

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

*ANNEE: 2018*

*THESE N°: 01*

**DATA INTEGRITY : NOUVELLE EXIGENCE  
AU SERVICE DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Safa EL JAHD**

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES :** Data – Integrity – Nouvelle Exigence.

**JURY**

**Mr. A. LAATIRIS**

Professeur de Pharmacie Galénique

**PRESIDENT**

**Mr. Y. CHERRAH**

Professeur de Pharmacologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. J. EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Mr. R. NEJJARI**

Professeur de Pharmacognosie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b><u>Clinique Royale</u></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b><u>Doyen de la FMPR</u></b>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*



Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

**Décembre 2001**

Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

ORL



Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*

Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**



Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie



Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie



Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **\*Enseignants Militaires**



### AOUT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*



μ



*Dédicaces*



*Je dédie humblement ce manuscrit*

*A Allah*

*Tout puissant Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue Louanges*

*et remerciements Pour votre clémence et miséricorde*

*A mon cher Père*

*j'adresse toute mon affection à mon père qui m'a fait comprendre  
que la vie n'est pas faite que de problèmes qu'on pourrait résoudre  
grâce à des formules mathématiques et des algorithmes .*

*Son intelligence, sa confiance me portent et me guident  
tous les jours sa présence et ses encouragements sont  
pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais*

*J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie  
de ma reconnaissance éternelle*

*Que DIEU t'accorde longue vie auprès de nous.*

*A ma très chère mère*

*Ce travail est le fruit de tes efforts, de tes encouragements.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours  
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer  
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner  
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants  
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,  
longue vie et bonheur*

*A mon meilleur ami Younes*

*Plus qu'un ami, un frère pour moi ;  
Tu es un homme que j'admire beaucoup merci  
pour toutes ces fois où j'ai pu compter sur toi ;  
je te souhaite beaucoup de réussite dans tout  
ce que tu entreprends et plein de bonheur dans ta vie.*

*A mes très chers amis*

*Salma, Julien, Noufissa, Mounia, Nabil,  
Saïd, Imane, Asmaa, Meryem, Meriem, ...  
Je ne peux trouver les mots justes et sincères  
pour vous exprimer mon affection et mes pensées.  
Vous êtes pour moi des frères, des sœurs  
et des amis sur qui je peux compter*

*A mon Frère et ma sœur*

*Yassine, Wafae Vous avez toujours été près de moi,  
vous m'avez toujours épaulée pendant mon parcours étudiantin.  
Merci, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon  
égard. Puisse Allah, le Très-Haut, vous accorder  
une vie heureuse et un avenir prospère*

*A mon très cher oncle*

*Je vous dédie cette thèse en témoignage  
de gratitude d'estime et d'attachement.  
Puisse dieu vous accorder santé, Longue vie et  
Prosperité.*

*A ma grand-mère maternelle*

*A La grande dame qui a tant sacrifié pour nous  
Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour  
que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté  
me comblent de bonheur.*

*Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé  
et de bonheur dans les deux vies.*



*Remerciement*

*A notre maître et Président de thèse*

*Mr A. LAATIRIS*

*Professeur de pharmacie galénique*

*Nous avons été touchés par la bienveillance  
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.  
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse  
Mr. YAHYA CHERRAH,  
Professeur de Pharmacologie  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat*

*Mes sincères remerciements Mr, YAHYA CHERRAH, vous qui m'avez permis de réaliser à bien cette thèse. Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement précieux. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.*

*A notre maître et juge de thèse*

*PROFESSEUR J.Harti*

*Professeur de Chimie thérapeutique*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger  
parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours  
été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements  
et notre éternelle reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse*

*MR R. NEJJARI*

*Professeur de pharmacognosie*

*Vous avez aimablement accepté de juger notre thèse.*

*Nous avons pu apprécier vos qualités professionnelles  
et humaines.*

*Veillez trouver ici cher maitre, le témoignage  
de notre reconnaissance et de nos sincères remerciement*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>5M</b>	: Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes
<b>AC</b>	: Article de conditionnement
<b>AFNOR</b>	: Association française de normalisation
<b>AIP</b>	: APPLICATION INTEGRITY POLICY
<b>ALCOA</b>	: Attributables - Legible -Contemporaneous -Original-Accurate
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>BPF</b>	:Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>BSO</b>	: Business system owner
<b>CAPA</b>	: Corrective Action Preventive Action
<b>CFR</b>	: Code of Federal Regulations
<b>COTS</b>	: pour Commercially Available Off-The-Shelf
<b>CPG</b>	: Chromatographie Phase Gazeuse
<b>DMAIC</b>	:Définir Mesurer Analyser Innover Contrôler
<b>EFOR</b>	:consultant dans les domaines de l'industrie pharmaceutique et médical et des dispositifs médicaux
<b>EMA</b>	: European Union agency/Agence Européenne du Médicament
<b>EU GMP</b>	: EU GMP Good Manufacturing Practice
<b>FAQ</b>	: <i>frequently asked questions</i>
<b>FDA</b>	:Food and Drug Administration américaine
<b>GAMPs</b>	: Good Automated Manufacturing Practice
<b>GCP</b>	: Good practice clinic
<b>GDP</b>	: Good practice distribution
<b>GDP</b>	: Guidance on good data and record management practices
<b>GED</b>	: Gestion Électronique des Documents

<b>GLP</b>	: Good practice laboratory
<b>GMP</b>	: Good Manufacturing Practice
<b>GXP</b>	: Good <i>X Practice</i>
<b>HPLC</b>	: Chromatographie Liquide Haute Performance
<b>ICH</b>	: International Conference on Harmonisation
<b>IPC</b>	: Pharmaceutical Inspection Convention
<b>ISO</b>	: l'Organisation internationale de normalisation
<b>ISPE</b>	: International Society for Pharmaceutical Engineering
<b>IT</b>	: Information technology
<b>LCQ</b>	: Laboratoire Contrôle Qualité
<b>LIMS</b>	: système informatique de gestion de laboratoire
<b>MES</b>	: Manufacturing Execution System
<b>MHLW</b>	: Ministry of Health, Labour and Welfare
<b>MHRA</b>	: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
<b>MP</b>	: Matière Première
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé)
<b>PDCA</b>	: Plan, Do, Check and Act
<b>PERT</b>	: Revue d'évaluation du Programme Technique
<b>PF</b>	: Produit Fini
<b>PSF</b>	: Produit semi Fini
<b>Q.Q.O.Q.C.P.</b>	: Qui, quoi, ou, quand, comment, pourquoi
<b>QVM</b>	: Qualification, validation, métrologie
<b>SAP</b>	: Systems, Applications and Products
<b>SI</b>	: Système Informatisé
<b>SMART</b>	: spécifique, mesurable, Atteignable, Réaliste, temporel
<b>SMQ</b>	: Système de Management de la qualité
<b>TSO</b>	: Technical system owner
<b>UV</b>	: Ultra-violets



*Illustrations*

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1:** Historique du groupe Sanofi
- Figure 2 :** Organigramme de MAPHAR
- Figure 3 :** Rôle du laboratoire de Contrôle dans l'industrie pharmaceutique....
- Figure 4 :** PDCA ou roue de Deming en 5 étapes
- Figure 5 :** ISHIKAWA diagramme en arrêtes de poissons
- Figure 6:** Schématisation des composants d'un système informatisé ...
- Figure 7:** Schématisation du cycle de vie d'une donnée GXP
- Figure 8:** Les concepts clés de l'environnement GxP
- Figure 9 :** HISTORIQUE de CONFORMITE avec la FDA
- Figure 10 :** Les problèmes d'intégrité des données survenus au cours de la période 2013-2015 aux états unis et en dehors
- Figure 11 :** Les Contrôles Techniques
- Figure 12 :** Exemple d'une Matrice des privilèges internes de l'entreprise Maphar ...
- Figure 13 :** Les contrôles organisationnels
- Figure 14 :** Les Contrôles opérationnels
- Figure 15 :** Exemple d'Activité Frauduleuse
- Figure 16 :** Suppression de données / réalisation de tests "à blanc
- Figure 17:** Etudes de Laboratoire
- Figure 18 :** Outils déployés lors de la DMAIC
- Figure 19 :** La planification du projet
- Figure 20 :** Personnes intéressées par l'industrie pharmaceutique
- Figure 21 :** Personnes qui connaissent la nouvelle exigence

**Figure 22** : Personnes qui connaissent les textes réglementaires et les guides concernant l'intégrité Des données en industrie pharmaceutique

**Figure 23** : Personnes qui ont une idée sur l'intégrité des données électronique en industrie pharmaceutique

**Figure 24** : Personnes qui connaissent les données GXP

**Figure 25** : Personnes qui connaissent les termes utilisés en DATA

INTEGRITY

**Figure 26** : Personnes qui connaissent le système informatisé

**Figure 27** : Personnes qui connaissent l'audit TRAIL

**Figure 28** : Personnes qui connaissent le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données

**Figure 29** : Personnes qui connaissent les étapes du cycle de vie d'une donnée

**Figure 30** : Personnes qui connaissent les non conformités liées à l'intégrité des données

**Figure 31** : Personnes qui connaissent les moyens de garantir l'intégrité des données

**Figure 32** : Personnes qui connaissent les moyens de gestion des données...

**Figure 33** : Personnes qui connaissent les objectifs de l'audit de l'intégrité des données

**Figure 34** : Appareils critiques qui réalisent 80% des contrôles au niveau du laboratoire

**Figure 35** : Matrice des privilèges internes de l'entreprise Maphar

**Figure 36** : Fonctionnalités existante équipements

**Figure 37** : Les données sur une station de pesage utilisée pour contrôler la matière première

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : la Technique Q.Q.O.Q.C.P

**Tableau 2** : Exemple de systèmes d'information utilisés en industrie

**Tableau 3** : Problèmes liés à l'intégrité des données

**Tableau 4** : Causes des Transgressions à l'intégrité des données

**Tableau 5** : Objectifs du projet selon SMART

**Tableau 6** : La Technique Q.Q.O.Q.C.P

**Tableau 7** : Appareils utilisés au sein du laboratoire avec leur degré de criticité..

**Tableau 8** : Données collectées d HPLC

**Tableau 9** : Données collectées de CPG

**Tableau 10** : Données collectées d'IR moyen

**Tableau 11** : Données collectées de TRUSCAN

**Tableau 13** : Données collectées de MALVERNE

**Tableau 12** : Données collectées d'UV

**Tableau14** : Données collectées de Potentiomètre

**Tableau 15** : Données collectées De Balance

**Tableau 16** : Données collectées de l'appareil de dissolution

**Tableau 17** : Données collectées de KARLFISHER

**Tableau 18** : Données collectées de MICROFAZIR

**Tableau 19** : Checklist sur la fiabilité des données avant la nouvelle exigence...

**Tableau 20** : Cause Racine 1

**Tableau 21** : Cause Racine 2

**Tableau 22** : Cause Racine 3

**Tableau 23** : Cause Racine 4

**Tableau 24** : Cause Racine 5

**Tableau 25** : Cause Racine 6

**Tableau 26** : Cause Racine 7

**Tableau 27** : Cause Racine 8

**Tableau 28** : Cause Racine 9

**Tableau 29** : Nombre de contrôles effectués par chaque appareil en 2 mois....

**Tableau 30** : Action 1

**Tableau 31** : Action 2

**Tableau 32** : Action 3

**Tableau 33** : Action 4

**Tableau 34** : Action 5

**Tableau 35** : Une revue des différentes causes Racines

**Tableau 36** : Une revue des différentes actions

**Tableau 37**: Bilan des résultats d'actions d'améliorations

**Tableau 38** : Checklist sur la fiabilité des données après la nouvelle exigence

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Partie I : Généralités sur l'industrie pharmaceutique et le Système %£Informatisé.....	4
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	5
I. 1L'industrie pharmaceutique et le médicament.....	5
<b>2. LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, UN CONCEPT, UN DEVOIR, UNE CULTURE D'ENTREPRISE</b> .....	13
2.1. Définition générique du terme « qualité ».....	13
2.2. Une évolution de la réglementation pour un engagement « Qualité » et pour une culture éthique pharmaceutique .....	13
<b>3. DESCRIPTION DU SERVICE QUALITE</b> .....	15
3.1. Le laboratoire de contrôle qualité.....	15
3.1.1. Le contrôle qualité.....	15
3.1.2. rôle du laboratoire de contrôle qualité : .....	15
3.2. Le contrôle de la stabilité du produit : .....	17
<b>4. MOYENS ET OUTILS D'AMELIORATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS</b> : .....	19
4.1. Les outils de base.....	19
4.1.1. PDCA (Plan, Do, Check and Act).....	20
4.1.2. Analyse multicritères.....	21
4.2Diagramme PARETO .....	23
4.3. Utilisez un ISHIKAWA(ou diagramme en arrêtes de poissons).....	23
4.4. Les « 5 Pourquoi ».....	24
4.5.Mettre en œuvre et suivre un plan d'action : .....	24

4.5.1.	Diagramme de GANTT .....	24
4.5.2.	Diagramme de PERT .....	25
5.	LOGICIELS INFORMATIQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE:.....	25
5.1.	les systèmes d'informations .....	25
5.2.	Le système informatique.....	26
5.3.	Les logiciels systèmes.....	26
5.4.	Les logiciels applicatifs.....	27
5.5.	La notion de système informatisé dans l'industrie pharmaceutique : .....	28
6.	BONNE PRATIQUES DE LA FABRICATION AUTOMATIQUE [2].....	31
6.1.	C'est quoi les GAMPs ?.....	32
6.2.	Les BPF européennes : l'annexe 11 .....	33
6.3.	Les BPF européennes : le chapitre 4.....	38
7.	EVALUATION DES RISQUES ET SECURITE DU PATIENT : NOUVELLE EXIGENCE DATA INTEGRITY .....	40
8.	CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE :.....	41
	<b>PARTIE II : NOUVELLE EXIGENCE DATA INTEGRITY .....</b>	<b>42</b>
	INTRODUCTION : .....	43
1.	DEFINITIONS ET REGLEMENTATIONS.....	44
1.1.	Intégrité des données : .....	44
1.1.	DONNEES GxP .....	47
1.2.	ACTIVITES GxP .....	47
3.	CRITERES ET FIABILITE DES DONNEES :.....	53
5.	L'INFORMATIQUE ET L'INTEGRITE DES DONNEES :.....	58
6.	PRINCIPES ET METHODES DE L'INTEGRITE DES DONNEES : .....	58

7. L'AUDIT DE L'INTEGRITE DES DONNEES :	70
8. CONCLUSION DE DEUXIEME PARTIE.....	73
<b>Partie III : Partie Pratique (Etat des lieux) .....</b>	<b>91</b>
1. LE CAHIER DES CHARGES .....	76
1.1. La problématique liée à l'intégrité des données :	76
a. Plan de Travail :	76
1.1.1 Objectifs SMART du travail :	77
2. LE CHOIX DE LA DEMARCHE :	79
A. La démarche suivie :	79
B. Les outils utilisés pour le déploiement de la démarche DMAIC :	80
<b>Partie IV : Partie Pratique /Analyser et améliorer l'intégrité des données.....</b>	<b>94</b>
1) CONCLUSION:	81
INTRODUCTION :	83
1. PHASE 1 « DEFINE » : DEFINIR LES COMPOSANTES ET LES OBJECTIFS DU PROJET.....	83
1.1 Cadrage du projet :	83
2. Phase 2 « Measure » : Collecte des données et Mesure de la performance du processus :	87
2.1. La collecte des données :	87
□ Performances du personnel .....	91
2.2. Analyse des résultats de l'enquête Etes-vous intéressé par l'industrie pharmaceutique ?.....	91
3. Phase « ANALYZE » : analyser les données recueillies .....	106
3.1. Analyse.....	106
3.2. Hiérarchisations des causes :	111

4. PHASE « IMPROVE » : ACTIONS D'AMELIORATION .....	114
4.1. Amélioration concernant les données Electroniques des systèmes informatisés et la gestion d'accès : .....	114
5.PHASE « CONTROL » : SUIVI DU PLAN D'ACTION : .....	137
5.1. Suivi du plan d'action : .....	126
5.2. Revue des Solutions et Action : .....	127
5.3 Estimation des fiabilités : .....	128
conclusion .....	145
RESUMES .....	132
Bibliographie.....	136



L'industrie du médicament est une industrie essentielle tant du côté économique qu'humain, ses produits se doivent d'être d'une qualité irréprochable afin de garantir aux patients une santé meilleure.

En effet, une population de plus en plus exigeante en matière de soin et de santé implique une réglementation de plus en plus exigeante, qui au-delà de sa nécessité et son importance, révèle une source considérable de pression pour le domaine. Le cycle du médicament étant long et contraignant, plusieurs étapes sont réalisées. Cependant, *les données doivent être fiables et sécurisés* pour répondre pleinement aux exigences de conformité.

Le défi est donc de garantir le respect de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du médicament tout en restant compétitif. Afin d'y parvenir l'industrie pharmaceutique fait de plus en plus confiance aux systèmes informatisés et aux différentes applications proposés par les spécialistes de l'informatique industrielle.

Les solutions clé en main et les logiciels développés, leurs assurent une meilleure maîtrise des processus tout au long du cycle du médicament, du développement à la commercialisation en passant par l'industrialisation et l'enregistrement

Ces logiciels informatiques facilitent la gestion et la manipulation de grandes quantités de Données.

En outre, la cohésion et la pérennité des résultats étant essentielles dans le secteur, ils fournissent des solutions de communication entièrement intégrées, avec les différents partenaires. Parmi ces logiciels, ils existent des applications qui centralisent les données collectées tout au long du processus de fabrication

du médicament. Elles peuvent stocker et restituer l'ensemble des informations constituant ainsi le dossier de lot électronique. Ce document électronique synthétise les spécifications, les bilans matières, les suivis des équipements, anomalies, dérives et il permet également d'effectuer des recherches ascendantes et descendantes.

L'industrie pharmaceutique se doit d'un point de vue à la fois éthique réglementaire et commercial, de produire et de mettre sur le marché des médicaments possédant un haut degré de qualité. Cette obligation éthique que possède l'industrie envers les utilisateurs l'oblige à mettre en place un système d'assurance de la qualité à tous les niveaux de l'entreprise : du développement à la libération du médicament.

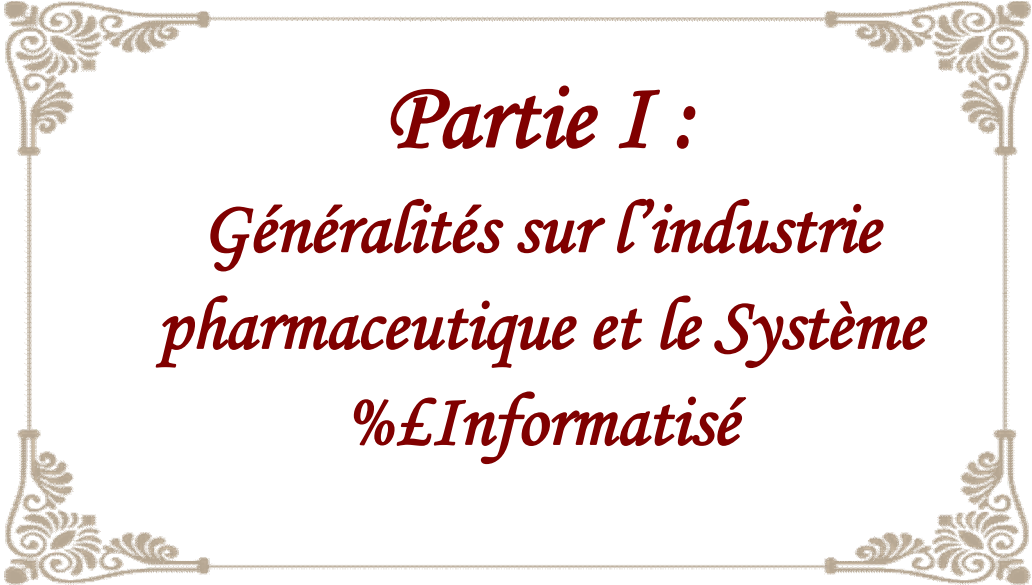
La notion de la qualité découle la nécessité d'une exigence (**DATA INTEGRITY**) qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique.

Elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités et de maîtriser la non-qualité.

En tant que futurs docteurs en pharmacie, nous sommes amenés à effectuer un stage d'application d'une durée de 3 mois.

C'est dans cette optique-là, que j'ai intégré MAPHAR (Sanofi Aventis) un leader mondial de la santé centré sur les besoins des patients afin d'entamer mon projet d'application, qui va traiter un cas pratique du laboratoire Maphar,

Le sujet proposé par moi s'intitule « **DATA INTEGRITY** » : **Nouvelle Exigence GXP Au Service de la Qualité Des Médicaments**



*Partie I :*  
*Généralités sur l'industrie*  
*pharmaceutique et le Système*  
*de l'Informatisé*

# **L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

## **I. 1L'industrie pharmaceutique et le médicament**

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal.

Le médicament est un produit de consommation particulier dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies. En France, le médicament est défini officiellement par le code de la Santé Publique et plus précisément par son article L.5111-1 (1) :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne qui a été instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 (2). Elle a ensuite été modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 (3).

La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cette dernière est essentielle. Pour tout produit répondant à cette définition, un certain nombre de règles et contraintes s'appliquent en Europe pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Celle-ci

est un accord officiel de vente d'un médicament sur un territoire donné. Sans cet accord, la distribution de toutes substances médicamenteuses sur ce territoire est illégale et répréhensible.

Ainsi, contrairement aux autres secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique est régie par une législation spécifique très stricte, autant au niveau national qu'au niveau international. Elle est adaptée conformément à l'activité du site enregistré. Il y a encore peu de temps, les industries pharmaceutiques conservaient "en interne" la chaîne complète de ses métiers et fonctions, allant de la recherche de nouveaux médicaments, au développement et à la production, jusqu'au marketing et à la vente. Aujourd'hui, elle tend peu à peu à externaliser ses différentes activités pour une réduction des coûts et une augmentation de la performance par l'utilisation de spécialistes des différentes étapes du processus. Pour cette externalisation, un établissement pharmaceutique peut employer des sous-traitants non enregistrés comme industrie pharmaceutique et qui ont une réglementation quelque peu différente. Il y a toutefois quelques règles à suivre.

Alors qu'il doit répondre à une réglementation stricte, un établissement pharmaceutique qui confie ses prestations à d'autres établissements, doit couvrir celles-ci par un contrat qui comporte une partie dédiée à la qualité. Il doit détailler les différents référentiels applicables et les responsabilités respectives des deux entités, notamment aux niveaux des interfaces telles que la fourniture de matière, le transport, le développement de méthodes analytiques, la validation...

## **Présentation de l'entreprise d'accueil :**

### **Présentation du groupe Sanofi :**

Sanofi est un Groupe de santé mondial, engagé dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de solutions de santé

Le groupe Sanofi est présent dans plus de cent pays sur les 5 continents, Sanofi commercialise au plan mondial de grands médicaments issus de sa recherche et une gamme très large de médicaments adaptés aux besoins locaux. Il touche 7 domaines thérapeutiques majeurs :

- Cardiovasculaire
- Thrombose
- Oncologie
- Maladies métaboliques
- Système nerveux central
- Médecine interne
- Vaccins

Le groupe est numéro 1 en France et en Europe, et 4<sup>ème</sup> sur le rang mondial de l'industrie pharmaceutique selon le chiffre d'affaire (38.7 Milliards de Dollars en 2015).

Première entreprise française en termes de recherche et développement, Sanofi a investi 5,259 milliards d'euros dans ce domaine en 2015

Pour l'année 2016, SANOFI a enregistré un chiffre d'affaire net de 33,8 milliards d'euros



En décembre 1999, les groupes Rhône-Poulenc et Hoechst Marion Roussel, officialisent par leur fusion la création d'Aventis. Le groupe franco-allemand se situe dans les tous premiers mondiaux.

