes.....	31
Figure 4 - Illustration représentative d'un environnement multi-système avec interfaçage	33
Figure 5 - Illustration représentative d'un processus de validation selon GAMP V	39
Figure 6 - Illustration du principe d'amélioration continue par l'application du PDCA	47
Figure 7 - Illustration de l'amélioration de la définition du calendrier en fonction de l'avancée du projet.....	56
Figure 8 - Illustration du processus de validation d'un système informatisé.....	61

Bibliographie

Réglementations

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. [Consulté le 01 juillet 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>

FDA (Food and Drug Administration). Code of Federal Regulation - Title 21, Volume 1, Part 11 - Electronic records; Electronic Signatures. [Consulté le 01 juillet 2024]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-11>

Guides

PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). Good practices for computerised systems in regulated GXP environments. [Consulté le 01 juillet 2024]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/3444>

PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated GMP/GDP Environments. [Consulté le 03 juillet 2024]. Disponible sur: <https://picscheme.org/docview/4234>

ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (Second Edition). [Consulté le 03 juillet 2024]. Disponible sur: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5-guide-2nd-edition>

ASTM (American Society for Testing and Material). Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment. [Consulté le 03 juillet 2024]. Disponible sur: <https://www.astm.org/e2500-20.html>

ICH (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use). Pharmaceutical Quality System Q10. [Consulté le 03 juillet 2024]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare) Revised: "Validation of Computerised Systems" Guideline. [Consulté le 03 juillet 2024]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/-/revised-validation-of-computerised-systems-guideline>

Thèses d'exercice

Thomas Pouvreau. Les systèmes informatisés dans l'industrie pharmaceutique: approche de la conformité basée sur les risques et gestion agile des projets de validation. Université Bordeaux. UFR des sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01202613

Étienne Capliez. Informatisation d'un SMQ dans l'industrie pharmaceutique : de la définition des besoins à la mise en production, défis et rôles du Pharmacien aux différentes étapes clés du projet. Université De Reims Champagne-Ardenne. UFR des sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04524554

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Regost
Prénom : Antoine

Titre de la thèse : Implémentation d'un nouveau système informatisé de gestion des réclamations qualité produit au sein d'un établissement pharmaceutique exploitant

Mots-clés : système de management de la qualité, validation système informatisé, réclamation qualité produit, établissement pharmaceutique exploitant, maîtrise des changements,

Résumé : Pour le traitement des réclamations qualité produit, des systèmes informatisés sont devenus indispensables pour les établissements pharmaceutiques exploitants. Ces systèmes permettent une traçabilité rigoureuse, une gestion efficace et une surveillance continue de la qualité. Ils sont aujourd'hui systématiquement utilisés, et régulièrement mis à jour ou remplacés. Du fait de leurs impacts majeurs sur les processus, la mise en place d'un processus de maîtrise des changements est nécessaire pour toute modification importante sur ces systèmes.

Cette thèse se propose de définir dans sa première partie les généralités relatives aux établissements exploitants, aux réclamations qualité produit, aux systèmes informatisés puis à la maîtrise des changements. Dans sa seconde partie, elle présente un projet mondial de changement de système informatisé utilisé dans le traitement des réclamations qualité produit au sein d'un groupe pharmaceutique. Dans sa troisième partie, elle aborde la gestion du projet de changement à l'échelle locale.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lille

Assesseur(s) : Madame Claire Pinçon, Maitre de conférences des Universités, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Justine Naud, Docteur en Pharmacie