En août 2004 Sanofi-Synthélabo prend le contrôle d'Aventis. La fusion-absorption, finalisée le 31 décembre de la même année, donne naissance à Sanofi-Aventis.

Le 6 mai 2011, Sanofi-Aventis simplifie son nom en **Sanofi**.

- **SANOFI MAROC**

Sanofi-Maroc, filiale du groupe SANOFI est présent au Maroc depuis plus de 50 ans et occupe une position de leader sur le marché de l'industrie pharmaceutique au Maroc. Le Groupe Sanofi a su saisir l'opportunité de se lancer dans la fabrication du médicament dès 1965 lorsque le Maroc a développé une activité pharmaceutique nationale. Engagement qui se traduit par des investissements scientifiques, humains et industriels de grande envergure. L'activité de Sanofi Maroc consiste à produire, importer et distribuer des produits de santé : médicaments innovants; médicaments classiques, génériques, vaccins et produits de santé grand public

### **1.1.1. Présentation du groupe MAPHAR**

**Maphar** est une filiale du Groupe **Sanofi**, un leader mondial de la santé centré sur les besoins des patients.

Leader historique du secteur pharmaceutique au Maroc, **Maphar** met à la disposition des entreprises pharmaceutiques marocaines et multinationales toute son expertise, ses compétences ainsi que ses certifications nationales et internationales depuis sa création en 1951.

De l'enregistrement à la production, de la distribution à la commercialisation de produits de pharmacie, de parapharmacie et de gammes diététiques, les femmes et les hommes de **Maphar** sont tous mobilisés pour contribuer au développement de la santé au Maroc.

Le site de Zenâta dispose d'une double certification de son système de management intégré en environnement (ISO 14001) et en Santé et Sécurité

Le site industriel de Maphar Zenâta a bénéficié de plus de 500 millions de DHs d'investissements au cours de ces dernières années pour la modernisation de son outil de production. Il s'agit à ce titre de l'investissement industriel le plus important jamais consenti par Sanofi en Afrique ce qui témoigne de la volonté du Groupe Sanofi d'affirmer sa présence industrielle et de renforcer la croissance de ses activités au Maroc.

Le site industriel de Zenâta possède une pré qualification par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pour la production d'**ASAQ** Winthrop ®, (Antipaludéen) qui est exporté dans plus de 30 pays d'Afrique Subsaharienne. Le site de Zenata produit 80 millions de traitements par an de **l'ASAQ**.

#### • **HISTORIQUE**

Une longue tradition dans le domaine de la santé, depuis 1951

- 1951 Création de Copharma
- 1964 Copharma devient Maphar
- 1978 Construction de l'usine Cyprès à Ain Sebâa
- 1981 Maphar devient filiale du Groupe Sanofi
- 1989 Acquisition de Sopharma (ZENATA)

- 1999 Fusion de Sanofi et de Synthélabo et création de Sanofi-Synthélabo
- 2004 Création du Groupe Sanofi-Aventis
- 2011 Sanofi-Aventis devient Sanofi
- 2012 Maphar devient Maphar A SANOFI COMPANY

### **1.1.2. ORGANISATION GENERALE DE MAPHAR :**

L'unité industrielle est divisée en 8 services :

1. **Production :** Fabrication des médicaments : comprimés, liquides, sachets, crème, gélules et suppositoires. En parallèle se trouvent les services de pesées, de conditionnement et de maintenance.
2. **Le laboratoire Contrôle Qualité :** Ce service se subdivise en 6 unités :
  - Unité de contrôle de la Matière Première
  - Unité de contrôle de Produit Fini
  - Unité de contrôle de la stabilité
  - Unité de contrôle microbiologique
  - Unité réservée à la gestion des substances chimiques de référence et des réactifs
  - Unité de gestion de la documentation du LCQ
3. **Développement industriel**
4. **Assurance qualité**
5. **Qualification, validation et Métrologie**
6. **Ressources humaines**
7. **Informatique**

## 8. Logistique

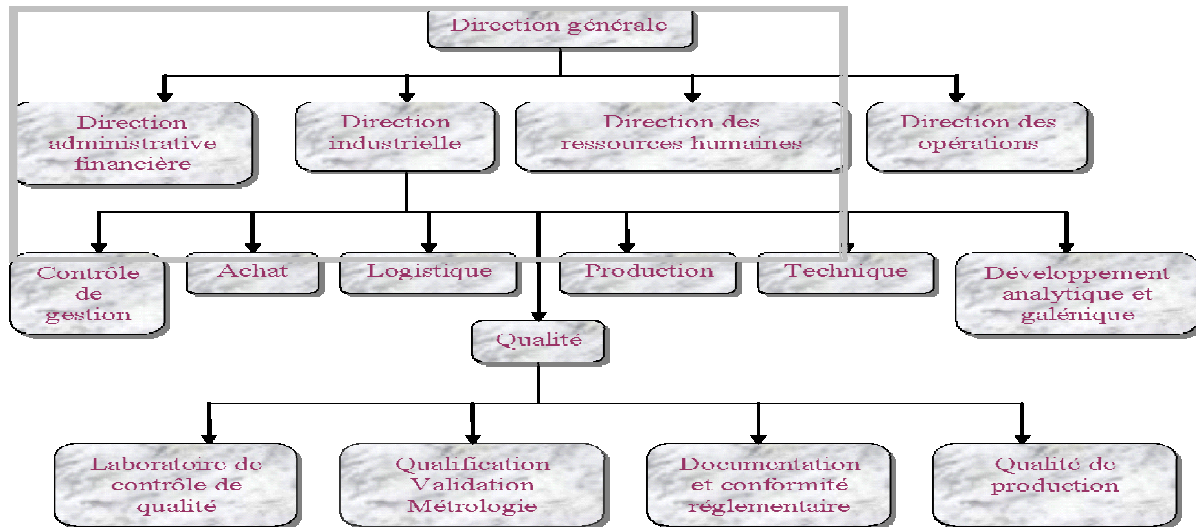


Figure 2 : Organigramme de MAPHAR

### 1.1.3. ACTIVITES

Les laboratoires Maphar exploitent, à Casablanca, un site de production : Zenâta dont les activités sont :

- La fabrication et la distribution des produits pharmaceutiques.

Quatre domaines d'activités : Pharmacie, Cosmétique, Diététique et Parapharmacie.

- 520 spécialités pharmaceutiques
- Plus de 30 laboratoires partenaires Commettants
- Parts de marché : 14%
- Chiffre d'affaires consolidé : 84.7millions d'euros
- Le site industriel de Maphar Zenâta produit une large gamme de formes galéniques.

## **2. LA QUALITE PHARMACEUTIQUE, UN CONCEPT, UN DEVOIR, UNE CULTURE D'ENTREPRISE**

### **2.1. Définition générique du terme « qualité »**

Si on se réfère aux dictionnaires et référentiels, la qualité est définie ainsi :

Selon le dictionnaire Larousse, la Qualité est la « Manière d'être plus ou moins caractéristique. Ce qui fait qu'une chose est plus ou moins recommandable ». (5)

Plus précisément, selon la norme AFNOR ISO 8402 c'est « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites », suivant les attentes clients. (6)

Globalement, la qualité s'organise autour d'un ensemble cohérent d'actions, qu'une entreprise va mettre en place pour atteindre ses objectifs de satisfaction client.

### **2.2. Une évolution de la réglementation pour un engagement « Qualité » et pour une culture éthique pharmaceutique**

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique se présente comme un secteur soumis à une forte contrainte réglementaire. Celle-ci garantit un certain degré de sécurité des médicaments qui, en retour, se situent sur un marché protégé.

En dépit des scandales sanitaires qui font épisodiquement état des liaisons dangereuses entre l'industrie pharmaceutique et l'état, le niveau de garantie dans la fabrication et la commercialisation des produits pharmaceutique en France reste particulièrement élevé.

La fabrication de médicaments est historiquement une affaire de pharmaciens d'officines qui ont longtemps détenu le monopole de la préparation, de la vente des produits et de la détention des capitaux.

Au XIXe siècle, ce savoir-faire est associé à un diplôme qui devra garantir la sûreté du médicament. Les acteurs industriels n'interviennent que dans la première moitié du XXe siècle en développant des modes de production fondés sur le machinisme. Dans un cadre juridique quasi inexistant, ils vont œuvrer auprès des autorités pour la reconnaissance de leurs « spécialités », fabriquées de manière industrielle. Cette démarche a été initiée par le recrutement en nombre de pharmaciens afin de bénéficier de leur culture du médicament et d'y apporter une crédibilité nécessaire à leur reconnaissance. Ces derniers définissent des modalités de contrôles standardisées caractéristiques de la production industrielle de masse. Il s'agit de faire valoir les avantages de ce type de fabrication sur celui de l'officine, en insistant sur la réduction des coûts permettant l'accès aux soins à l'ensemble de la société, et la meilleure fiabilité sanitaire et technique de spécialités fabriquées et contrôlées en séries. (7)

### **3. DESCRIPTION DU SERVICE QUALITE**

#### **3.1. Le laboratoire de contrôle qualité**

##### **3.1.1. Le contrôle qualité**

Action de contrôle qui permet de vérifier que les caractéristiques d'un produit sont conformes aux spécifications définies préalablement dans le dossier d'enregistrement du médicament.

Pour garantir la qualité du médicament, les équipes du laboratoire de contrôle effectuent de nombreux contrôles qui portent sur les matières premières, les produits semi finis, les produits finis ou encore les articles de conditionnement, selon les spécifications et dossier en vigueur.

##### **3.1.2. rôle du laboratoire de contrôle qualité :**

Le LCQ représente le noyau vif de toute industrie pharmaceutique sans lequel l'industrie ne peut exister. Le contrôle qualité fait partie des BPF, il concerne l'échantillonnage, la documentation, le contrôle des MP, PF et environnement ainsi que les études de stabilité.

Après sa réception, toute MP ou AC n'est libéré de son statut quarantaine et déclaré acceptée qu'après sa conformité aux spécifications.

Les principales taches assurées par le LCQ sont :

##### *a. Le contrôle Matières Premières :*

Tout produit entrant dans la composition et la fabrication d'un médicament passe au laboratoire de contrôle qui vérifiera que les

caractéristiques du produit correspondent bien aux spécifications qui ont été définies préalablement.

*b. Le contrôle Articles de Conditionnement:*

Tous les éléments entrant dans le conditionnement subissent des tests qui permettent de vérifier que leurs caractéristiques correspondent aux spécifications qui ont été définies préalablement.

*c. Le contrôle des produits Conditionnés PF et PSF:*  
une fois les médicaments fabriqués, des échantillons sont prélevés pour subir deux types de contrôles :

- Contrôle physico-chimique : permet de vérifier le respect des spécifications à travers différents tests comme par exemple : HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance), UV (Ultra-violet), ou encore CPG (Chromatographie Phase Gazeuse).

- Contrôle microbiologique

*d. La microbiologie :*

**Mission:** s'assurer que les produits sont fabriqués dans un environnement microbiologique satisfaisant et dans le respect de la réglementation en vigueur.

Les principales activités :

- Contrôle microbiologique des matières premières
- Contrôle microbiologique des fluides (eau, azote, air comprimé, vapeur)
- Contrôle d'environnement des zones stériles pendant la répartition

- Contrôle de stérilité sur les produits finis
- Contrôle de particules dans les produits finis

*e. Contrôle de l'eau purifiée*

*f. Contrôle en cours de fabrication (contrôle in process).*

*g. contrôle de l'environnement :*

Respecter la procédure d'éliminations déchets chimiques issus des analyses par l'ensemble du personnel du LCQ.

*h. Gestion des substances chimiques de référence.*

### **3.2. Le contrôle de la stabilité du produit :**

Afin de vérifier que le médicament conserve toutes ses propriétés tout au long de sa période d'utilisation, dans l'environnement déclaré dans le dossier d'enregistrement, on effectue des études de stabilité, en lui faisant subir de fortes variations de température et d'humidité.

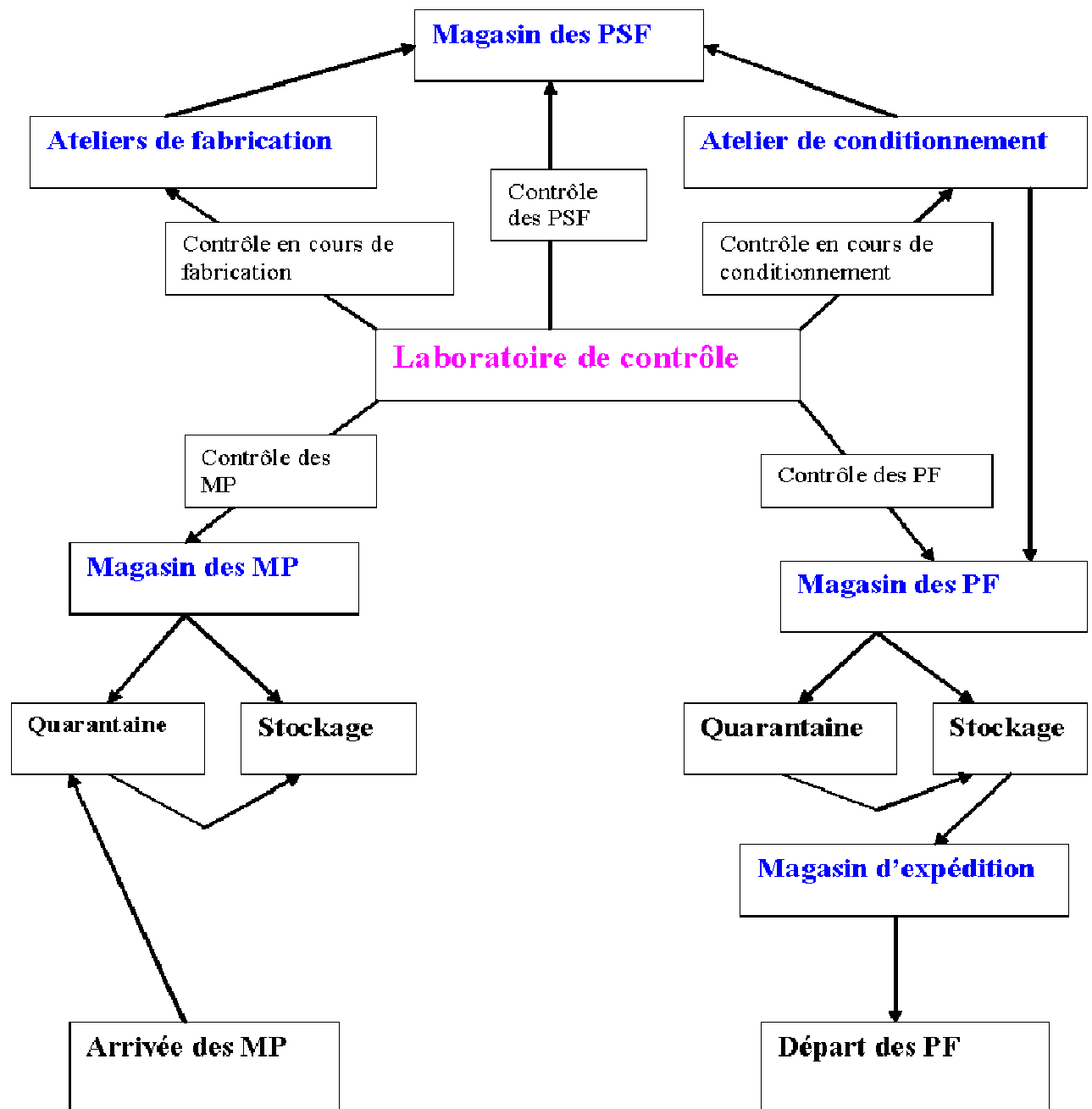


Figure 3 : rôle du laboratoire de Contrôle dans l'industrie pharmaceutique

## **4. MOYENS ET OUTILS D'AMELIORATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS :**

### **4.1. Les outils de base**

Avant de commencer à décrire les différents outils les plus utilisés dans une démarche d'amélioration continue, il est tout d'abord nécessaire de rappeler, que même si le plus souvent des solutions aux problématiques courantes sont trouvées de façons intuitives sans recourir à une méthodologie spécifique, il est démontré que l'absence de méthode est toujours source d'éparpillement et de perte de temps. Par contre, suivre une démarche structurée, avec une méthodologie bien précise en s'appuyant sur des outils bien décrits permet d'aborder tous les points de la problématique, d'exploiter au maximum les capacités du groupe et ainsi faciliter le traitement des problèmes et la recherche des solutions.

En raison de la diversité de ces outils, il est difficile de réaliser le choix le plus adéquat à chaque problème. Un bon « résolveur de problème », est une personne qui garde toujours en tête un objectif quand elle agit, qui cherche activement comment résoudre ses problèmes, qui les accueille positivement, et qui sait mettre en lumière les difficultés. C'est une personne qui reste flexible quant à la solution, mais qui met de l'énergie quant à la mise

en œuvre. "Personne n'a de plus grand problème que celui qui dit de ne pas en avoir." (Ne pas avoir de problèmes est le plus grand de tous les problèmes), selon les dires de Taïchi OHNO.

On connaît un certain nombre d'outils utilisés pour la résolution de problèmes, ces outils sont très souvent utilisés dans l'industrie pharmaceutique et largement décrits dans la littérature. Nous allons en rappeler brièvement le principe afin de souligner leur intérêt dans la gestion ou l'amélioration de la qualité.

#### 4.1.1. PDCA (Plan, Do, Check and Act)

Méthode célèbre très utilisée en qualité de façon générale et dans la gestion de projet en particulier. La méthode PDCA ou roue de Deming (Plan, Do, Check and Act) est une technique incitant à planifier, et à anticiper les actions à mener.

<b>Plan (préparer)</b>	Poser le vrai problème, trouver les causes racines et choisir les solutions optimales	<p>Figure 6 : PDCA ou roue de Deming, en 5 étapes</p>
<b>Do (démarrer)</b>	Etablir un plan d'actions	
<b>Check (contrôler)</b>	Vérifier que les actions mises en place sont efficaces et atteignent l'objectif défini	
<b>Act (assurer)</b>	Vérifier que les actions mises en place sont vérifiables dans le temps	
<b>Standardiser</b>	Généraliser et standardiser les solutions	

Figure 4 : PDCA ou roue de Deming en 5 étapes

Ces outils peuvent être également utilisées pour :

Recenser tous les problèmes puis les solutions de l'unité ou du secteur :

#### Remue-méninges

Technique de créativité et de dynamique de groupe visant à générer un grand nombre d'idées et de propositions.

La collecte d'idées peut alors se faire verbalement ou par écrit, chaque participant écrivant alors ses idées sur un post-it. L'ensemble des idées émises est ensuite analysée et exploitée par le groupe au cours de la séance. La discussion se construira autour des thèmes émergents lors de la discussion ou bien par thèmes prédéterminés comme dans l'approche 5M : Main d'œuvre, Matériels, Milieu, Matières, Méthodes que nous allons voir par la suite.

En sélectionner quelques-uns des problèmes et des solutions : Vote pondéré

Il s'agit de faire une cotation de chaque problème et solution proposés par chacun des intervenants, puis faire la somme des points pour déterminer un ordre de priorité

#### **4.1.2. Analyse multicritères**

C'est une technique qui permet de relier des critères pondérés à chacune des problématiques proposées. Similaire au vote pondéré, cela nous permet d'avoir un ordre de priorité pour chacun des critères sélectionnés au préalable.

Décrire et chiffrer la situation actuelle : Q.Q.O.Q.C.P.

Technique utilisant une série de question auxquelles il faut répondre pour structurer le sujet.

QQOQCCP	
QUI?	Quelles sont les personnes directement impactées par le problème ?
QUOI?	Qu'est-il arrivé? , Quels sont les faits observés? Quels sont les paramètres clés du problème?
OÙ?	Où le problème a-t-il eu lieu?
QUAND?	Quand le problème apparaît-il ?, Existe-t-il un moment précis où le problème apparaît plus fréquemment?
COMMENT?	Comment le problème apparaît-il dans le process? Quelles sont les étapes?
COMBIEN?	Combien de fois le problème est-il apparu? Quels sont les coûts associés?
POURQUOI?	Pourquoi est-ce un problème?

**Tableau 1** : la Technique Q.Q.O.Q.C.P.

- **Rechercher les causes racines:**

Les efforts de résolution des problèmes permettent fréquemment d'identifier les problèmes, de déterminer les causes et de définir des solutions pour éliminer l'origine de ces problèmes.

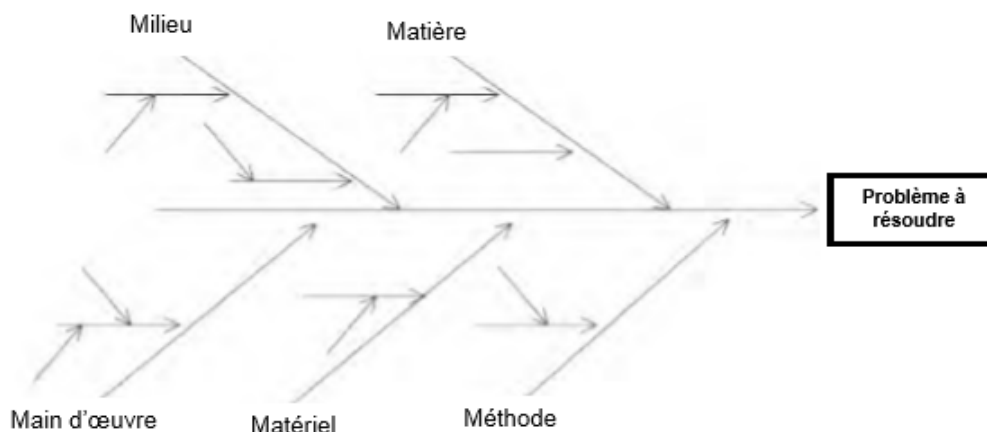
Néanmoins, si la cause racine n'est pas déterminée, le problème se reproduira. Il s'agit alors, de lister et d'organiser les causes possibles d'une situation

## 4.2. Diagramme PARETO

Le but est d'analyser un phénomène en le représentant graphiquement. Il permet de mettre en relief que 80 % des effets sont dus en général à 20 % des causes. En hiérarchisant les causes, cet outil permet de cibler les causes principales, diminuant ainsi très fortement leur impact

## 4.3. Utilisez un ISHIKAWA(ou diagramme en arrêtes de poissons)

Technique qui permet de toujours avoir en tête les 5 thèmes suivants : - Le produit (Matière) - Les processus de production (Méthodes) - L'environnement de production (Milieu) - Les équipements de production (Moyens) - Les compétences du personnel (Main-d'œuvre)



**Figure 5 :** ISHIKAWA diagramme en arrêtes de poissons

#### **4.4. Les « 5 Pourquoi »**

Cet outil a été vulgarisé par Monsieur OHNO convaincu de la nécessité de se poser cinq fois la question "pourquoi ?" pour aller au-delà des causes symptomatiques et trouver les causes fondamentales (sur lesquelles on pourra alors agir pour éliminer le problème une fois pour toutes). À chaque "pourquoi?" il faut se poser la question sur le terrain, à la personne qui fait le travail et qui pourra donner une réponse concrète plutôt que d'imaginer une réponse par déduction en salle. Dans le même ordre d'idée : le brainstorming ou la méthode 5M permettent de lister les causes possibles pour un problème puis de les sélectionner afin de les tester sur le terrain de façon à s'assurer qu'elles sont bien à l'origine du problème. Cela permet ensuite de "remonter" à la cause racine en se posant la question "Pourquoi cette cause à l'origine du problème est-elle apparue ?" et cela, en se posant 5 fois la question, en théorie, car en pratique 2 ou 3 fois suffisent.

#### **4.5. Mettre en œuvre et suivre un plan d'action :**

##### **4.5.1. Diagramme de GANTT**

Un diagramme de Gantt est un outil de planification permettant d'afficher la chronologie de toutes les activités du plan d'action sur un calendrier unique. Il offre ainsi un bon support visuel pour le suivi des différentes tâches.

#### **4.5.2. Diagramme de PERT**

The Program Evaluation Review Technique (PERT = Revue d'évaluation du Programme Technique). Une sorte de tableau résumant le flux de travail, les différentes étapes, les horaires, les chemins critiques et d'autres exigences de planification.

Cette méthode permet alors d'analyser les tâches impliquées dans la réalisation d'un plan d'action, en particulier le temps nécessaire pour effectuer chaque tâche, et d'identifier le temps minimum nécessaire pour compléter l'ensemble du plan. Cela permet d'avoir une estimation pour anticiper la mise en place d'une organisation appropriée. (8)

### **5. LOGICIELS INFORMATIQUES DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE:**

#### **5.1. les systèmes d'informations**

L'informatique est la science du traitement de l'information. on utilise Traditionnellement les termes de systèmes d'information ou technologies de l'information qui sont les traductions de l'anglais information technology (IT). Ces expressions présentent l'intérêt de bien différencier l'informatique proprement dite, d'activités qui y sont souvent rattachées comme la programmation ou la bureautique [9]. Il est primordial de bien définir tous les éléments qui composent un système informatisé. nous commencerons par le système informatique.

## **5.2. Le système informatique**

La complexité des systèmes varie selon leur taille, leur fonction et leur place dans L'organisation de l'entreprise. Néanmoins, la technologie informatique se caractérise Toujours par la combinaison d'une partie matérielle (hardware) et d'une partie logicielle (software). On entend par matériel « l'ensemble des éléments physiques employés pour le Traitement de l'information (dispositifs d'entrées-sorties, organes de liaison, mémoires, Circuits de traitement) » [10], par opposition au logiciel qui est « l'ensemble des Programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatifs au Fonctionnement d'un ensemble de traitement de données » [11]. Pour faire fonctionner un Système informatique, deux types de logiciels sont nécessaires.

## **5.3. Les logiciels systèmes**

Ils sont conçus pour piloter la partie matérielle afin de fournir les ressources Nécessaires au fonctionnement des logiciels applicatifs. on retrouve dans cette catégorie les drivers, firmware et un ensemble d'outils et de services constituant le système d'exploitation [12]. Il est important de comprendre qu'un système d'exploitation (tel que Windows®) n'est pas --qu'une simple interface graphique destinée à faciliter l'utilisation des Applicatifs. C'est en premier lieu le centre de gestion de la compatibilité des équipements, dont il faudra maîtriser la configuration.

## 5.4. Les logiciels applicatifs

Ce sont les plus courants et les plus connus. « Aussi appelés applications Informatiques, leurs automatismes permettent d'assister l'utilisateur dans une activité Spécifique » [13]. Le développement de logiciels applicatifs « personnalisés » peut être Réalisé en interne, ou sous-traité à un développeur spécialisé. Mais la plupart du temps, des Logiciels couvrant les principaux besoins des entreprises existent déjà sur le marché. Ce type de logiciel est souvent désigné par l'appellation « COTS » pour Commercially Available Off-The-Shelf (logiciel disponible sur le marché). Ces logiciels doivent Généralement faire l'objet d'une configuration appropriée pour satisfaire les exigences de L'utilisateur ; c'est pourquoi on parle parfois de progiciel. Bien sûr, il en va de la Responsabilité de l'entreprise de vérifier que ces logiciels sont développés selon un système de gestion de la qualité adéquate et qu'ils subissent une validation avec succès.

Néanmoins, on peut dès à présent noter que dans un établissement pharmaceutique, on Trouvera :

- des progiciels non configurés, représentant la très grande majorité des logiciels Couramment utilisés dans les domaines non réglementés [14].

Exemples : Microsoft Office®, logiciels d'acquisition de données, de modélisation, de statistiques...

- des progiciels configurés, fonctionnant selon des paramètres définis et verrouillés.

Nom du Logiciel	Description et fonctions
SAP	Gestion de la Production Assistée par Ordinateur
GEODE+	Gestion de la documentation
PHENIX	Logiciel gestion de données Qualités (déviations et CAPA, fournisseurs, suivi observations audit), gestion des changements et HSE (déviations)
LIMS	Gestion des résultats de laboratoires

**Tableau 2** : Exemple de systèmes d'information utilisés en industrie

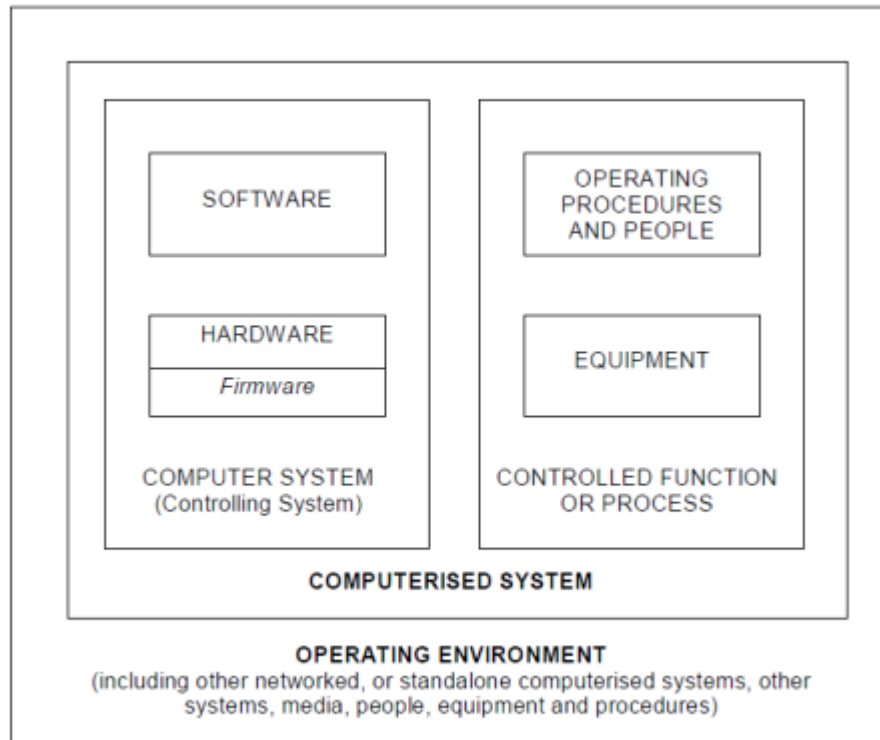
Exemple : un système informatique de gestion de laboratoire (LIMS) ou un Progiciel de gestion intégré (ERP), qui facilite le fonctionnement de l'entreprise en intégrant tous les services de celle-ci (SAP®, )

En résumé le système informatique est un ensemble d'éléments en interaction Comprenant des matériels informatiques (unités centrales, écrans, imprimantes, câblages...) et des logiciels (applications, base de données, feuilles Excel®...). La Complexité du système informatique (notamment de la partie logicielle) aura un impact très Important sur L'assurance de la qualité.

### **5.5. La notion de système informatisé dans l'industrie pharmaceutique :**

Le mot informatique apparaît en 1962 de la fusion d'information et d'automatique. Le terme est défini comme la « science du traitement automatique et rationnel de l'information » (15). D'après la notion de système vu précédemment, un système informatique serait donc a priori un système avec

une fonctionnalité spécifique possédant au moins un sous-ensemble informatique chargé du traitement de l'information. La complexité des systèmes informatiques est variable selon la taille et la fonction de ceux-ci, mais ils se caractérisent toujours par l'association d'une partie matérielle (hardware) et d'une partie logicielle (software). Le matériel est « l'ensemble des éléments physiques employé pour le traitement de l'information (dispositifs d'entrée-sortie, organes de liaison, mémoires, circuits de traitement) » (15) en opposition au logiciel, qui est « l'ensemble des programmes, procédés et règles, et éventuellement de la documentation, relatif au fonctionnement d'un ensemble de traitement de données » (15). L'annexe 11 des BPF définit le système informatisé comme comprenant un « ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités ». (15) Les BPF considèrent donc un système informatisé comme un système informatique. Son environnement, notamment 12 l'infrastructure informatique, est donc traité indépendamment. Malgré cela, « lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit » (15), il convient donc de considérer l'ensemble du processus informatisé. La définition apportée par la FDA est plus large : « comprend les matériels, les logiciels, les équipements périphériques, le personnel et la documentation » . Celle-ci est schématisée dans le guide du PIC/S « Good practices for computerised systems in regulated GXP environnements » par la figure suivante :



**Figure 6:** Schématisation des composants d'un système informatisé.

Figure 6 : schématisation des composants d'un système informatisé dans son environnement opérationnel. Il est donc acquis qu'un système informatisé ne se limite pas au système informatique, mais qu'il englobe également la fonction ou le processus contrôlé. On peut donc résumer le système informatisé comme la somme d'un système informatique et du processus contrôlé par celui-ci. Cette définition permet de tenir compte des composants logiciels et matériels, mais également des procédures et du personnel associés à la fonction, et éventuellement l'équipement contrôlé. Une large gamme de systèmes est ainsi comprise dans ce terme : système d'information spécifique (par exemple les systèmes de gestion des données de laboratoire), équipements informatisés (par exemple les équipements automatisés de production), systèmes d'exploitation,

## **6. BONNE PRATIQUES DE LA FABRICATION AUTOMATIQUE [2]**

Afin de garantir un produit de qualité, les établissements autorisés doivent produire des médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (**BPF**).

Mises en place en France en 1978, les BPF sont la traduction de leur équivalent américain, les Good Manufacturing Practice (**GMP**). Les BPF sont rattachées au Code de la santé publique et donnent les directives à suivre pour garantir la qualité du produit.

Constitué de 9 chapitres, ce texte opposable rassemble toutes les exigences qui doivent être appliquées par les industries pharmaceutiques :

- Gestion de la Qualité
- Personnel
- Locaux et matériels
- **Documentation**
  - • Production
  - • Contrôle de la Qualité
  - • Fabrication et Analyse en sous-traitance
  - • Réclamations et rappels de médicaments
  - • Auto-inspections

## 6.1. C'est quoi les GAMPs ?

Nous ne pouvons pas parler de logiciels informatiques dans l'industrie pharmaceutique sans parler de GAMP. Les GAMP (Good Automated Manufacturing Practice = Bonne pratiques de la fabrication automatique) sont des bonnes pratiques émanant de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering).

Les GAMPs sont nées en Angleterre au début des années 90, afin de traiter le sujet de la validation des systèmes informatisés et automatisés dans l'industrie pharmaceutique en relation avec les exigences réglementaires du secteur.

Les GAMPs n'ont pas de valeur législative et ne remplacent pas la réglementation en vigueur, mais se réfère aux Bonnes Pratiques (BP) réglementées du secteur pharmaceutique : BP Clinique, BP Fabrication, BP Laboratoire, BP Distribution et BP Vigilance. Chaque pays définit ses propres exigences réglementaires via leurs ministères ou mettant en place des agences de santé compétente. A titre d'exemple en Europe, nous retrouvons la Commission Européenne et l'Agence Européenne du Médicament (EMA), aux États-Unis c'est la Food and Drug Agency (FDA), au Japon c'est le Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW).

Au départ les GAMPs étaient restreints à une minorité d'initiés, mais vers la fin des années 90, leur utilisation commençait à se démocratiser et à toucher un publique plus large. En 1998, les GAMP 3 étaient seulement en anglais et en allemand. Ce n'est qu'en décembre 2001 que la version française est apparue

avec les GAMP 4 en plus de l'Anglaise et l'Allemande. La dernière édition GAMP 5 remonte à l'année 2008 avec les 3 versions.

La Communauté GAMP traite également des sujets très pointus et spécifiques à

L'automatisation, qui sont généralement publiés sous forme de guides, nous pouvons retrouver à titre d'exemple les guides suivants : « Conformité des infrastructures informatiques » ; « Conformité des applications informatiques globales » ; « Conformité des MES (Manufacturing Execution System) ».

Ces guides sont des supports et des recommandations pour les laboratoires et les fournisseurs qui ont le libre choix de les adopter ou pas, les GAMPs ne sont pas certifiant. S'il on regarde bien la dernière version des GAMPs, nous remarquerons une évolution radicale du mode de pensée par rapport à l'objectif ultime : la sécurité du patient et l'amélioration continue de la qualité.(16)

## **6.2. Les BPF européennes : l'annexe 11**

### **6.2.1. Aperçu**

La nouvelle version de l'annexe 11 adopte une approche basée sur la gestion des Risques, méthode qui s'est généralisée dans les établissements pharmaceutiques depuis l'intégration du guide ICH Q9 dans les BPF en 2006. La nouvelle structure du document Est découpée en un principe suivi de trois rubriques : les « généralités », la « phase projet », et la « phase

Opérationnelle ». La comparaison des deux versions<sup>7</sup> permet de mettre en évidence les évolutions réglementaires.

### **6.2.2. Principe**

Le principe général de l'annexe 11 reste le même, à savoir que « lorsqu'un système Informatisé remplace une opération manuelle, il ne faut pas que la qualité du produit ou

L'assurance de la qualité en soit affectée » . Alors qu'avant les systèmes informatisés étaient souvent mis en place pour améliorer ou remplacer une opération manuelle, aujourd'hui leur utilisation est anticipée à chaque lancement d'un nouveau projet industriel. C'est pourquoi la version de 2011 souligne ensuite qu'« il ne devrait y avoir aucune augmentation du risque global de défaillance du processus ».

#### **Les généralités – Gestion des risques, du personnel et des tiers**

« La gestion des risques doit être mise en œuvre tout au long du cycle de vie du système informatisé en prenant en considération la sécurité du patient, l'intégrité des données et la qualité du produit. Dans le cadre du système de gestion des risques, les décisions relatives à l'étendue de la validation et aux contrôles d'intégrité des données doivent être basées sur une évaluation justifiée et documentée des risques liés au système informatisé » . C'est pourquoi le guide ICH Q9 concernant la gestion des risques a été intégré aux BPF européennes (ancienne annexe 20). Ce guide permet de comprendre les principes fondamentaux de la gestion des risques, afin de mettre au point une méthode adaptée au projet. En conséquence, la conception du système (matériels, fonctionnalités des logiciels) sera optimale, et l'étendue de la validation (identification des paramètres « critiques », complexité des tests...) sera déterminée plus efficacement.

La partie concernant le personnel n'a pas vraiment changé sur le fond. Elle est seulement plus précise dans l'identification des rôles clés impliqués dans la gestion des Systèmes informatisés : un « responsable du processus », un « responsable du système », Du « Personnel qualifié » et un « service informatique ». L'ensemble du personnel doit travailler en étroite collaboration.

La partie concernant la gestion des tiers (fournisseurs et prestataires de services) s'est beaucoup étendue par rapport au petit paragraphe 18 de l'ancienne version. Il stipule notamment, en plus de l'établissement d'un accord sur le partage des responsabilités, la nécessité d'auditer les fournisseurs, encore une fois sur la base d'une évaluation des risques ; et la documentation de ces audits doit être disponible à l'inspection.

#### **« Phase projet » - Validation**

L'ancien paragraphe sur la validation a été considérablement étendu dans la nouvelle version, et compose l'intégralité de cette nouvelle « phase projet ». Les nouvelles dispositions stipulent de tenir à jour un inventaire de tous les systèmes informatisés utilisés en fonction de leur niveau de risque. Les systèmes « critiques » ou à haut niveau de risque doivent faire l'objet d'une documentation détaillée incluant une description physique et logique, les flux de données associés et les interfaces avec les autres systèmes ou processus. Les autres ajouts consistent en l'obligation :

- d'assurer que tout système a été développé en accord avec un Système de Gestion de la Qualité (SMQ).

- d'assurer la traçabilité des spécifications du besoin de l'utilisateur tout au long du cycle de vie du système ; encore une fois, ces spécifications doivent être basées sur une évaluation documentée des risques

- de contrôler les changements en cours de validation, notamment par l'enregistrement des déviations observées

- prouver la robustesse du système et sa capacité à protéger l'intégrité de ses fonctions et de ses données contre une utilisation inappropriée. Les méthodes de test utilisées au cours de la validation doivent être appropriées.

### **La « phase opérationnelle »**

De nombreux paragraphes de l'ancienne version (particulièrement de 8 à 17) ont été modifiés, améliorés et regroupés sous cette nouvelle rubrique nommée « phase opérationnelle ». Les dispositions de cette rubrique concernent les exigences réglementaires à prendre en compte pour la conception du fonctionnement opérationnel des systèmes. Elles concernent la gestion : - des données électroniques (méthode d'entrée, transfert, vérification, stockage, sauvegarde),

- des impressions, - de l'audit trail,
- des changements et de la configuration,
- de la sécurité
- de la libération de lot de produit
- des mesures de remplacement en cas de panne.

Les principales modifications propres à chacune de ces clauses consistent en un renforcement des exigences réglementaires pour les paramètres critiques. L'utilisateur doit donc les identifier dès que nécessaire au moyen d'une évaluation des risques. Quatre nouvelles sections ont été créées.

Elles concernent :

- l'évaluation périodique des systèmes
- la gestion des incidents
- la gestion des signatures électroniques
- l'archivage des données.

L'évaluation périodique des systèmes informatisés permet de s'assurer qu'ils demeurent en état validé et sont conformes aux BPF. Cette évaluation doit inclure, le cas échéant, l'étendue actuelle des fonctionnalités, les enregistrements de déviation et d'incident, l'historique de mise à jour, les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation ». Cette nouvelle section illustre bien le souhait des autorités de renforcer le concept de cycle de vie des systèmes : le travail de validation ne s'arrête qu'à la fin de leur exploitation. Le paragraphe concernant la gestion des incidents rend obligatoire l'établissement de rapports d'erreurs et de leurs évaluations. Ces rapports doivent contenir la liste exhaustive de tous les problèmes, erreurs et défauts rencontrés, mais l'analyse des causes en vue d'un CAPA9 peut se limiter aux incidents identifiés comme « critiques ». Depuis 1997 avec la publication du « 21 CFR Part 11 », la FDA était la seule autorité à encadrer la gestion des enregistrements et signatures électroniques. Mais la Gestion Électronique des Documents (GED) s'est considérablement développée ces dernières années avec le développement

de logiciels très performants. Le gain pour les entreprises en terme de gestion est conséquent (élaboration, classement, stockage, diffusion, etc.). C'est pourquoi cette clause définit trois caractéristiques qu'une signature électronique doit avoir pour être conforme : avoir le même impact que la signature manuscrite dans le cadre de l'entreprise, être liée de façon permanente (donc irréversible) à l'enregistrement correspondant et inclure la date et l'heure de celle-ci.

Pour la première fois, un paragraphe aborde l'archivage des données. La partie « sauvegarde des données » alerte sur l'importance des sauvegardes régulières qui doivent être réalisées pour assurer l'intégrité des données critiques<sup>10</sup> ; ceci afin qu'elles soient

Toujours accessibles et lisibles. Les fonctions d'archivage et de restauration doivent aussi

Être vérifiées lors de la validation, pour garantir l'intégrité des données même en cas de Modification du système. (17)

### **6.3. Les BPF européennes : le chapitre 4**

La Commission européenne a publié par la même occasion une mise à jour du chapitre 4 concernant la gestion documentaire, devenue nécessaire en raison de l'utilisation croissante de documents électroniques dans les environnements BPF. Il n'y a pas de changement majeur, mais quelques précisions sont apportées dans la section « Génération et contrôle de la documentation ».

Les systèmes complexes ont besoin d'un grand nombre de documents dans le cadre de leur validation et de leur exploitation. Cette documentation peut être hybride, c'est-à-dire exister pour une part en format papier et pour l'autre en format électronique. Ce qu'il est important de retenir c'est que « les mêmes

exigences s'appliquent à tous les types de support documentaire ». C'est pourquoi tous les documents électroniques (procédures, instructions, formulaires, modèles et enregistrements) doivent faire l'objet des mêmes contrôles que la documentation papier.

La nouvelle version donne aussi quelques précisions supplémentaires sur les enregistrements électroniques : « Pour les enregistrements électroniques, l'utilisateur doit définir les données qui seront utilisées comme données brutes. A minima, toutes les données sur lesquelles sont basées des décisions qualité doivent être définies comme des données brutes ». (18)

### **6.3.1. Documentation (Chapitre 4 des BPF)**

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. La documentation peut exister sous des formes variées, 8incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments. Le système de gestion de la qualité doit comporter des instructions suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension partagée des exigences en plus de fournir un enregistrement suffisant des différents processus et l'évaluation de toute l'observation afin de pouvoir démontrer la mise en œuvre des différentes exigences au cours du temps. Deux principaux types de documents sont utilisés pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements /

rapports. L'application de bonnes pratiques documentaires appropriée doit être mise en œuvre en fonction du type de document. Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible. (18)

## **7. EVALUATION DES RISQUES ET SECURITE DU PATIENT : NOUVELLE EXIGENCE DATA INTEGRITY**

Cette nécessité est imposée par les bonnes pratiques qui se concentrent sur l'intégrité et la fiabilité des données. La qualité de nos produits, la sécurité de nos patients et la continuité de la distribution de médicaments sur le marché

Nous ne pouvons parler de systèmes informatisés dans l'industrie du médicament sans évoquer la notion d'analyse de risque. La dernière version des GAMPs intègre bien cette notion inspirée par l'initiative de la FDA aux travers de ses GMPc basées sur une approche fondée sur l'évaluation du risque à divers niveaux de la planification. L'analyse de risque utilisée par les entreprises, doit suivre une méthodologie rationnelle et scientifique, intégrant les paramètres suivants :

- Impact sur patient et le produit
- Impact réglementaire et/ou GMP
- Probabilité d'occurrence
- Présence ou pas de moyen de détection de ses problèmes pour pouvoir mitiger le risque.

Comme déjà évoqué, la pondération des risques en fonction de la sécurité des patients, de la qualité des produits et de l'intégrité des données, est un aspect entièrement nouveau dans les GAMPs, sans doute l'élément qui manquait, auparavant, aux fournisseurs des systèmes informatisés pour se rapprocher du domaine très exigeant que celui des laboratoires pharmaceutiques(19)

## **8. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE :**

La préservation de l'intégrité des données générées par les systèmes informatisés dans la fabrication pharmaceutique est essentielle pour la conformité réglementaire, depuis la collecte initiale des données jusqu'à leur transfert traçable et leur stockage sécurisé.

Dans le chapitre suivant on va connaître et comprendre les termes utilisés dans l'intégrité des données, Les activités GXP génèrent des données GXP, Les dernières directives sur ce sujet utilisent des définitions et des termes similaires. Et les aspects les plus importants à prendre en compte, avec les moyens permettent de garantir la fiabilité des données



*Partie II :*  
*Nouvelle Exigence DATA*  
*integrity*

## **INTRODUCTION :**

Un système automatisé ou informatisé comprend un ensemble de logiciels et de matériels qui, ensemble, remplissent certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. Lorsqu'un système automatisé ou informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance qualité.

La gestion du risque doit être mise en œuvre tout au long du cycle de vie du système automatisé ou informatisé en prenant en considération la sécurité du patient, l'intégrité des données et la qualité du produit.

Les systèmes automatisés ou informatisés échangeant des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et traitements de données, afin de limiter les risques.

Dans ce chapitre nous allons connaître et comprendre les termes utilisés dans l'intégrité des données. Les activités GXP qui génèrent des données GXP qui sont cruciales pour notre activité pharmaceutique les dernières directives sur ce sujet qui utilisent des définitions et des termes similaires ; les aspects les plus importants à prendre en compte, et comment prendre des mesures de contrôle pour garantir l'intégrité des données.

# 1. DEFINITIONS ET REGLEMENTATIONS

## 1.1. Intégrité des données :

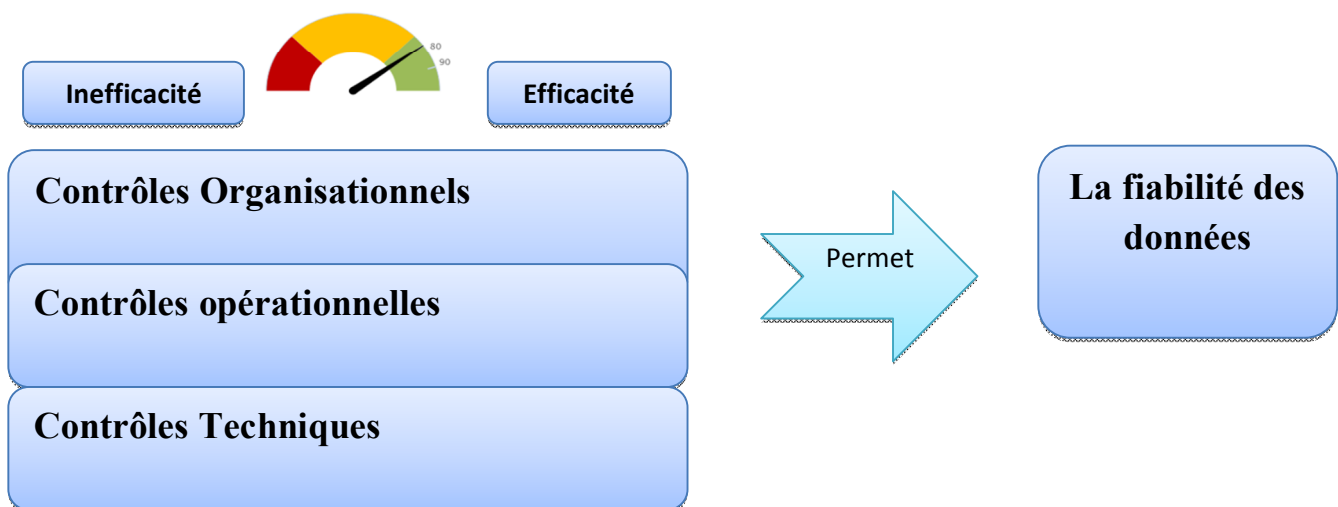
L'Intégrité des données est un pilier pour assurer la qualité et permet de renforcer le lien à la politique qualité-industrie

Les Données sont complètes, cohérentes et exactes sous tous les formats (électroniques et papiers)

- L'intégrité des données est atteinte à partir d'une surveillance efficace des contrôles techniques, opérationnels et organisationnels lors de la réalisation d'activités GxP.

Une surveillance efficace est atteinte via un respect de la qualité et un comportement éthique.

### Surveillance



**Données GXP :** Des données observées ou mesurées sont créées durant les activités GxP. Les données générées sont converties en documents ou enregistrements par le biais d'analyse, interprétation, traitement, synthèse ou, dans certains cas, restent inchangés.

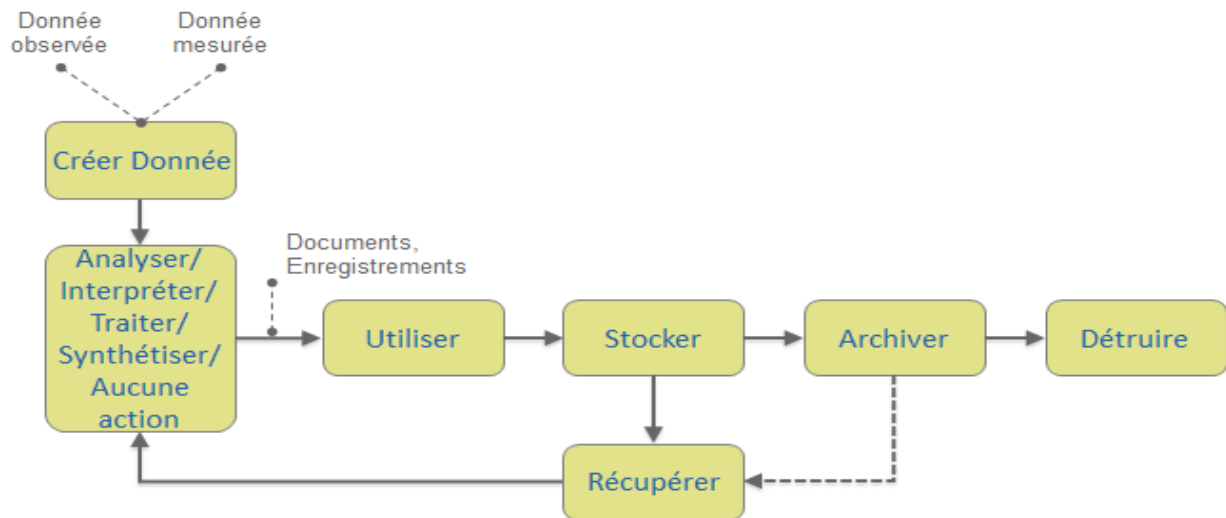


Figure 7: Schématisation du cycle de vie d'une donnée GXP

Les documents et enregistrements qui en résultent sont utilisés pour réaliser des opérations, prendre des décisions GxP et/ou défendre notre position dans le cadre de soumissions réglementaires.

Les documents, enregistrements et données sont stockés, archivés si applicable et détruits selon un processus défini.

Les données stockées ou archivées sont récupérées si besoin pour adresser une demande GxP.

**Cycle de vie d'une donnée :** ou « Data Life cycle » regroupe toutes les étapes où la donnée peut être modifiée, depuis sa création jusqu'à son archivage en passant par les transferts, recopies ou retraitements éventuels.

**Activité GXP :**



Figure 8 : Les concepts clés de l'environnement GxP

**Création de données :** saisie de données observées, mesurées ou traitées en temps en temps réel ou via des méthodes déconnectées telles que la transcription des données

**Accès au système de l'utilisateur :** Utilisation des contrôles d'accès afin de garantir que les utilisateurs n'ont accès qu'aux fonctionnalités qui correspondent à leur fonction, et que les actions effectuées peuvent être attribuées à une personne spécifique

**Principe ALCOA :** Les données doivent pouvoir être attribuées à la personne qui les génère, lisibles et permanentes, contemporaines à l'activité, originales ou certifiées conformes, et exactes. Le principe ALCOA+ a récemment été introduit afin d'inclure l'exhaustivité, la cohérence, l'endurance et la disponibilité.

Les données doivent être :

Attributables -Attribuables à la personne qui le génère

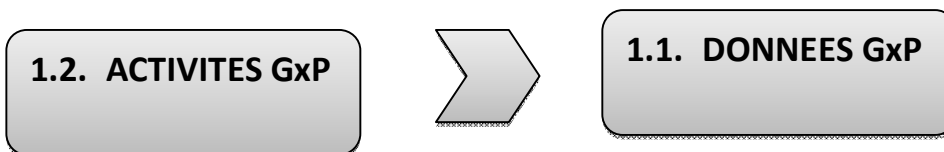
Legible - Lisibles

Contemporaneous- Actuelles

Original – Originales ou certifiée conformes

Accurate – Exactes

+ Exhaustives,cohérentes, durables et disponibles.



**Importance des données :** Détermine l'importance des données pour la prise de décisions en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité, en fonction du type de décisions concerné par les données.

**Risque lié aux données :** Reflète la vulnérabilité de données spécifiques à la suppression ou à la modification sans autorisation, et l'opportunité de détecter ces altérations lors d'une vérification de routine.

**Données brutes :** Enregistrements originaux au format dans lequel ils ont été générés (papier ou électronique) ou une copie conforme. Les données brutes doivent permettre la reconstitution complète des activités qui les ont générées. Dans le cas d'un équipement électronique de base qui ne stocke pas de données électroniques ou ne fournit que des impressions, ces dernières constituent les données brutes.

**Archivage :** Les données conservées peuvent être archivées. Les données doivent être vérifiées quant à leur accessibilité, leur lisibilité et leur intégrité. Si des modifications significatives doivent être apportées au système (Par exemple : modification de l'équipement informatique ou des programmes), la capacité à récupérer les données doit être garantie et testée.

**Audit Trail :** enregistrement généré par ordinateur traçant toutes les modifications apportées à l'enregistrement GXP indiquant le type de modification ou de créations des données ; le responsable de la modification ou de la création : la date de modification ou création ainsi que la raison associée

## 2. LE CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET L'IMPORTANCE DE L'INTEGRITE DES DONNEES :

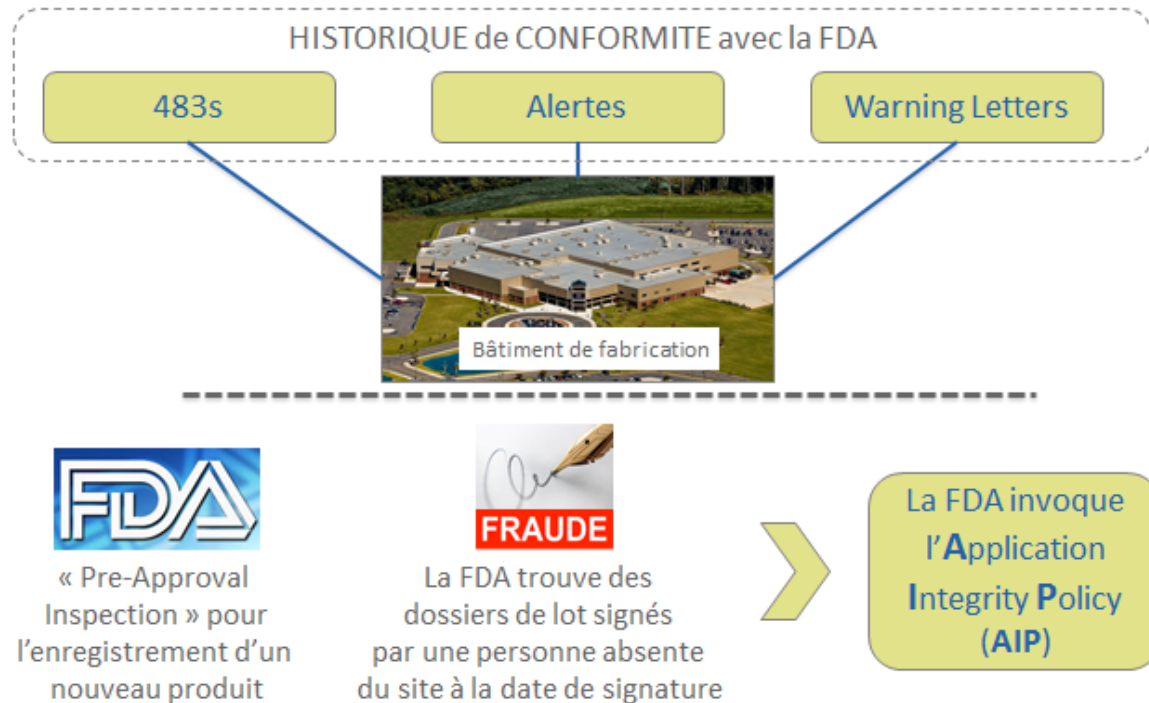


Figure 9 : HISTORIQUE de CONFORMITE avec la FDA

La fiabilité et l'intégrité des données de produits pharmaceutiques sont fondamentales pour la conformité réglementaire et la sécurité des patients. Il est indispensable d'avoir confiance dans les données générées et de pouvoir reconstituer les activités de production. Tous les principaux organismes de réglementation concentrent actuellement leurs activités en matière d'inspection et leurs publications sur le sujet de l'intégrité des données. Faisant l'objet d'une vigilance stricte, de nombreuses

industries pharmaceutiques dans le monde entier ont reçu des avertissements, car elles auraient falsifié ou modifié des données, ou car elles n'ont pas conservé des informations précises sur la production ou les tests de leurs médicaments.

Si l'on analyse des lettres d'avertissement émises par la FDA américaine entre 2013 et 2015, on constate une augmentation considérable des problèmes d'intégrité des données, en particulier en dehors des États-Unis (Figure 10).



**Figure 10 :** Les problèmes d'intégrité des données survenus au cours de la période 2013-2015 aux états unis et en dehors

Voici un graphique de la FDA indiquant les problèmes d'intégrité des données survenus au cours de la période 2013-2015 aux Etats-Unis et en dehors

En avril 2016, la FDA a publié un premier projet de lignes directrices pour les industriels « New FDA Draft Guidance Data Integrity and Compliance with cGMP » et en juillet 2016, la MHRA a rédigé un troisième projet « MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry - Draft version for consultation ». Peu après, en août 2016, la Pharmaceutical Inspection

Convention (IPC) a également contribué à l'avancée du sujet avec un premier projet « Good Practices for Data Management and Integrity in regulated GMP/GDP environments », tandis que l'EMA complétait sa FAQ avec 23 Questions/Réponses sur les Data Integrity. Parallèlement, l'OMS a publié en mai 2016 le « Guidance on good data and record management practices » en Annexe 5 de son WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical préparations.

L'OMS et la FDA attendent ainsi des données qu'elles soient **complètes**, **cohérentes** et **précises** tout au long de leur cycle de vie (depuis leur création jusqu'à leur archivage, durant toute leur période de rétention et destruction).

En effet, l'intégrité des données peut être affectée à tout stade de leur cycle de vie. Son respect implique la participation et l'engagement de toute personne à tous les niveaux de l'entreprise. Il est donc crucial sur la base d'une gestion des risques de comprendre les éléments de ce cycle de vie afin d'assurer des contrôles adaptés à chaque étape et selon la criticité estimée.

Pour exemple, les autorités requièrent des industriels l'existence de systèmes sécurisés pour générer les données électroniques et les archiver en garantissant leur protection des éventuelles altérations, perte ou suppression accidentelle. Les mesures techniques et organisationnelles doivent permettre la restauration les données à l'état identique et complet. De la même manière, le « New FDA Draft Guidance Data Integrity and Compliance with cGMP » rappelle que les activités réglementées doivent être documentées au moment de leur exécution, et non a priori ou a posteriori.

Les données devraient ainsi être conservées durant toute la période de conservation des enregistrements, avec toutes les métadonnées nécessaires pour comprendre et interpréter les activités GMP.

Enfin, la minimisation du risque joue un rôle prépondérant dans la gestion de la Data Integrity. une mesure permettant de diminuer le risque serait tout d'abord de mieux définir les droits d'accès à ces données et d'en contrôler leur attribution. La traçabilité à chaque étape demeure également l'élément fondateur d'une maîtrise de l'intégrité des données via le suivi par audit trail des données critiques (enregistrement de toute modification valeur précédente/nouvelle valeur, acteur, date/heure,).

Considérant la mouvance actuelle de la réglementation et la nécessité de disposer d'une analyse toujours plus poussée de la maîtrise des risques, il semble cohérent d'initier une réflexion en interne sur la gestion concrète de cette Data Integrity qui pourra notamment être portée par la validation des infrastructures et systèmes informatisés manipulant ces dites données.

Dans cet environnement de plus en plus exigeant, la valeur ajoutée des consultants polyvalents ayant l'habitude de gérer des projets complexes de mise en conformité des systèmes face à l'exigence de l'intégrité des données prend tout son sens. De par leurs différentes contributions au sein de différentes entreprises de l'industrie de la santé, les consultants EFOR ont su développer une réelle expertise dans la gestion de ces projets complexes et transverses grâce à leur savoir-faire et à la complémentarité des compétences au sein des équipes.

### 3. CRITERES ET FIABILITE DES DONNEES :

La fiabilité des données est la base de l'intégrité des données et se caractérise par les attributs suivants :

#### **Précision**

Les valeurs des données GXP sont enregistrées, calculées ; analysées et reportées correctement

#### **Complétude**

Les données GXP sont maintenues au complet sans être omises ; détruites ; ou supprimées

#### **Cohérence**

La désignation ; les unités de mesure et les valeurs limites sont définies et appliquées systématiquement lors de la manipulation des données GXP

#### **Contemporanéité**

Les données GXP sont enregistrées en temps réel au moment où la mesure/ observation a été réalisée ou peu de temps après la réalisation

#### **Lisibilité**

Les données GXP sont enregistrées sous une forme claire et lisible

#### **Originalité**

Les valeurs des données représentent le premier enregistrement des données GXP ou une copie exacte d'un ensemble de données d'origine ; qui peut être conservé dans le même ou différent format dans lequel il a été

initialement généré ; par exemple un enregistrement papier des données générées électroniquement

### **Traçabilité**

Les actions effectuées sur les données GXP sont liées aux personnes qui ont effectuées les actions et à la chronologie à laquelle ils ont été exécutés

### **Confiance**

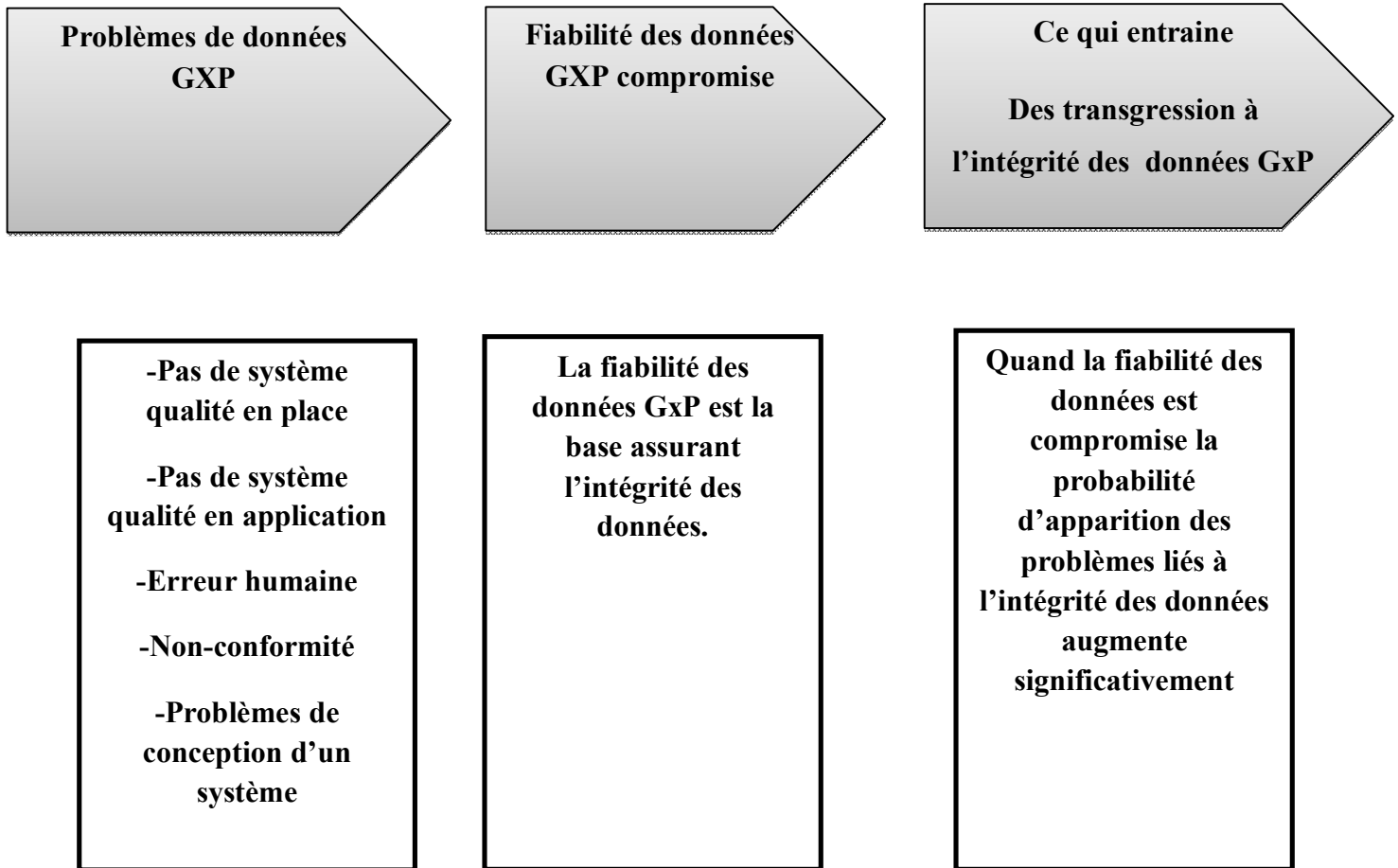
Les données GXP sont exemptes de pratique contraires à l'éthique telles que la falsification ou la manipulation, les données GXP sont exemptes d'erreurs causées par l'incapacité, la négligence, l'application de procédures inadéquates

- Ces **8** attributs sont des attributs simples mais qui doivent être maintenus durant le cycle de vie des données GxP.

Les 7 premiers attributs sont des caractéristiques inhérentes que nous devons atteindre via une conception et une manipulation des données appropriées.

L'atteinte de la confiance est fortement dépendante des facteurs humains et dans ce cas l'éducation, la formation et l'éthique jouent un rôle important.

#### **4. QU'EST CE QUI ENGENDRE LES INFRACTIONS RELATIVES A L'INTEGRITE DES DONNEES GXP ?**



La fiabilité des données GxP est le fondement de l'assurance de l'intégrité des données GxP.

Une attention maximale doit être portée aux différents contrôles relatifs à la protection de la fiabilité des données GxP.

#### 4.1. Problèmes liés à l'intégrité des données :

<b>Problèmes</b>	<b>Indicateurs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Des conflits de dates ou d'horodatages</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecriture illisible</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falsification, suppression d'enregistrements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enregistrements mal organisés et difficiles à suivre</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conservation d'enregistrements dupliqués</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre important de changements ou de corrections</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de revue d'enregistrements originaux ou de copies certifiées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manque de double vérification</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manipulation de données de laboratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signatures manquantes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiabilité des données soumises aux autorités réglementaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données brutes indisponibles</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restitution sélective de résultats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Notes informelles utilisées comme données brutes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fabrication de données (falsification)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de gestion d'accès</li> </ul>

Tableau 3 : Problèmes liés à l'intégrité des données

## 4.2. Pourquoi des transgressions à l'intégrité des données se produisent ?

Causes
• Envie d'atteindre les indicateurs / objectifs
• Procédures inappropriées
• Manque de formation à l'éthique et à l'intégrité des données
• Manque d'encadrement approprié
• Absence de remontée de l'information
• Contraintes de ressources
• Comportement non éthique

Tableau 4 : Causes des Transgressions à l'intégrité des données

- de nombreuses sources de transgressions à l'intégrité des données peuvent être attribuées à des règles et à des formations manquantes ou inappropriées et dans certains cas des priorités mal définies.
- Il est important que nous comprenions ces causes afin de concevoir des mesures de contrôles appropriées pour que ces transgressions ne se produisent pas ou au moins pour minimiser leur impact.

### 4.3. L'importance de l'intégrité des données GXP dans un système d'information Industriel de Santé :

Dans le secteur de la Santé, les données GxP présentent dans les systèmes d'information englobent les GLP (laboratoires), GMP (production), GCP (essais cliniques) et GDP (distribution). **Les données ne doivent pas être corrompues sans quoi c'est l'ensemble de l'efficacité du système d'information qui est remis en cause.** Sans bonne donnée, les fonctionnalités du système sont inutiles

## 5. L'INFORMATIQUE ET L'INTEGRITE DES DONNEES :

### ✚ Système informatisé :

Un système automatisé ou informatisé comprend un ensemble de logiciels et de matériels qui, ensemble, remplissent certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et **l'infrastructure** informatique doit être qualifiée. Lorsqu'un **système** automatisé ou informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance qualité.

La gestion du risque doit être mise en œuvre tout au long du cycle de vie du système automatisé ou informatisé en prenant en considération la sécurité du patient, l'intégrité des données et la qualité du produit.

Les systèmes automatisés ou informatisés échangeant des données électroniques avec d'autres systèmes doivent disposer de contrôles intégrés garantissant la sécurité et l'exactitude des entrées et traitements de données, afin de limiter les risques.

## 6. PRINCIPES ET METHODES DE L'INTEGRITE DES DONNEES :

### 6.1.Exigences générales :

L'intégrité des données est influencée par des contrôles **organisationnels**, des contrôles **techniques** et des facteurs **opérationnels** ; des contrôles appropriés doivent être en place pour prévenir les violations de l'intégrité des données et donc assurer leur fiabilité

L'intégrité des données GXP doit être protégée au cours de leur cycle de vie. La robustesse du processus utilisé pour la destruction des données GXP doit être assurée en conformité avec une procédure opératoire

Les violations de l'intégrité des données doivent être prises au sérieux en étant reportées à la direction du site industriel de façon urgente et être remontées comme des déviations qualité

Les données réglementaires, scientifiques et de conformité en rapport avec la sécurité des patients, la qualité des produits et la distribution de produits sont générées par les processus du cycle de vie des produits par conséquent les possibilités pour les problèmes de l'intégrité des données sont plus probables pendant la mise en œuvre de ces processus

Ainsi la conception, la mise en place ; la documentation, l'utilisation de ces processus doivent tenir compte des contrôles qui empêchent les violations de l'intégrité des données

Les données GXP doivent être protégées en limitant l'accès au propriétaire de l'activité GXP et aux utilisateurs autorisés

L'autorisation d'accès des utilisateurs aux données Gxp doit être documentée and une procédure et le propriétaire de l'activité GxP ou son back-up doit approuver la demande qui autorise l'accès aux données GXP. Cette approbation stipule que l'utilisateur a été formé en fonction de ses responsabilités dans les traitements des données GXP et que l'accès demandé est pertinent à l'exécution de ses taches

Les personnes manipulant des données GXP doivent avoir la formation et l'expérience permettant de comprendre l'importance de l'intégrité des données lors de l'exécution d'activités GXP

L'exigence d'une formation universitaire appropriée doit être appliquée quand il s'agit d'une exigence réglementaire précise pour effectuer une activité GXP spécifique par une personne avec la formation requise (ex : BPF exigent que la libération d'un lot soit faite par le pharmacien responsable ou son pharmacien délégué)

## 6.2. Moyens de garantir la fiabilité des données

### ✚ Contrôles Techniques pour les Systèmes Informatisés (SI)

Comment garantir une bonne gestion des données ?

#### Contrôles techniques

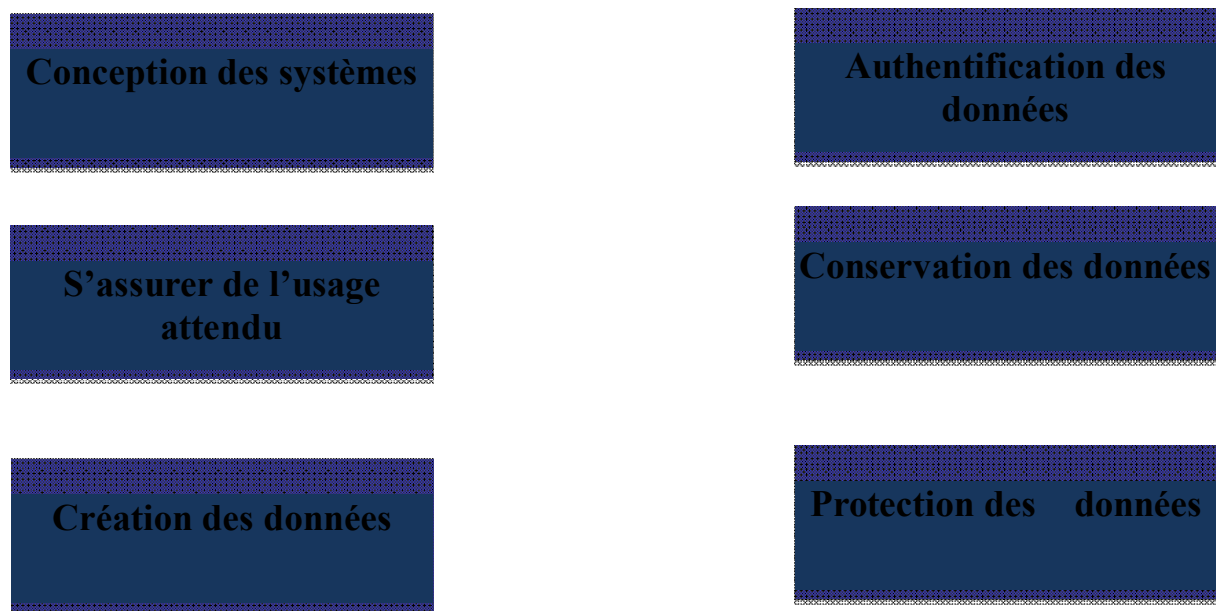


Figure 11 : Les Contrôles Techniques

Les Systèmes Informatisés jouent un rôle important dans la gestion des données GxP, leur conception et configuration doivent donc prendre en compte les mesures de contrôles pour minimiser les problèmes relatifs à l'intégrité des données.

Vous trouverez ci-joint une liste de sujets à prendre en compte.

✓ **Création des données**

- Conception des SI et contrôles intégrés pour éviter les erreurs.
- Exemples: contrôle de modification, identification de la source des données...

✓ **Authentification des données**

❖ **Audit Trail (conception et configuration) :**

La conception et la configuration de l'audit trail doivent permettre la capture indépendante des événements de processus essentiels à une investigation efficace des problèmes qualité pouvant impacter l'intégrité des données

L'audit Trail enregistre toutes les modifications d'enregistrements de données, indiquant la modification elle-même ainsi que les informations utilisateur, la date et l'heure, en totale conformité avec la réglementation 21 CFR partie 11. L'audit Trail garantit ainsi que toutes les modifications apportées au système peuvent être suivies. Une fois activé, l'audit Trail ne peut pas être désactivé, éliminant ainsi le risque de perte ou de manipulation de l'audit Trail

## **Manifestation de la signature électronique, lien indissociable avec l'enregistrement :**

Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Toute signature électronique doit :

- a. Avoir au sein de l'entreprise la même valeur qu'une signature manuscrite
- b. être irrévocablement attachée à son enregistrement ;
- c. inclure la date et l'heure à laquelle elle a été exécutée.

### ✓ Protection des données

**Le contrôle d'accès** est une technique qui consiste à soumettre l'entrée d'un établissement ou, de locaux à l'intérieur d'une entreprise, à une autorisation d'accès.

Cette autorisation d'accès a pour but de protéger des personnes, des biens ou des informations. Elle peut s'adresser :

- ◆ Au personnel de l'entreprise et aux visiteurs et fournisseurs.
- ◆ A certains membres du personnel pour certains lieux sensibles

### ❖ **Gestion des accès (utilisateur, administrateur, TSO, BSO, Visiteur) :**

Chaque utilisateur est associé à un **compte**. Celui-ci détermine les moyens qui doivent être utilisés pour authentifier cet utilisateur, les limites apportées au droit de connexion (les machines sur lesquelles il peut se connecter, le nombre maximal de connexions simultanées, les heures qui lui sont autorisées ou interdites...), et les droits initiaux qui lui sont accordés lors d'une connexion

L'utilisation des contrôles d'accès afin de garantir que les utilisateurs n'ont accès qu'aux fonctionnalités qui correspondent à leur fonction, et que les actions effectuées peuvent être attribuées à une personne spécifique

Quand un système automatisé ou informatisé est utilisé pour enregistrer la certification et la libération de lot, le système doit être conçu de façon à ce que seules les Personnes Qualifiées puissent certifier la libération des lots. En outre l'identité de la personne ayant procédé à la libération ou à la certification des lots doit être clairement établie et enregistré

#### ❖ **SCHÉMA D'ACQUISITION :**

Quand un utilisateur se connecte sur son compte

- Il est authentifié
- il dispose alors des privilèges sur certains objets:
  - Les droits sur les objets systèmes que l'administrateur lui donne.
  - Tous les droits sur les objets qu'il crée.
  - Les droits sur d'autres objets que les autres utilisateurs lui ont accordés.
  - Les droits de propagation des droits que l'administrateur lui autorise

#### ❖ **Les niveaux d'accès aux systèmes informatisés :**

Ils sont définis par :

- L'organisation interne de l'entreprise.
- La fonction des employés.

❖ **Quels sont ?**

- ✚ Information system (**administrator**)
- ✚ Technical system owner (**TSO**),
- ✚ The Business system owner (**BSO**)
- ✚ Information system (**administrator**)
- ✚ Utilisateur (**analyst**)
- ✚ View only (**auditor**)

❖ **La matrice de contrôle d'accès :**

Définit à chaque instant les droits de chaque sujet sur chaque objet

Sujets: utilisateurs, processus, groupes d'utilisateurs ou de processus...

Objets: fichiers, processus, programmes...

PRIVILEGES	Privilèges				
	ADMIN	TSO	UTILISATEUR	VISITEUR	BSO
Création profil utilisateur	x	o	o	o	o
Modification des privilèges des profils	x	o	o	o	o
Suppression d'un profil	o	o	o	o	o
Déverrouillage mot de passe	x	o	o	o	o
Désactivation d'un profil	x	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	x	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	x	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	o	o	o	o
	o	o	o	o	o
	x	o	o	o	o
	o	x	o	o	o
	x	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	x	o	o	o
	o	x	o	o	o
	o	x	o	o	o

**Figure 12 :** Exemple d'une Matrice des privilèges internes de l'entreprise

❖ **Les techniques permettent de garantir l'intégrité des données :**

- Authentification des personnes
- Gestion des droits et contrôle d'accès (respect des privilèges)

❖ **Protection logique et physique des données :**

Des contrôles physiques et/ou logiques doivent être mis en place pour limiter l'accès à un système automatisé ou informatisé aux seules personnes autorisées. Des méthodes convenables pour éviter des saisies non autorisées dans le système peuvent inclure l'utilisation de clés, de badges, de codes d'accès personnels avec mots de passe, de biométrie, de limitations d'accès physique aux zones dans lesquelles sont situés les équipements informatiques et les stockages de données. L'étendue des contrôles de sécurité dépend de la criticité du système automatisé ou informatisé. La création, la modification et le retrait d'autorisations d'accès doivent être enregistrés. Les systèmes de gestion de données et de documents doivent être conçus pour enregistrer l'identité des utilisateurs impliqués dans la saisie, la modification, la confirmation ou l'effacement de données, y compris la date et l'heure.

❖ **Des systèmes de back-up :**

Des systèmes de back-up et restore doivent être mis en place dans chaque service concerné. Le back-up ou sauvegarde doit être réalisée à fréquence bien définie par le service concerné afin de garantir la complétude et la traçabilité des données.

✓ **Conservation des données**

❖ **Stockage des données, sauvegarde, restauration. :**

La restauration d'un fichier ou projet doit également être réalisée et ce, annuellement par le service concerné afin de tester cette fonctionnalité et garantir l'origine de la traçabilité des données

La sauvegarde et la restauration des données gérées par des applications centrales, sont réalisées par le département des SI selon leur procédure locale. Pour les applications (stand alone) non reliées au réseau, la sauvegarde et la restauration se font par le service concerné et selon sa procédure

❖ **Archivage des données :**

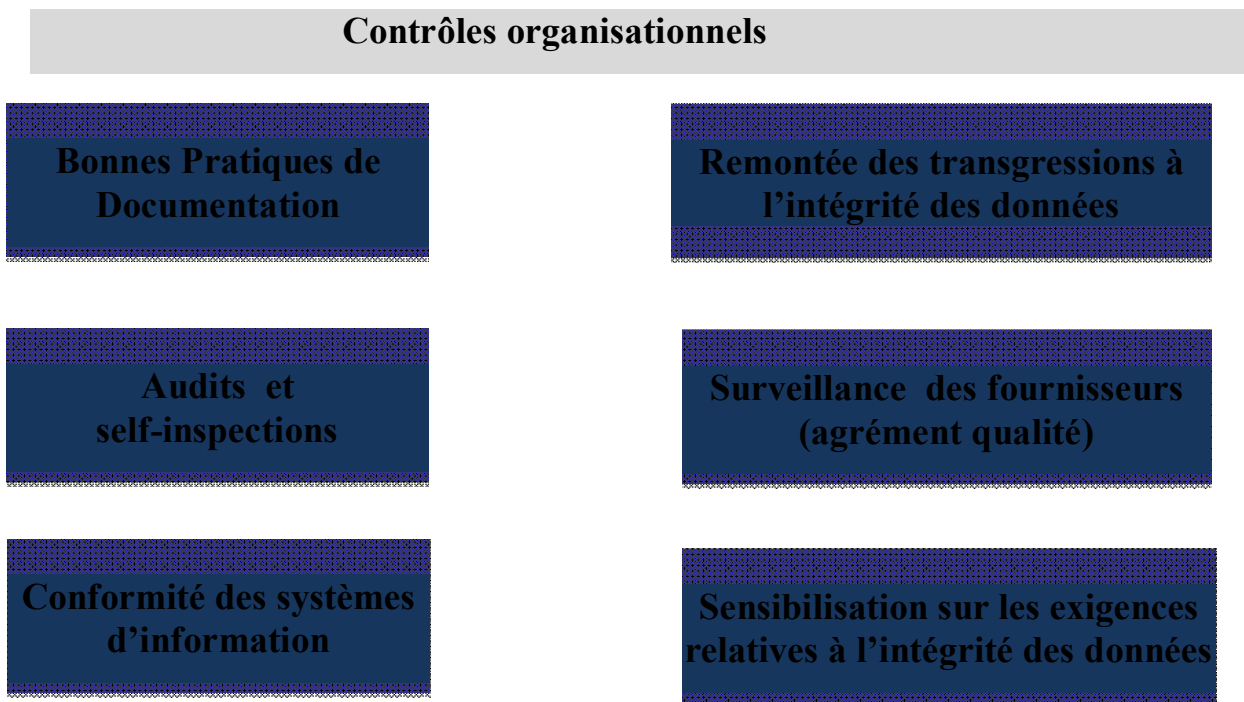
L'archivage des données d'équipements de laboratoire. Les instruments de mesure utilisés dans les laboratoires de recherche ou de contrôle sont, désormais systématiquement, couplés à des logiciels permettant l'analyse, l'interprétation et la visualisation des mesures effectuées. Le problème actuellement posé est que ces logiciels sont, très souvent, propriétaires et que la lecture des données, plusieurs années après la mesure, n'est guère possible sans l'utilisation des mêmes logiciels.

❖ **Stockage des données :**

La sécurité des données contre tout dommage doit être obtenue à la fois par des moyens physiques et des moyens électroniques. L'accessibilité, la lisibilité et l'exactitude des données stockées doivent être vérifiées. L'accès aux données doit être garanti tout au long de la période de conservation. Des sauvegardes régulières de toutes les données appropriées doivent être effectuées. L'intégrité et l'exactitude des données sauvegardées, ainsi que la capacité de restaurer les données, doivent être vérifiées pendant la validation et être contrôlées périodiquement.

## **Contrôles Organisationnels :**

Les contrôles organisationnels sont la représentation des règles de gouvernance pour les activités qui sont cruciales dans l'assurance de l'intégrité des données.



**Figure 13 :** Les contrôles organisationnels

Le système qualité doit inclure les dispositions suivantes :

- **Mise en place d'un audit DATA INTEGRITY :**

S'assurer que les employés manipulant des données GXP sont formés au concept de l'intégrité des données

S'assurer que les systèmes informatiques de traitement de données GXP sont adaptés à l'usage prévu

Création d'une check-list pour réaliser l'audit mensuel de vérification des accès sur les appareils

Les audits qualité et les auto-inspections doivent inclure l'intégrité des données comme l'un des éléments clé de l'audit

Création d'un planning de control des comptes et privilèges sur l'ensemble des appareils

- **Assurer une évaluation périodique :**

Les systèmes automatisés ou informatisés doivent périodiquement faire l'objet d'une évaluation confirmant qu'ils restent dans un état validé et qu'ils sont conformes aux BPF.

De telles évaluations doivent inclure, le cas échéant, le périmètre fonctionnel courant, les enregistrements d'écarts, les incidents, les problèmes, l'historique des mises-à-jour, la performance, la fiabilité, la sécurité et les rapports quant à l'état de validation.

- **La gestion des documents et des enregistrements GXP**

- **Les bonnes pratiques de documentation**

- ✚ **Contrôles Opérationnels :**

Les facteurs opérationnels sont des erreurs d'exécution des processus ou des non conformités engendrant des écarts par rapport aux directives groupe ou aux procédures locales approuvées et qui pourraient avoir un impact sur l'intégrité des données dans ce cas une analyse de risque devra être réalisée en prenant en compte la sévérité, la détectabilité ainsi que l'occurrence. Ceci permettra de définir le niveau de criticité au niveau de l'intégrité des données

Lorsque l'intégrité des données n'est pas affectée ; les facteurs opérationnels sont gérés uniquement par la procédure investigation des déviations

Des contrôles appropriés doivent être mis en place pour prévenir les non conformités liées aux activités de traitement des données GXP tels que la formation à l'intégrité des données et la prévention des erreurs générant des non conformités

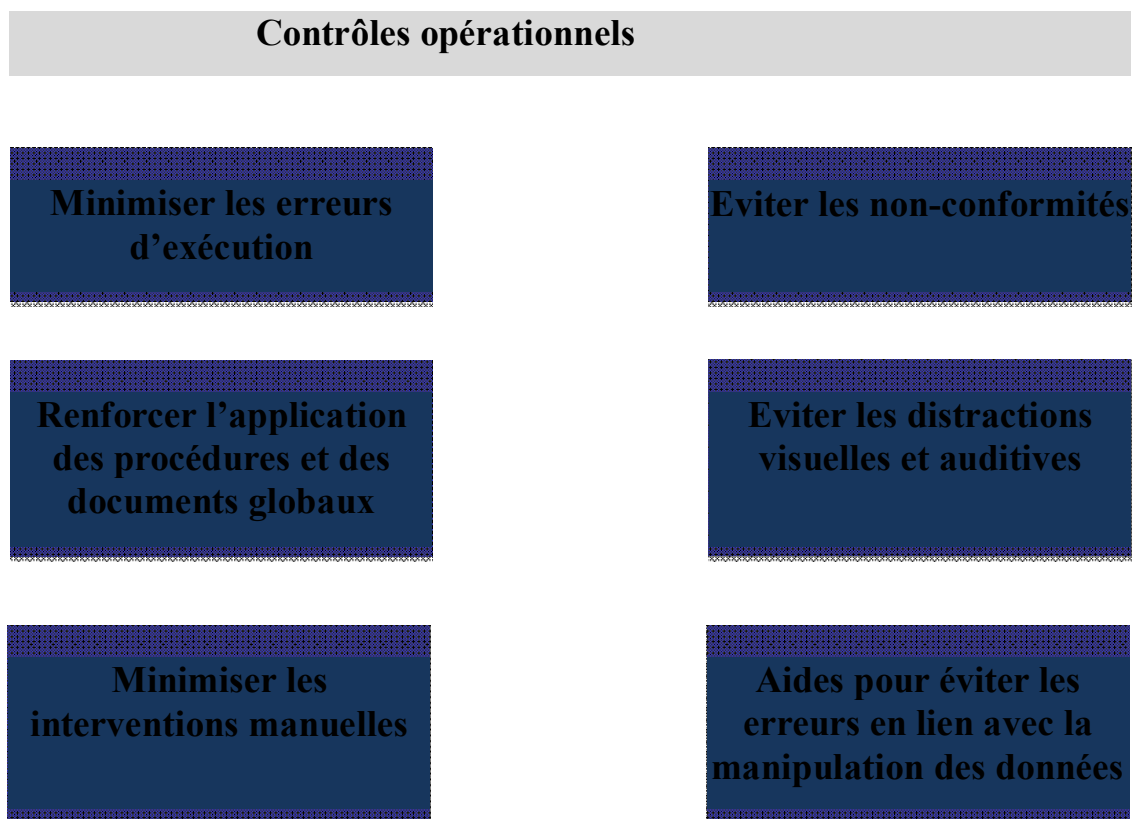


Figure 14 : Les Contrôles opérationnel

**Exemples de contrôles :**

- Création d'un support de formation et sensibilisation sur les principes de DATA Integrity
- Sensibilisation à l'Intégrité des Données :

Tous les employés participant à des activités GXP doivent avoir une compréhension claire de l'intégrité des données et de son impact sur la sécurité du patient, la qualité du produit ainsi que la distribution du produit

- Intégrer la formation sur Data dans le processus d'intégration des nouveaux recrues
- Vérifier s'il existe une formation Groupe Sanofi sur "Data Integrity" et planifier la formation sur site

## 7. L'AUDIT DE L'INTEGRITE DES DONNEES :

### Exemple 1 : Activité Frauduleuse

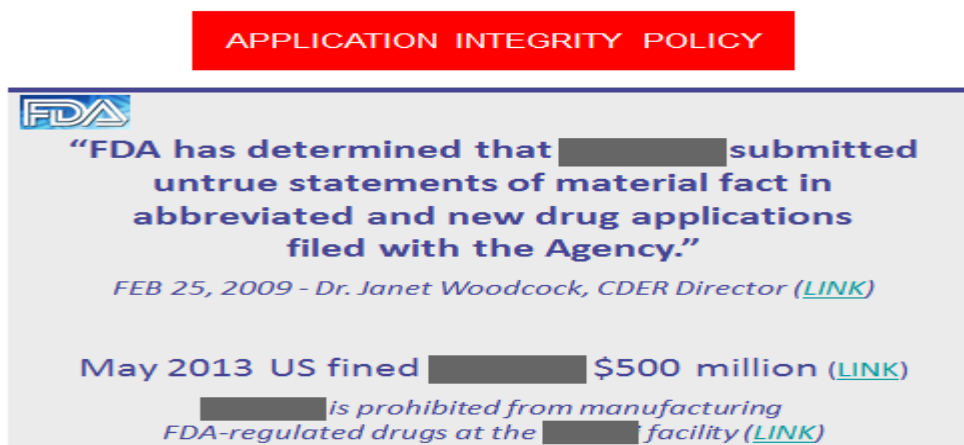


Figure 15 : Exemple d'Activité Frauduleuse

Un cas bien connu en Inde où la FDA a relevé une non-conformité liée à l'intégrité, coûtant à la société en question un demi-milliard de dollars d'amende.

## Exemple 2: Suppression de données / réalisation de tests “à Blanc”



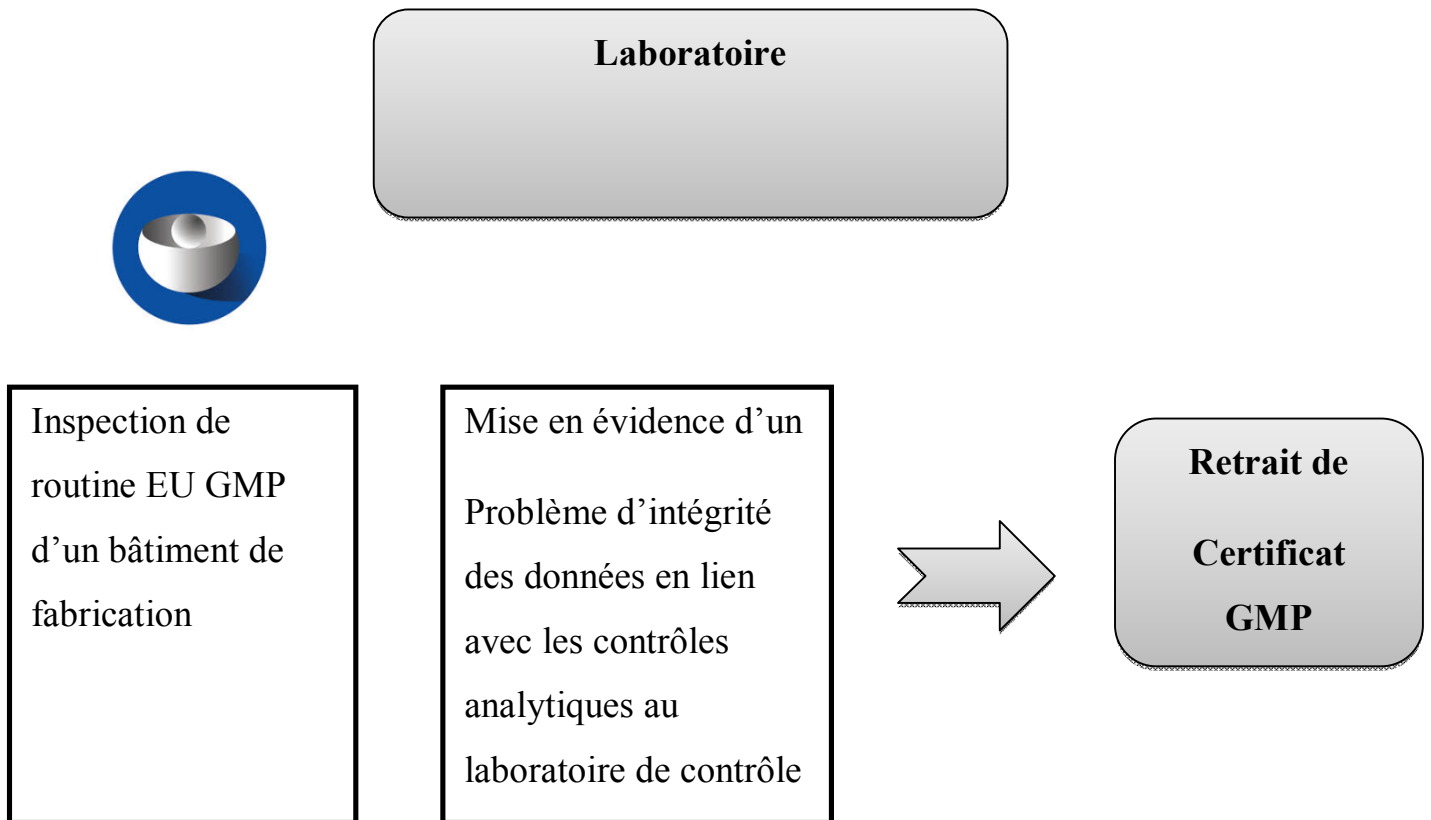
**Figure 16 :** Suppression de données / réalisation de tests “à blanc”

Cela peut être illustré par les actions engagées par l’agence MHRA (UK) suite à l’inspection d’une usine de fabrication.

Les inspecteurs ont trouvé que les données en lien avec les tests de stabilité avaient été supprimées et ont aussi observé des “tests à blanc” avant les tests officiels.

Selon la MHRA cette pratique soulève de sérieux doutes sur l’intégrité des données et entraîne le retrait du certificat GMP valide de la société.

### Exemple 3 : Etudes de Laboratoire



**Figure 17: Etudes de Laboratoire**

Lors d'une inspection de routine GMP, les inspecteurs mettent en évidence un problème d'intégrité des données en lien avec les résultats d'analyse au laboratoire de contrôle.

La conséquence est le retrait par l'agence européenne du certificat GMP en cours de validité, interdisant à la société toute distribution de ses produits dans le pays réalisant l'inspection et potentiellement dans d'autres pays européens impactés.

## 8. CONCLUSION DE DEUXIEME PARTIE


La maîtrise du Data Integrity est la garantie que l'exactitude et la cohérence des données critiques sont préservées à tout moment. Cette thématique est revenue au cœur de l'actualité, suite à la publication de nombreuses guidelines sur le sujet

L'intégrité des données constitue une exigence fondamentale du système qualité pharmaceutique décrit au Chapitre 1 des GMP et une exigence générale du système qualité des dispositifs médicaux décrits dans le paragraphe 4 de l'ISO 13485 :2016 . Les données se réfèrent au système ALCOA et Doivent être **attribuables** (auteur et source identifiées), **lisibles** (interprétables et à long terme), **contemporaines** (enregistrées au moment où elles sont collectées), originales (**ou de copie certifiée**) et fiables

L'intégrité peut être définie comme la propriété qui assure qu'une information n'est modifiée que par les utilisateurs habilités dans les conditions d'accès normalement prévues. On recherche donc par l'intégrité, l'absence de modification volontaire ou involontaire des flux et des traitements.

Dans le chapitre suivant on va étudier un cas pratique du laboratoire Maphar du groupe Sanofi Aventis, On va commencer par une définition de l'état des lieux en utilisant différents outils, pour établir un diagnostic de la situation actuelle de l'intégrité des données du laboratoire en définissant les facteurs à mesurer et le cahier de charge entreprise. Après quoi on va passer au traitement des données collectées pour définir les causes racines des problèmes de non fiabilité

Ensuite on va passer à la détermination des actions d'amélioration qui vont permettre d'augmenter la fiabilité des données d'où l'utilisation pour défendre la robustesse de nos processus et notre engagement relatif à la qualité



*Partie III :*  
*Partie Pratique*  
*(Etat des lieux)*

# 1. LE CAHIER DES CHARGES

## 1.1. La problématique liée à l'intégrité des données :

Le secteur Pharmaceutique connaît une dynamique industrielle sans précédent. Il s'agit d'un Marché mondialisé qui bénéficie d'un chiffre d'affaires en croissance depuis plusieurs années. Il est crucial de garantir la fiabilité et l'intégrité des données qui est influencée par des moyens Techniques ; opérationnels et organisationnels pour défendre la robustesse de processus et l'engagement relatif à la qualité des produits, la sécurité des patients et la continuité de la distribution de médicaments sur le marché

La préservation de l'intégrité des données dans la fabrication pharmaceutique est essentielle pour la conformité réglementaire, depuis la collecte initiale des données jusqu'à leur transfert traçable et leur stockage sécurisé. et lorsque ces données concernent la santé, elles sont considérées comme des données sensibles dont la collecte et utilisation sont strictement encadrées par la loi.

Mon projet d'application, va traiter un cas pratique du laboratoire Maphar,

### a. Plan de Travail :

Les différentes tâches qu'on doit réaliser dans ce projet sont les suivantes :

- ✚ Faire un diagnostic de l'état actuel.
- ✚ Collecter les données nécessaires.
- ✚ Étudier les données recueillies et analyser les écarts par rapport à la situation actuelle.
- ✚ Déterminer les actions d'amélioration.
- ✚ Élaborer un plan d'action.
- ✚ Contrôler l'efficacité du changement.

### 1.1.1 Objectifs SMART du travail :

Afin de déterminer les objectifs de notre projet, on a utilisé la méthode SMART, qui est un moyen mnémotechnique pour se souvenir des caractéristiques que devraient idéalement avoir un objectif. Cette méthode permet de simplifier la méthodologie de formulation des objectifs en appliquant 5 bonnes pratiques. Chacune de ces règles est symbolisée par une lettre du mot.

- ✚ **S** pour Spécifique : Un objectif doit être clair, précis, détaillé et compréhensible.
- ✚ **M** pour Mesurable : Il faut pouvoir mesurer l'état d'avancement ou l'atteinte de l'objectif.
- ✚ **A** pour Atteignable : Il doit être réalisable et ambitieux.
- ✚ **R** pour Réaliste : Il faut que l'objectif soit réaliste pour que la motivation soit forte.
- ✚ **T** pour Temporel : L'objectif doit être défini dans le temps avec une durée précise.

Le tableau ci-dessous regroupe les objectifs de ce projet selon la méthode SMART :

SMART	Objectifs du projet
<b><u>S</u>pécifique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Améliorer l'intégrité des données GXP sur le site MAPHAR qui est influencé par des facteurs techniques, organisationnels et opérationnels</li> <li>-Savoir gérer les données et leur intégrité.</li> <li>-Assurer la fluidité du flux physique et respecter la qualité.</li> <li>-Mettre en œuvre des mesures de contrôle au quotidien pour prévenir les violations de l'intégrité des données</li> <li>-Prendre conscience que l'intégrité des données est inhérente aux activités GXP</li> <li>- Comprendre les causes et les conséquences liées aux transgressions portant atteinte à l'intégrité des données.</li> </ul>
<b><u>M</u>esurable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-les données GXP doivent être protégées en limitant l'accès au propriétaire de l'activité GXP et aux utilisateurs autorisés</li> <li>-Diminuer le nombre actuel des appareils qui ne sont pas sous exigence DATA INTEGRITY (<b>Facteur Technique</b>)</li> </ul>
<b><u>A</u>tteignable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les données GXP doivent être gérées de façon à ce que MAPHAR puisse les utiliser pour défendre la robustesse de processus et l'engagement relatif à la qualité de ses produits. (<b>Facteur opérationnel</b>)</li> </ul>
<b><u>R</u>éaliste</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Augmenter le nombre des données fiables électroniques éligibles aux critères GXP</li> <li>-Améliorer la performance des appareils</li> <li>-Diminuer les Non fiabilités des données</li> <li>-Formation de sensibilisation aux utilisateurs autorisés (<b>Facteur organisationnels</b>)</li> </ul>
<b><u>T</u>emporel</b>	Réaliser le projet dans une durée de <b>3 mois</b>

Tableau 5 : Objectifs du projet selon SMART

## 2. LE CHOIX DE LA DEMARCHE :

### A. La démarche suivie :

La méthode structurant la résolution des problèmes est la DMAIC, elle est la mieux adaptée pour la définition de la situation en temps réel d'un processus, l'étude et l'analyse de sa variabilité et le suivi des actions d'amélioration.

C'est une méthode particulièrement efficace pour la définition des problèmes. Cette méthode; s'intègre parfaitement pour tout type de problématique et pas seulement des problèmes techniques. On a déjà eu les preuves de l'efficacité de cette méthode lors de mon PFE de 2013. En effet ma mission consistait à définir les moyens de gestion des déchets liquides et solides, dans ce cadre l'utilisation de la méthode DMAIC m'a permis d'atteindre mes objectifs.

Il s'agit d'un acronyme signifiant 5 étapes dont chacune propose l'utilisation d'outils différents inscrits tous dans une démarche cohérente.

- **D** pour **Définir**: C'est la première étape de la méthode. Elle permet de définir le périmètre du projet, les attendus, les ressources et les objectifs à atteindre.
- **M** pour **Mesurer**: L'objectif de la phase consiste à collecter les données représentatives, mesurer la performance, identifier les zones de progrès et évaluer la performance actuelle et sa variation.
- **A** pour **Analyser**: Cette phase consiste à utiliser des outils analytiques et statistiques pour identifier les causes de problèmes. A ce stade du déroulement de la méthode, il faut comprendre les problèmes pour

pouvoir formuler par la suite les solutions susceptibles de combler l'écart entre la situation présente et les objectifs clients.

- **I pour Innover ou Améliorer:** Il s'agit de répondre à la question : quelles sont les solutions d'amélioration et comment les mettre en pratique pour atteindre les objectifs de performance fixés ? Cette phase vise alors à l'identification et la mise en œuvre des solutions pour éviter les susdits problèmes.
- **C pour Contrôler:** Cette phase est délicate mais essentielle, elle consiste à faire un suivi des solutions mises en place afin de soutenir et conserver l'avantage.

#### **B. Les outils utilisés pour le déploiement de la démarche DMAIC :**

L'application de la démarche DMAIC nécessite un recours à de nombreux outils s'appuyant sur des techniques statistiques et différentes méthodes d'analyse de processus

La démarche DMAIC agit, comme un filtre qui permet de passer d'un problème complexe comprenant de nombreuses variables non maîtrisées à une situation où la qualité est maîtrisée.

La figure suivante résume l'ensemble d'outils qu'on a utilisé dans chaque étape de la démarche DMAIC :

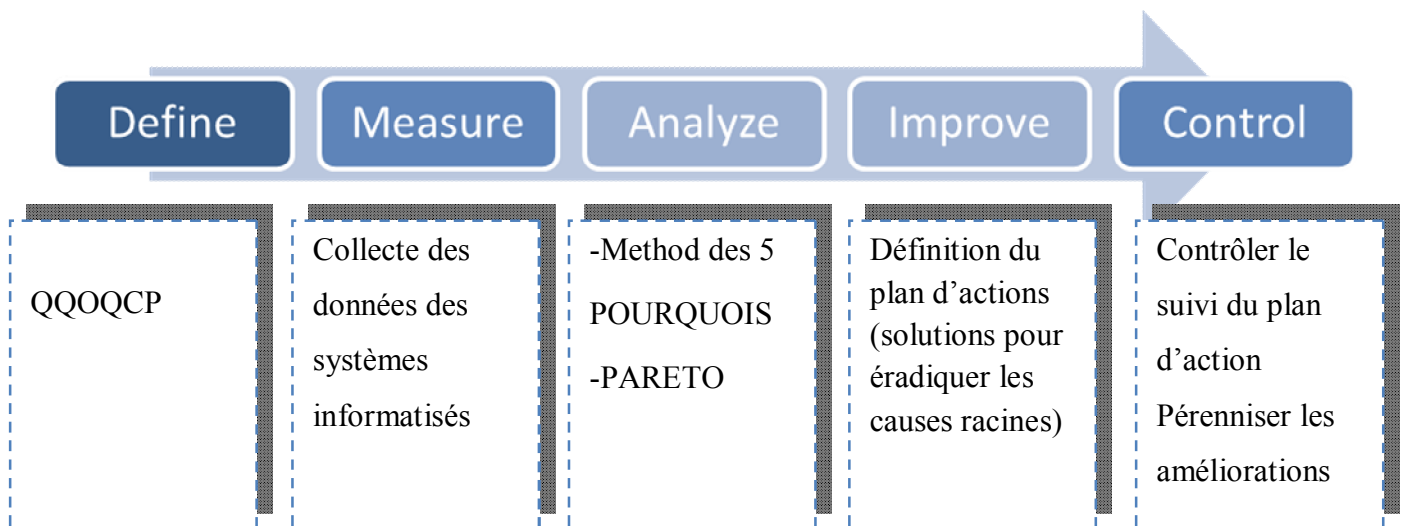


Figure 18 : Outils déployés lors de la DMAIC

### 🚩 La planification du projet :

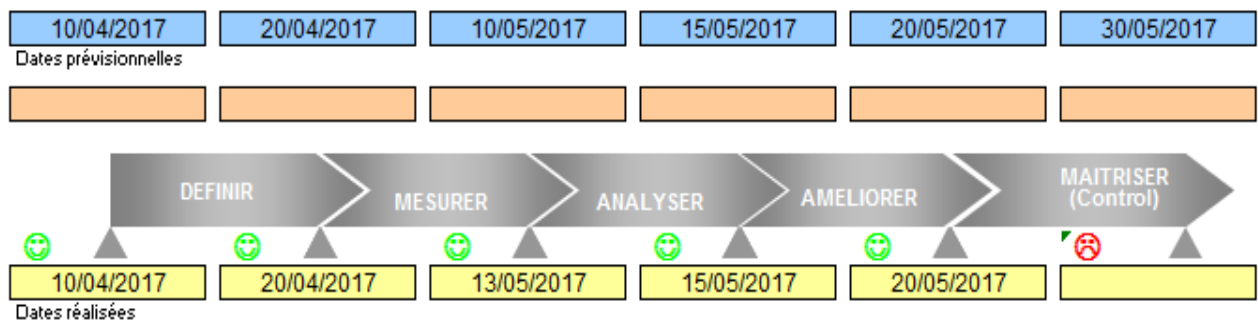
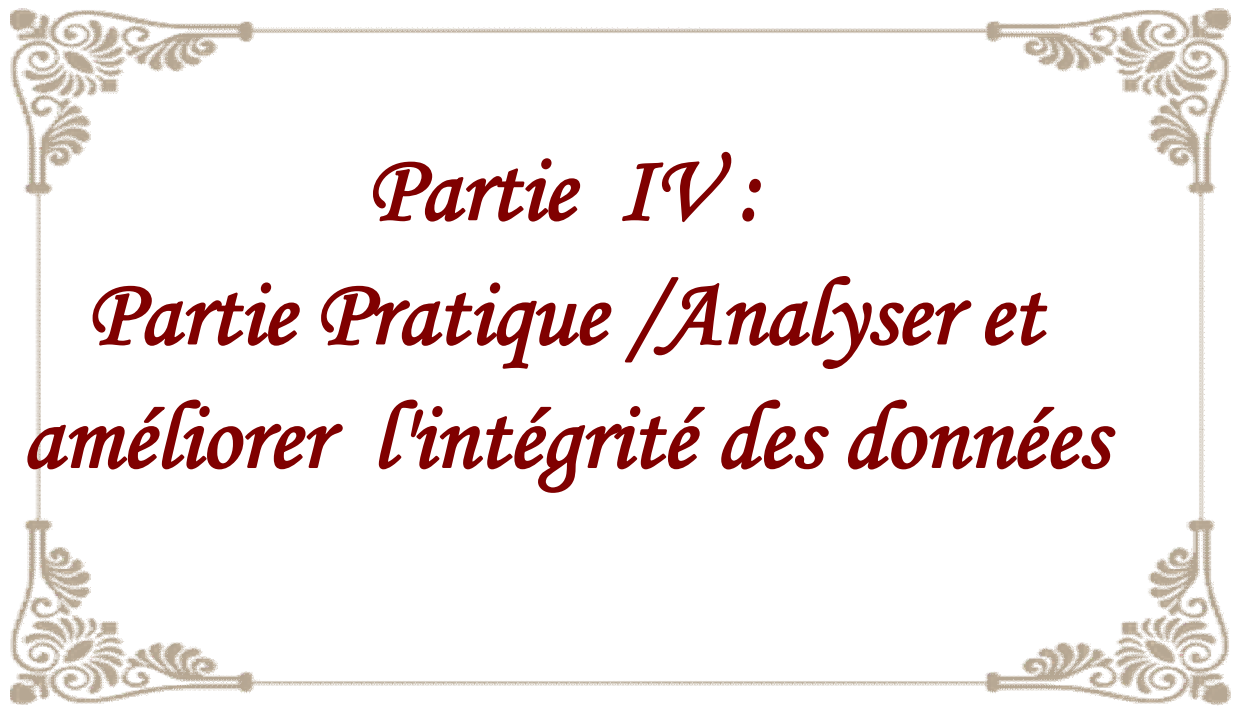


Figure 19 : La planification du projet

## 1) CONCLUSION:

Dans ce chapitre, nous avons défini le cahier de charge de ce projet, en déterminant la problématique, les tâches à réaliser, les objectifs à atteindre, la démarche à adopter et finalement la planification du projet.

Le chapitre suivant va aborder l'analyse et l'amélioration de la fiabilité des données.



*Partie IV :*  
*Partie Pratique /Analyser et  
améliorer l'intégrité des données*

## **INTRODUCTION :**

Après avoir pris la décision de mettre en place le projet, on a entamé la première étape de la démarche DMAIC qui consiste à dessiner les contours exacts du projet par :

- ✚ Définir le cadrage du projet en utilisant l’outil QQQQCCP
- ✚ Déterminer le diagnostic de l’état actuel, en se basant sur la collecte des données sur le terrain.

## **1. PHASE 1 « DEFINE » : DEFINIR LES COMPOSANTES ET LES OBJECTIFS DU PROJET**

### **1.1 Cadrage du projet :**

La définition du projet est formalisée avec l’outil QQQQCCP qui permet de définir le projet en adoptant une attitude interrogative systématique, en posant des questions à partir des pronoms et adverbess suivants :

Q = Quoi ? De quoi s'agit-il ? Quel est le défaut ?

Q = Qui? Qui est concerné ? Qui a détecté ce défaut ?

O = Où? Où cela se produit-il ? Où est-ce localisé ?

Q = Quand ? Quand est-ce que cela s'est produit ? A quelle fréquence ?

C = Comment ? Comment cela arrive-t-il ? Comment l'a-t-on détecté ?

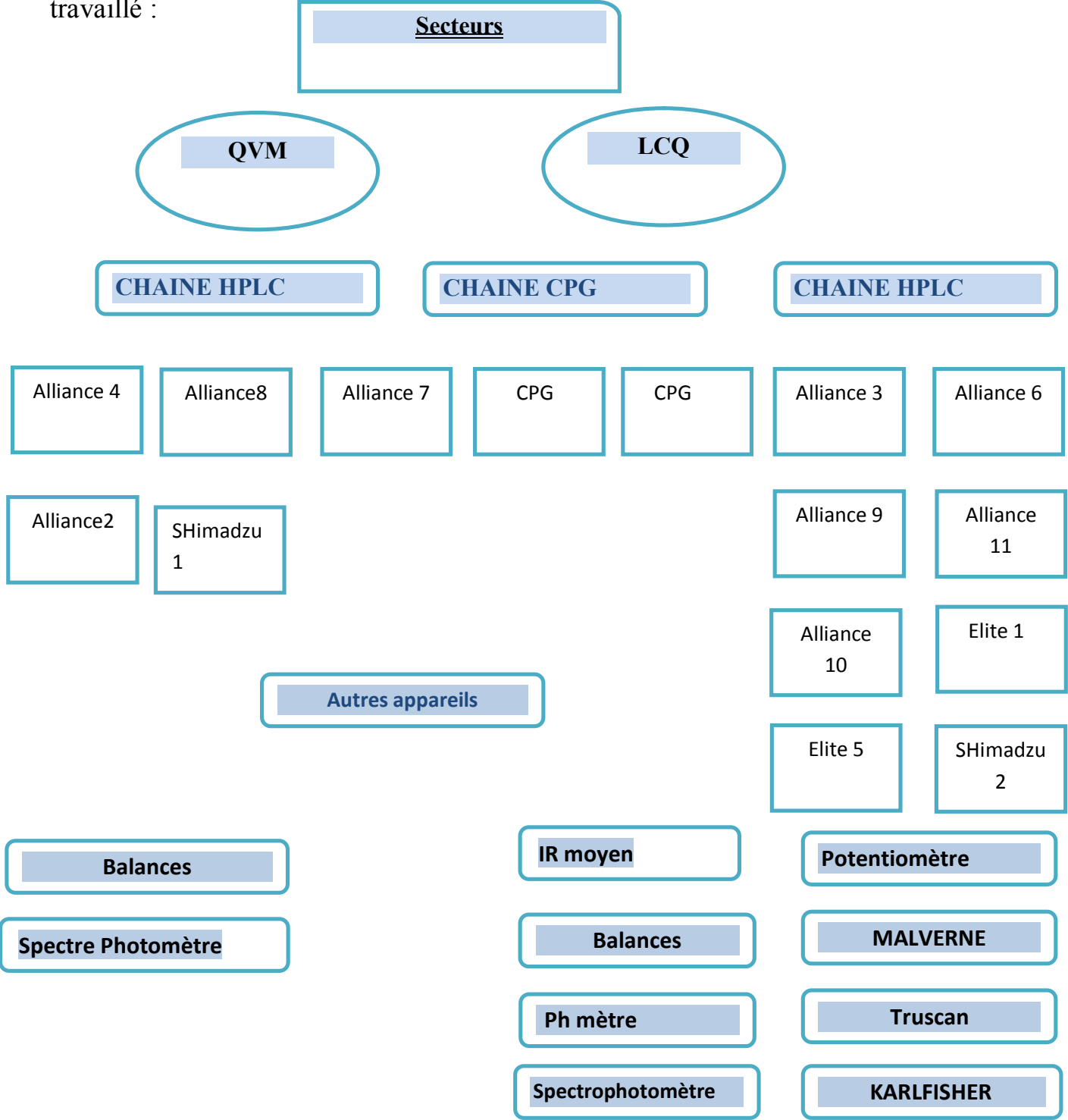
C = Combien ? Combien de fois cela s'est-il passé ? Combien ça a coûté ?

P = Pourquoi ? Pourquoi cela arrive-t-il? Pourquoi ne l'a-t-on pas détecté avant ?

<b><u>Q</u>uoi ?</b>	-Pas d'enregistrement simultané des activités - Fabrication de données (falsification) - Copie de données existantes en tant que nouvelles données -Rejet de données -Impossibilité de présenter les données brutes -Manque de fiabilité des données GXP influencée par des contrôles organisationnels, des contrôles techniques et opérationnels
<b><u>Q</u>UI ?</b>	Service Méthodes
<b><u>Q</u>ù ?</b>	-Laboratoire Control qualité / Qualification Validation Métrologie /
<b><u>Q</u>uand ?</b>	Du 03/04/2017 au 16/06/2017
<b><u>C</u>omment ?</b>	Démarche DMAIC
<b><u>C</u>ombien ?</b>	3mois
<b><u>P</u>ourquoi ?</b>	-Améliorer l'intégrité des données GXP, assurer la fluidité du flux physique et respecter la qualité. Mettre en œuvre des mesures de contrôle au quotidien -Les données GXP doivent être gérées de façon à ce que Sanofi puisse les utiliser pour défendre la robustesse de nos processus et notre engagement relatif à la qualité de nos produits.

**Tableau 6** : la Technique Q.Q.O.Q.C.P.

Ce diagramme nous montre les deux secteurs de l'entreprise sur lesquelles on a travaillé :



✚ Différents appareils utilisés au sein du laboratoire avec leur degré de criticité :

<b>Type d'appareil</b>	<b>Degré de criticité</b>
<b>La chromatographie en phase liquide à haute performance(HPLC)</b>	<b>Critique</b>
<b>La chromatographie en phase gazeuse (CPG)</b>	<b>Critique</b>
<b>Spectrophotométrie (UV)</b>	<b>Critique</b>
<b>Potentiomètre</b>	<b>Critique</b>
<b>Infrarouge (Truscan)</b>	<b>Critique</b>
<b>Infrarouge Moyen</b>	<b>Critique</b>
<b>Granulomètre (Microfazir)</b>	<b>Critique</b>
<b>KARLFISHER</b>	<b>Critique</b>
<b>BALANCES</b>	<b>Critique</b>
<b>Malvern</b>	<b>Critique</b>
<b>Autoclave</b>	<b>Moyenne</b>
<b>Appareil dissolution</b>	<b>Moyenne</b>

**Tableau 7** : appareils utilisés au sein du laboratoire avec leur degré de criticité

✚ La Plupart des appareils utilisés sont des appareils critiques.

## **2. Phase 2 « Measure » : Collecte des données et Mesure de la performance du processus :**

### **2.1.La collecte des données :**

La phase Mesurer sert à évaluer concrètement les performances des appareils et du personnel en collectant les données et les mesures qui les caractérisent, la description de l'état actuel servira de base pour la suite de l'étude.

#### **✚ performances des appareils :**

Pendant la phase d'observation au niveau du laboratoire LCQ et QVM, on établit une description des principaux types des documents électroniques ou papiers des différents appareils utilisés (*chromatogramme, dossier delot, Summary, Feuille de travail, les enregistrements électroniques...*) Ces données seront utilisées comme données brutes et qui doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité pour assurer la conformité des opérations aux exigences Data Integrity.

#### Description :

- ✚ Au niveau de cette étape, on établit une description des types de données de LHPLC : qui peuvent permet de découvrir la performance de l'appareil

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>HPLC</b>	Chromatogramme -Fiche suivie de Colonne -Séquence (table d'injection) -Summary (Résumé des résultats) -Méthode d'analyse -Dossier de lot	- Problème d'accès : <b>Privilèges</b> Non respectées -Utilisateur donne son mot d passe à un autre analyste -Templates ne sont pas créer sur les Elites

**Tableau 8** : Données collectées d HPLC

Descriptions :

✚ Pour les autres appareils, le même travail précédent a été effectué.

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>CPG</b>	-Chromatogramme -Fiche suivie de Colonne -Séquence (table d'injection) -Summary (Résumé des résultats) -Méthode d'analyse (condition chromatographique) -Dossier de lot	- Problème d'accès : (Privilèges) -Privilèges Non respectées -Data INTEGRITY non respecté -Utilisateur donne son mot de passe à un autre analyste

**Tableau 9** : Données collectées de CPG

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IR Moyen</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -Spectre IR</li> <li>• -Feuille de travail</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• -Problème d'accès (Privilèges)</li> </ul>

**Tableau 10** : Données collectées d'IR moyen

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>TRUSCAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Spectre IR barreau</li> <li>-Spectre IR matière</li> <li>-Résultats Robustesse</li> <li>-Résultats de la sélectivité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Problème d'accès</li> <li>-Absence de comptes pour chaque utilisateur</li> <li>-Echange de mot de passe entre les analystes</li> </ul>

**Tableau 11** : Données collectées de TRUSCAN.

<i>Techniques</i>	<i>Types de Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>UV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fiche UV ou spectre UV</li> <li>-Feuille de travail</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Absences de comptes pour plusieurs utilisateurs (Service Stabilité)</li> <li>-Echange de mot de passe</li> </ul>

**Tableau 12** : Données collectées d'UV

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>MALVERNE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fichier imprimé des résultats</li> <li>-Feuille de travail</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Problème d'accès(Privilèges)</li> <li>-Un seul compte pour pas mal de personnes</li> </ul>

**Tableau 13** : Données collectées de MALVERNE

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>POTENTIOMETRE</b>	-Fichier imprimé des résultats -Feuille de travail	-Erreur de saisie : Absence de lien entre les fichiers Imprimés et le système Informatique de saisie LIMS

**Tableau 14** : Données collectées de Potentiomètre

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>BALANCE</b>	-Fichier Imprimé -Feuille de travail -Imprimé d'étalonnage	-Erreur de Saisie - Absence de lien entre les fichiers Imprimés et le système Informatique de saisie LIMS

**Tableau 15** : Données collectées De Balance

<i>Techniques</i>	<i>Types des Données</i>	<i>Remarques</i>
<b>Appareil de Dissolution</b>	-Fichier Imprimé -Feuille de travail	-Absence d'imprimant -Absence d'utilisation du préleveur automatique -Old Version Windows -Absence de comptes pour quelques utilisateurs (stabilité) pour la lecture UV

**Tableau 16** : Données collectées de l'appareil de dissolution

Techniques	Types des Données	Remarques
<b>KARLFISHER</b>	-Fichier Imprimés -Feuille de travail	- Absence de lien entre les fichiers Imprimés et le système Informatique de saisie LIMS.

Tableau 17 : Données collectées de KARLFISHER.

Techniques	Types des Données	Remarques
<b>MICROFAZIR</b>	En panne	En panne

Tableau 18 : Données collectées de MICROFAZIR.

## Performances du personnel

Nous avons organisé une enquête auprès des analystes afin de connaître leurs opinions par rapport à la nouvelle exigence **GXP " DATA INTEGRITY"** dans l'industrie pharmaceutique

- la formulaire a été établit par Google et il a été traduit en anglais pour permettre à tous de comprendre de quoi il s'agit

L'analyse des résultats sera basée sur 41 personnes qui ont pu remplir le questionnaire

### **2.2.Analyse des résultats de l'enquête Etes-vous intéressé par l'industrie pharmaceutique ?**

Nous tenons à signaler que les résultats de cette enquête ont été traités par GOOGLE.

Le modèle suivi pour l'analyse de chaque question :

📊 Question N°(X)

📊 Graphe/Tableau

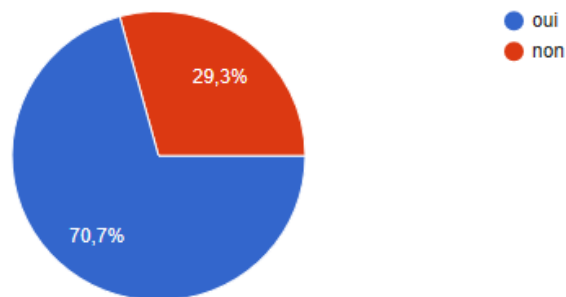
📊 Interprétation

➤ **Question 1 : Etes-vous intéressé par l'industrie pharmaceutique ?**

• **Graphe :**

Etes-vous intéressé par l'industrie pharmaceutique ?

41 réponses



**Figure 20 :** Personnes intéressées par l'industrie pharmaceutique

• **Interprétation :**

Plus de 70% des personnes qui ont rempli le questionnaire sont intéressés par l'industrie pharmaceutique

➤ **Question 2 : Pouvez-vous nous citer quelques outils qui peuvent garantir la qualité en industrie pharmaceutique ?**

- **Tableau :**

Pouvez-vous nous citer quelques outils qui peuvent garantir la qualité en industrie pharmaceutique ?

41 réponses

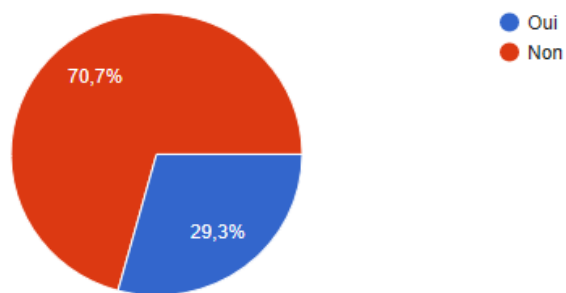
Les BPF
Le QQOQCP
Audits, amdec, 5s, 5M, pareto, AIC, 8D, PAI
BPF, BPL, TQM, les 5M, les cartes de contrôle, les certifications
Bon mécanisme d'évaluation
Une bonne formation et un suivi du personnel dans les différentes services de l'industrie afin de bien appliquer les bonnes pratiques .
Non
Contrôle In Process, Tracabilité, Contrôle qualité finale, Contrôle à 100%, maîtrise du process par point critique
control qualité / audit/ BPF
Système de Management de la Qualité, GMP, Normes ISO9001...
BpF control qualité

➤ **Question 3 : Avez-vous une idée sur la nouvelle exigence DATA INTEGRITY ?**

- **Graphe :**

Avez-vous une idée sur la nouvelle exigence DATA INTEGRITY ?

41 réponses



**Figure 21 :** Personnes qui connaissent la nouvelle exigence DATA INTEGRITY

- **Interprétation :**

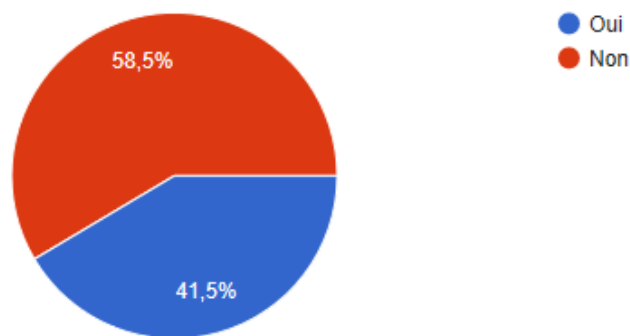
Plus de 70% des personnes qui ont rempli le questionnaire ne connaissent pas la nouvelle exigence DATA INTEGRITY

➤ **Question 4 :Avez-vous une idée sur les textes réglementaires et les guides concernant l'intégrité Des données en industrie pharmaceutique ?**

- **Graphe :**

Avez-vous une idée sur les textes réglementaires et les guides concernant l'intégrité Des données en industrie pharmaceutique ?

41 réponses



**Figure 22 :** Personnes qui connaissent les textes réglementaires et les guides concernant l'intégrité Des données en industrie pharmaceutique

- **Interprétation :**

Une grande majorité des analystes ne s'intéressent pas aux textes réglementaires concernant l'intégrité des données

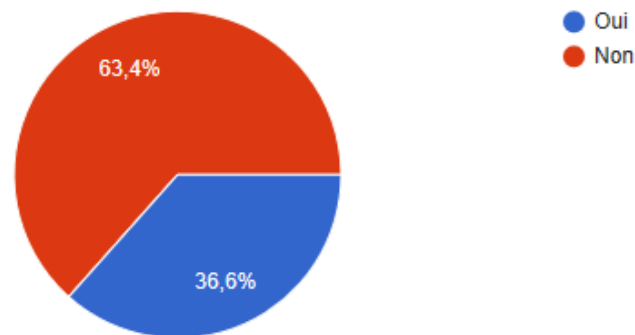


➤ **Question 5: Avez-vous une idée sur l'intégrité des données électronique en industrie pharmaceutique ?**

• **Graphe :**

Avez-vous une idée sur l'intégrité des données électronique en industrie pharmaceutique ?

41 réponses



**Figure 23 :** Personnes qui ont une idée sur l'intégrité des données électronique en industrie pharmaceutique

• **Interprétation :**

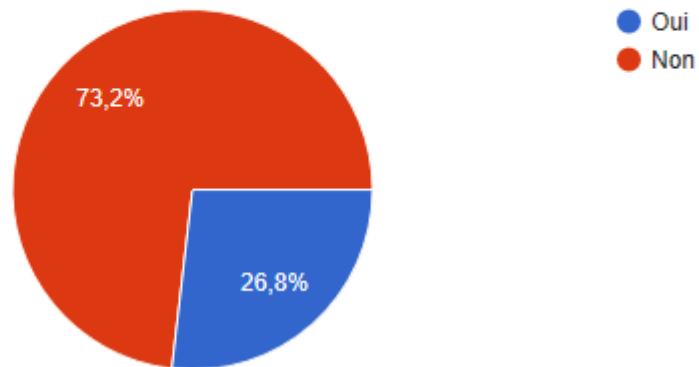
Une grande majorité de plus de 63% ne connaissent pas l'intégrité des données électroniques

➤ **Question 6 : Connaissez-vous les données GXP?**

- **Graphe :**

Connaissez-vous les données GXP?

41 réponses



**Figure 24 :** Personnes qui connaissent les données GXP

- **Interprétation :**

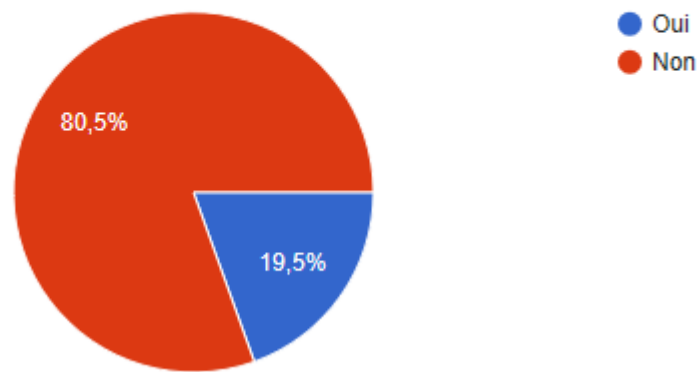
Une très grande majorité de 73% ne connaissent pas les données GXP dans un environnement GXP

➤ **Question 7 : Connaissez-vous les termes utilisés en DATA INTEGRITY ?**

- **Graphe :**

Connaissez-vous les termes utilisés en DATA INTEGRITY ?

41 réponses



**Figure 25 :** Personnes qui connaissent les termes utilisés en DATA INTEGRITY

- **Interprétation :**

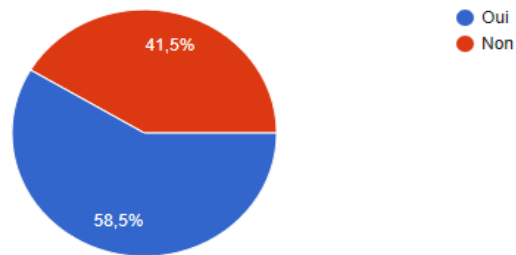
Plus de 80.5% des analystes ne connaissent pas les termes utilisés en data integrity

➤ **Question 8 : Connaissez-vous le système informatisé ?**

• **Graphe :**

Connaissez-vous le système informatisé ?

41 réponses



**Figure 27 :** Personnes qui connaissent l'audit TRAIL

• **Interprétation :**

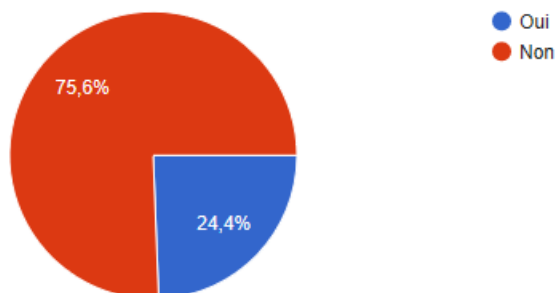
58.5%des analystes déclarent connaitre le système informatisé

➤ **Question 9 : Connaissez-vous l'audit TRAIL ?**

• **Graphe :**

Connaissez-vous l'audit TRAIL ?

41 réponses



**Figure 28 :** Personnes qui connaissent le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données

- **Interprétation :**

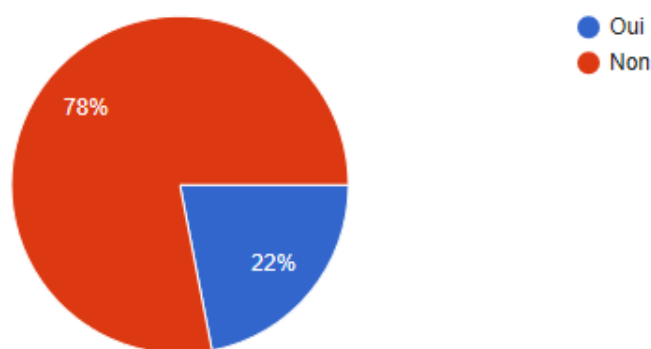
Une grande majorité de 75.6% ne connaissent pas l'audit trail

➤ **Question 10 :Connaissez-vous le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données ?**

- **Graphe :**

Connaissez-vous le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données ?

41 réponses



**Figure 28 :** Personnes qui connaissent le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données

- **Interprétation :**

Plus de 78% des analystes ne connaissent pas le lien entre le système informatisé et l'intégrité des données

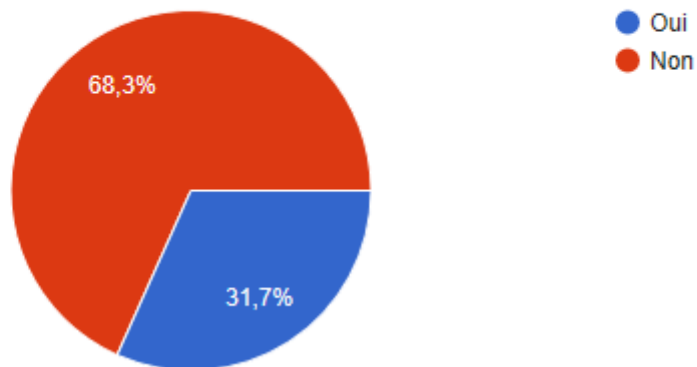
Seulement 22% des analystes déclarent connaître le lien.

➤ **Question 11 :Connaissez-vous les étapes du cycle de vie d'une donnée ?**

• **Graphe :**

Connaissez-vous les étapes du cycle de vie d'une donnée ?

41 réponses



**Figure 29 :** Personnes qui connaissent les étapes du cycle de vie d'une donnée

• **Interprétation :**

68.3% des analystes ne connaissent pas le cycle de vie d'une donnée

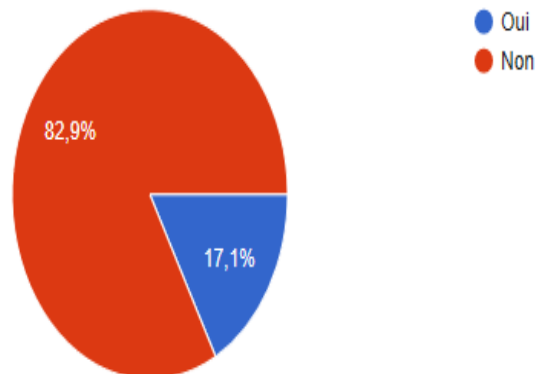
Seulement 31.7% des personnes déclarent le connaitre

➤ **Question 12 : Connaissez-vous les non conformités liées à l'intégrité des données ?**

• **Graphe :**

Connaissez-vous les non conformités liées à l'intégrité des données ?

41 réponses



**Figure 30 :** Personnes qui connaissent les non conformités liées à l'intégrité des données

• **Interprétation :**

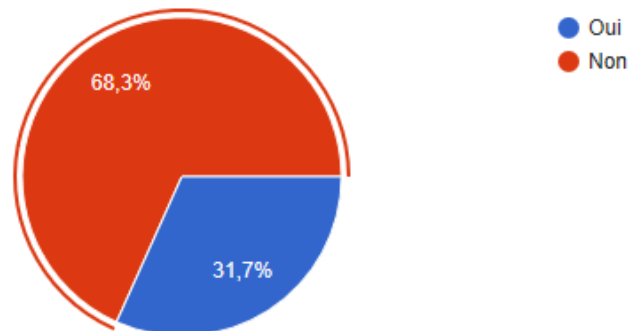
Une très grande majorité de 82.9% n'ont aucune idée concernant les non-conformités lié à l'intégrité des données

➤ **Question 13 :Avez-vous une idée sur les moyens de garantir l'intégrité des données ?**

- **Graphe :**

Avez-vous une idée sur les moyens de garantir l'intégrité des données ?

41 réponses



**Figure 31 :** Personnes qui connaissent les moyens de garantir l'intégrité des données

**Interprétation :**

31.7% des analystes déclarent connaître les moyens de garantir l'intégrité des données

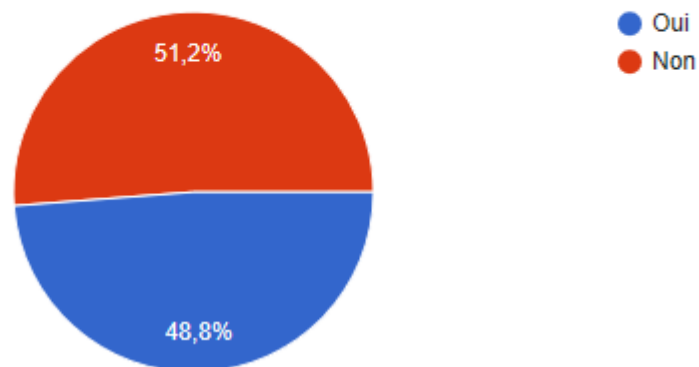
Mais la plus grande majorité ne les connaît pas

➤ **Question 14 :Avez-vous une idée sur les moyens de gestion des données ?**

- **Graphe :**

Avez-vous une idée sur les moyens de gestion des données ?

41 réponses



**Figure 32 :** Personnes qui connaissent les moyens de gestion des données

- **Interprétation :**

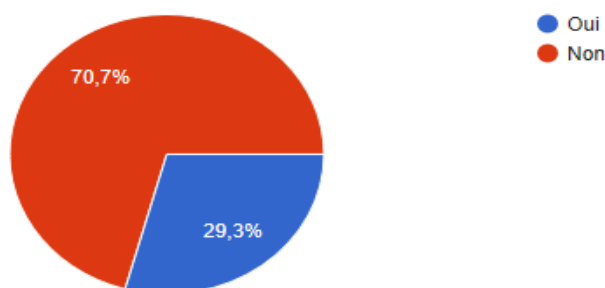
Plus de 50% des analystes ne connaissent pas les moyens de gestion des données

➤ **Question 15 :Connaissez-vous les objectifs de l’audit de l’intégrité des données?**

- **Graphe :**

Connaissez-vous les objectifs de l’audit de l’intégrité des données?

41 réponses



**Figure 33 :** Personnes qui connaissent les objectifs de l’audit de l’intégrité des données

- **Interprétation :**

Plus de 70% des analystes ne connaissent pas les objectifs de l’audit de l’intégrité des données.

 **Description générale :**

L’enquête réalisée auprès des analystes du Groupe Maphar Sanofi-Aventis

Démontre que plus de 70% des personnes déclarent ne jamais connaître la nouvelle exigence DATA INTEGRITY et presque 30% déclarent la connaître. Donc, les résultats des enquêtes révèlent que la grande majorité ne s’intéresse pas à la nouvelle exigence.

Nous avons exposé dans le chapitre suivant les moyens nécessaires pour sensibiliser à l’intégrité des données ce qui permet à l’entreprise de développer et améliorer les compétences techniques des employés Sanofi qui manipulent des données GxP dans un environnement GxP.

### 3. Phase « ANALYZE » : analyser les données recueillies

❖ Checklist sur la fiabilité des données avant DATA INTEGRITY :

Traçabilité garantie	(X)
Faible risque d'erreurs de transcription	(X)
Efficacité du processus	(X)
Transfert de métadonnées	(X)
Audit trail	(X)
Stockage centralisé des données	(X)
Production sans papier	(X)
Conformité FDA 21 CFR Partie 11 / Annexe 11 EU	(X)

Tableau 19 : Checklist sur la fiabilité des données Avant la nouvelle Exigence.

#### 3.1. Analyse

Nous allons entamer les deux étapes d'analyse et d'amélioration de la démarche DMAIC, l'analyse s'est portée principalement sur les mesures établies en utilisant les outils d'analyse à savoir : **5POURQUOIS** pour dégager les causes confirmées, ces dernières vont faire l'objet d'un plan d'action pour corriger les anomalies.

### *Analyse 1 :*

1	Pourquoi?	Pourquoi les privilèges ne sont pas respectés ...
	Parce que...	La matrice est réalisée mais n'est pas déployée dans les appareils
2	Pourquoi?	Ya un retard de modification
	Parce que...	A cause de manque de ressources
<b>La cause racine 1</b>		<b>Manque de ressources</b> pour déployer la matrice sur les appareils ...

**Tableau 20 : Cause Racine 1**

### *Analyse 2 :*

1	Pourquoi?	Pourquoi certains utilisateurs n'ont pas de compte ...
	Parce que...	Le compte n'est pas créé lors de recrutement
2	Pourquoi?	Les demandes ne sont pas traitées
	Parce que...	Les informations de création de compte ne sont pas bien exprimées
<b>La cause racine</b>		Les informations ne sont pas complètes

**Tableau 21 : Cause Racine 2**

### *Analyse 3 :*

1	Pourquoi?	Pourquoi il y a un risque de saisie au niveau des balances ...
	Parce que...	Il s'agit d'une opération manuelle
2	Pourquoi?	Il n'existe pas de connexion entre l'appareil utilisé et le logiciel
	Parce que...	Il existe deux fournisseurs différents
<b>La Cause racine</b>		Éliminée parce qu'il est vérifiable par une autre étape (HPLC) C'est une donnée qui est réutilisée

**Tableau 22 : Cause Racine 3**

*Analyse 4 :*

1	Pourquoi?	les Template sont créés sur les Elites de façon manuel ....
	Parce que...	Les Templates standard ne sont pas créés par le fournisseur
<b>La cause racine</b>		La demande de création n'est pas adressée au fournisseur

**Tableau 23 : Cause Racine 4**

*Analyse 5 :*

1	Pourquoi?	pourquoi il y a un risque d'erreur au niveau de l'appareil de dissolution....
	Parce que...	l'imprimante de l'appareil de dissolution n'est pas utilisée
2	Pourquoi?	L'imprimante est en panne
	Parce que...	Problème de maintenance
<b>La cause racine</b>		Problème de maintenance

**Tableau 24 : Cause Racine 5**

*Analyse 6 :*

1	Pourquoi?	Pourquoi l'intégrité des données n'est pas appliquée ....
	Parce que...	Non connaissance des principes de DATA INTEGRITY pour viser l'amélioration de la fiabilité
2	Pourquoi?	Il y a un manque de sensibilisation des analystes
<b>La cause racine</b>		Absence de formation sur DATA INTEGRITY

**Tableau 25 : Cause Racine 6**

*Analyse 7 :*

1	Pourquoi?	pourquoi il y a un risque d'erreur au niveau de l'appareil de dissolution....
	Parce que...	l'imprimante de l'appareil de dissolution n'est pas utilisée
2	Pourquoi?	L'imprimante est en panne
<b>La cause racine</b>		Problème de maintenance

**Tableau 26 : Cause Racine 7**

**Analyse 8 :**

1	Pourquoi?	Pourquoi il y a un risque de Non-conformité ...
	Parce que...	Absence de Traçabilité
2	Pourquoi?	Absence de l'audit Trail
<b>Cause racine</b>		Absence d'audit Trail

**Tableau 27 : Cause Racine 8**

Analyse 9 :

1	Pourquoi?	pourquoi il y a un risque de blocage d'une étape analytique ....
	Parce que...	Les privilèges de l'analyste sont limités
2	Pourquoi?	La main donner par le TSO n'est pas réalisée
	Parce que...	Absence de TSO
<b>La cause racine est</b>		Le TSO n'est pas défini

**Tableau 28 : Cause Racine 9**

## Bilan de Synthèse des Causes racines

Problème	Cause Racine
Pourquoi les privilèges ne sont pas respectés	Manque de ressources pour déployer la matrice sur les appareils ...
Pourquoi certains utilisateurs n'ont pas de compte	Les informations ne sont pas complètes
Pourquoi il y a un risque de saisie au niveau des balances	Éliminée parce qu'il est vérifiable par une autre étape (HPLC) C'est une donnée qui est réutilisée
Les Template sont créés sur les Elites de façon manuel	La demande de création n'est pas adressée au fournisseur
Pourquoi il y a un risque d'erreur au niveau de l'appareil de dissolution	Problème de maintenance
Pourquoi l'intégrité des données n'est pas appliquée	Absence de formation sur DATA INTEGRITY
Pourquoi il y a un risque d'erreur au niveau de l'appareil de dissolution....	Problème de maintenance
Pourquoi il y a un risque de Non-conformité	Absence d'audit Trail
Pourquoi il y a un risque de blocage d'une étape analytique	Le TSO n'est pas défini

Le but de cette analyse est de rechercher les causes potentielles qui provoquent les non fiabilités des données pour pouvoir faire une éventuelle amélioration par la suite.

### 3.2. Hiérarchisations des causes :

Selon la loi de Pareto, ou loi des “ 80 / 20 ”, les effets négatifs ou positifs ne sont souvent pas proportionnels à leurs causes. Cela signifie que certaines causes engendrent un nombre plus élevé de dysfonctionnements. Selon Pareto, la maîtrise de 20% des causes permettrait de résoudre 80% des dysfonctionnements (voir Figure). La hiérarchisation des causes a pour objet de détecter les causes les plus importantes pour s’y attaquer en priorité.

- ✚ Cet outil est une représentation graphique de l’ensemble des causes liées au problème de manque de fiabilité des données afin de faire apparaître les appareils critiques et les plus importants. Il s’appuie sur la loi empirique des 80/20 : environ 20% des appareils critiques expliquent 80% du problème.

L’objectif est de hiérarchiser et de visualiser l’importance relative des différents appareils pour les classer par ordre décroissant d’importance. Il permet de faire un choix de priorités sur l’action à entreprendre pour résoudre le problème apparu sur un produit ou un procédé.

- ✚ On a évalué concrètement les performances des appareils en collectant le nombre de contrôle par appareil en deux mois et on a calculé le % de cumulé l'amélioration de performance des 20% des appareils critique va nous permettre d'éliminer 80% des non fiabilités des données totales

Appareils	Nombre de contrôles par appareil en 2 mois	Cumul	% cumulé
IR moyen	109	109	20%
TRUSCANE	50	159	30%
POTENIOMETRE 1	37	196	37%
KARL FISHER 2 LETTER V 30	31	227	42%
Chaîne HPLC HPLC 11	27	254	47%
APP dissolution	27	281	53%
Chaîne HPLC ELITE 4	22	303	57%
Chaîne HPLC HPLC 11	21	324	61%
Chaîne HPLC ELITE 3	21	345	64%
CPG 2	20	365	68%
Chaîne HPLC ALLIANCE 10	20	385	72%
ELITE 1	19	404	76%
Chaîne HPLC ALLIANCE 6	18	422	79%
Chaîne HPLC ALLIANCE 3	15	437	82%
Chaîne HPLC SHIMADZU / QVM	15	452	84%
Chaîne HPLC ALLIANCE 9	15	467	87%
Chaîne HPLC ALLIANCE 4	14	481	90%
CPG 1	13	494	92%
Chaîne HPLC SHIMADZU / LCQ	13	507	95%
PH METRE	11	518	97%
Karl FISHER 1 DL 38 METTLER TELDO	8	526	98%
MALVERNE	7	533	100%
PTENTIOMETRE 2	2	535	100%

535

**Tableau 29** : Nombre de contrôles effectués par chaque appareil en 2 mois.

Pareto de nombre de contrôle par appareil "Période de 2 mois"

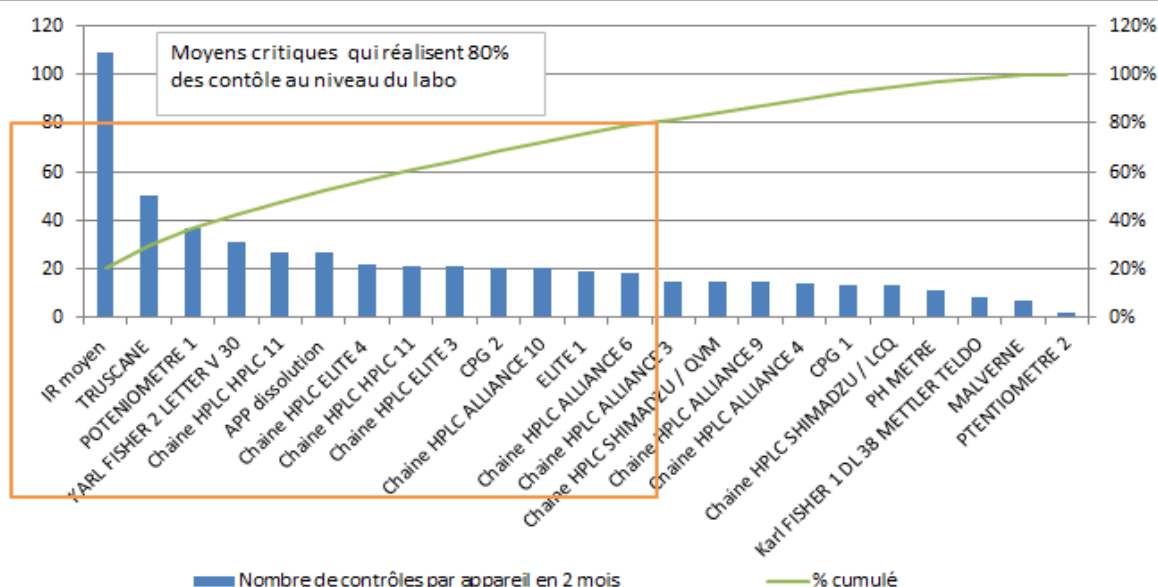


Figure 34 : Appareils critiques qui réalisent 80% des contrôles au niveau du laboratoire

L'étude de sûreté de bon fonctionnement des équipements constitue une phase indispensable. Pour garantir la fiabilité de ses données, aujourd'hui, la fiabilité est devenue un paramètre clé de la qualité et d'aide à la décision, dans l'étude de la plupart des composants, produits et processus. De nombreux industriels travaillent à l'évaluation et l'amélioration de la fiabilité de leurs produits au cours de leur cycle de développement, de la conception à la mise en service (conception, fabrication et exploitation) afin de développer leurs connaissances sur le rapport Coût/Fiabilité et maîtriser les sources de défaillance.

L'analyse de la fiabilité des données générées par un système informatisé est un outil très important pour caractériser le comportement du produit dans les différentes phases de vie, mesurer l'impact des modifications de conception sur l'intégrité du produit, qualifier un nouveau produit et améliorer ses performances tout au long de sa mission.

## 4. PHASE « IMPROVE » : ACTIONS D'AMELIORATION

Cette phase est dédiée à la détermination des actions d'amélioration qui vont permettre d'augmenter la fiabilité des données d'où l'utilisation pour défendre la robustesse de nos processus et notre engagement relatif à la qualité. Dans un premier temps nous allons traiter les améliorations concernant les privilèges de chaque utilisateur. Ensuite, nous allons aborder les autres actions d'amélioration

### 4.1. Amélioration concernant les données Electroniques des systèmes informatisés et la gestion d'accès :

#### **QUI ?**

Les utilisateurs des systèmes informatisés.

#### **Quoi ?**

Gérer la gestion d'accès des utilisateurs

#### **Où ?**

LCQ ET QVM.

#### **Quand ?**

Durant les heures du travail.

#### **Comment ?**

Chaque opérateur dispose un compte identifié avec accès limité

Chaque utilisateur à des privilèges identique à la matrice de référence

#### **Pourquoi ?**

- Permettre une identification de chaque utilisateur.
- Permettre la traçabilité.
- Garantir la fiabilité des données.

Donc, Après avoir réalisé des réunions avec les membres de l'équipe, on a pu créer une matrice des Privilèges de chaque utilisateur afin de garantir la fiabilité des données. Cette matrice est standard pour tous les appareils des services :

Action: A matrix of privileges will be implemented For each laboratory system, the matrix will describe privileges of the technical system owner (TSO), the Business system owner (BSO) and Information system (administrator)

CAPA  
 ZEND17A0  
 014

PRIVILEGES	Privilèges				
	ADMIN	TSO	UTILISATEUR	VISITEUR	BSO
Création profil utilisateur	x	o	o	o	o
Modification des privilèges des profils	x	o	o	o	o
Suppression d'un profil	o	o	o	o	o
Déverrouillage mot de passe	x	o	o	o	o
	x	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	x	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	x	o	o
	o	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	x	x	o	o
	o	o	o	o	o
	o	o	o	o	o
	x	o	o	o	o
	o	x	o	o	o
	x	o	o	o	o
	x	x	o	o	o
	o	x	o	o	o
	o	x	o	o	o
	o	x	o	o	o

Figure 35 : Matrice des privilèges internes de l'entreprise Maphar

**L'administrateur:** le groupe administrateur à en particulier le droit de supprimer des profils et des comptes ou de modifier les données des rapports,)

**L'utilisateur :** l'utilisateur a les droits de son compte (accès aux fichiers, Création des projets, archivage bibliothèque ....) déterminée par une politique de compte. Les privilèges d'un utilisateur sont définis et la gestion des comptes peut être très fine (par exemple on peut interdire au groupe des utilisateurs l'acquisition de donnée)

**BSO (Business system owner) et visiteur :** tous les droits de son compte

**TSO (technical system owner) :** a très peu de droits

Fonctionnalités existante equipement										
IR (MOY CPG	HPLC	UV	MALVERNE	TRUSCAN	MICROFAZIR	POTENTIOMI	KARLFISHER	BALANCE	AUTOCLAVE	
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	A	A	NA	A	A
					NA	A	A	NA	A	A
					NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					A	A	A	A	A	A
					x	o	o	o	o	o
					x	o	o	o	o	o
A	o	o	o	o	x	o	o	o	o	o

**Figure 36 :** Fonctionnalités existante équipements

Remarque	Cause Racine	Action	Résultat	Type d'action	Pilote de l'action	Statu
Les privilèges ne sont pas respectés	Manque de ressources pour déployer la matrice sur les appareils	La matrice est déployée dans les appareils	Cette action permet de gérer les accès	Technique	ADMIN	Sauvé

Tableau 30 : Action 1

### ✚ Résultat :

La gestion d'accès des 20% des appareils critique va nous permettre d'éliminer 80% des non fiabilités des données totales.

#### 4.2. Amélioration concernant l'absence de l'imprimante:

##### QUI ?

Les utilisateurs des systèmes informatisés.

##### Quoi ?

Réduire les erreurs de transcription consiste à utiliser les fonctionnalités d'impression

##### Où ?

LCQ ET QVM.

##### Quand ?

Durant les heures du travail.

##### Comment ?

Ajout d'une imprimante

##### Pourquoi ?

- L'ajout d'une imprimante est un moyen simple de documenter et de stocker des données.
- Garantir la fiabilité des données.

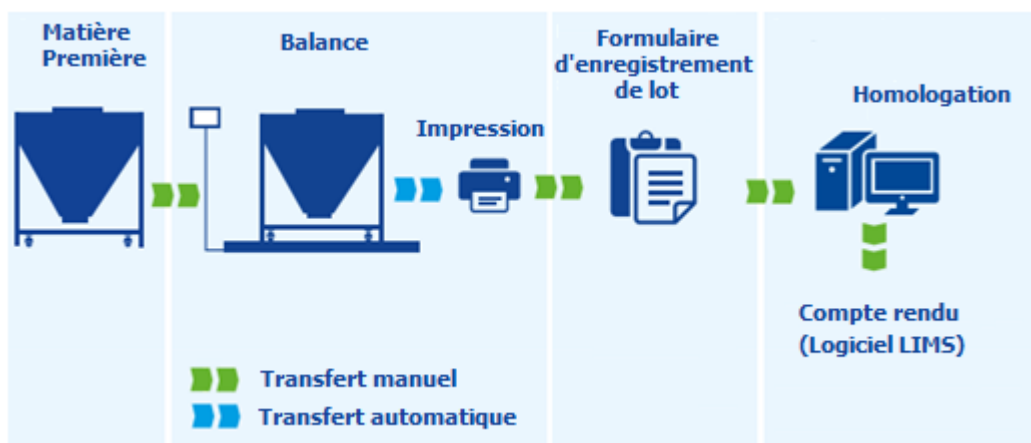
Voici un exemple de flux de données (Figure) sur une station de pesage utilisée pour contrôler la matière première :

1. Les résultats générés par la balance sont imprimés sur papier. Certaines métadonnées conservées dans l'instrument peuvent être ajoutées.

2. Les enregistrements imprimés sont ensuite utilisés pour transcrire manuellement les chiffres dans les comptes rendus.

3. L'exactitude des comptes rendus est vérifiée par une deuxième personne suivant le principe des « quatre yeux ».

4. Les données peuvent également être transcrites manuellement dans un système LIMS.



**Figure 37 :** Les données sur une station de pesage utilisée pour contrôler la matière première

Impressions Une impression standard contient le nom de la matière première, le numéro de lot, la date et l'heure, l'unité / la valeur de poids et le nom ou l'ID de l'opérateur. Ces données sont considérées comme brutes et doivent être conservées et archivées.

N° de lot : 0000000  
 N° de produit : 0000000  
 Nom du produit : xxx  
 N° de lot : 000000000  
 Poids net : 000 kg  
 Tare : 0,00 kg  
 Poids brut : 00,00 kg  
 Opérateur : xxx  
 Date : 00.00.00  
 Heure : 00.00.00

Problème impactant DATA INTEGRITY	Cause racine	Action	Résultat	Type d'action	Pilote de l'action	Statu
Pas d'enregistrement simultané des activités	Absence de l'imprimante	Vérifier la faisabilité d'installer des imprimantes	L'impression élimine le risque d'erreur inhérent lorsque nous lisons et notons les résultats depuis un écran de terminal  -L'impression directe est un moyen simple de documenter et stocker les données de mesure sans erreurs de transcription. Cette méthode est rentable et facile à mettre en œuvre dans les processus existants	Technique	Service maintenance	Sauvé

**Tableau 31 : Action 2**

## Fonctionnalités supplémentaires, meilleure intégrité des données

Problème impactant <b>DATA INTEGRITY</b>	Cause Racine	Action	Résultat	Type d'action	Pilote de l'action	Statu
Risque de saisie	Il n'existe pas de connexion entre l'appareil utilisé et le logiciel.	Vérifier la faisabilité de faire un Transfer automatique des données entre les deux appareils Possibilité d'Automatisé (imprimante scanner code barre)	Cette action d'amélioration va nous permettre de supprimer le risque de saisi. et pour réduire les erreurs de transcription consiste à utiliser les fonctionnalités d'impression	<b>Technique</b>	maintenance	Non Appliqué

**Tableau 32** : Action 3

Les fonctionnalités de gestion des utilisateurs du terminal permettent l'identification de la personne qui effectue la tâche de pesage et limite les droits d'accès à des fonctions essentielles si nécessaire et selon les vérifications des inspections d'intégrité des données.

L'identification numérique des matières premières à l'aide de lecteurs de codes-barres améliore l'identification automatisée des contenants ou des matières premières. Un lecteur de codes-barres RS232 ou USB peut être connecté à l'équipement de pesage pour une capture facile des données. L'ID de matière première peut être imprimé sur des bandes ou des étiquettes. Cela permet d'identification des matières premières et le transfert vers la balance pour rappeler les poids cible ou les instructions utilisateur.

## Amélioration de Traçabilité :

### QUI ?

Les utilisateurs des systèmes informatisés.

### Quoi ?

Toutes les modifications apportées au système peuvent être suivies.

### Où ?

LCQ ET QVM.

### Quand ?

Durant les heures du travail.

### Comment ?

Installation de l'audit Trail

### Pourquoi ?

- garantir la traçabilité
- Garantir la fiabilité des données.

Problème impactant DATA INTEGRITY	Cause Racine	Action	Résultat	Type d'action	Pilote de l'action	Statu
Manque de Traçabilité	Absence de l'audit TRAIL	Installation de l'audit TRAIL	Cette action permet de garantir la traçabilité	<b>Technique</b>	ADMIN	Sauvé

Tableau 33 : Action 4

✚ **Fonctionnalité** Enregistre toutes les modifications d'enregistrements de données, indiquant la modification elle-même ainsi que les informations utilisateur, la date et l'heure, en totale conformité avec la réglementation 21 CFR partie 11. L'audit trail garantit ainsi que toutes les modifications apportées au système peuvent être suivies. Une fois activé, l'audit trail ne peut pas être désactivé, éliminant ainsi le risque de perte ou de manipulation de l'audit Trail.

### 4.3. Amélioration des compétences techniques :

#### **QUI ?**

Les utilisateurs des systèmes informatisés.

#### **Quoi ?**

Manque de compétences technique.

#### **Où ?**

LCQ ET QVM.

#### **Quand ?**

Durant les heures du travail.

#### **Comment ?**

Création d'un support de sensibilisation et intégrer la formation sur Data dans le processus d'intégration des nouveau recrutes

#### **Pourquoi ?**

- La formation des utilisateurs est un élément essentiel pour une bonne utilisation du système
- Garantir la fiabilité des données.

Les objectifs de la politique de formation reposent sur la stratégie et la politique qualité. A court terme, il s'agit d'améliorer les performances, à moyen terme, d'accompagner les changements déjà connus, et d'acquérir les compétences manquantes et, à long terme, de préparer l'entreprise en travaillant sur le management des hommes, l'innovation, etc.

La formation est un outil qui permet de combler l'écart existant entre les compétences observées des titulaires de postes en forte évolution et les compétences indispensables pour les tenir, maintenant ou dans un proche avenir.

**Le choix du rythme de formation :**

On retiendra parmi les choix possibles :

- le séminaire qui place le sujet dans un contexte nouveau
- les conférences périodiques qui ne brisent pas le cycle de travail productif
- les stages à mi-temps

En fait, le choix effectif dépendra de la charge de travail supportée par l'entreprise ; la formation est de plus en plus souvent influencée par l'activité des personnes : on la développera tant que possible dans les heures où le travail est moins important.

Problème impactant DATA INTEGRITY	Cause Racine	Action	Résultat	Type d'action	Pilote de l'action	Statu
Manque de sensibilisation du personnel	Absence de formation des utilisateurs	Création d'un support de sensibilisation	Bonne utilisation du système et garantir la fiabilité des données	<b>Opérationnel</b>	Service Formation	Appliqué

**Tableau 34 : Action 50**

 **A l'issue de cette formation, nous serons en mesure de :**

- Prendre conscience que l'intégrité des données est inhérente aux activités GxP.
- Identifier les fondamentaux relatifs à l'intégrité des données.
- Comprendre les causes et les conséquences liées aux transgressions portant atteinte à l'intégrité des données.
- Mettre en œuvre des mesures de contrôle au quotidien.
- Apprendre à reconnaître les signaux des problèmes liés à l'intégrité des données et quelles sont les mesures à prendre aussi bien lors de la manipulation de données GxP que dans les cas de rencontre des transgressions à l'intégrité des données.

## Bilan de Synthèse des actions

N° solution	Actions
1	Affecter une ressource pour le déploiement de la matrice des privilèges déjà prédéfinie
2	Déployer la matrice standard des privilèges sur les appareils
3	Sensibiliser les utilisateurs de l'importance du respect des privilèges.
4	Mise en place d'un audit DATA INTEGRITY : control des privilèges + comptes + utilisation des comptes respectés
5	Création d'un planning de control des comptes et privilèges sur l'ensemble des appareils
6	Création d'une check-list pour réaliser l'audit mensuel de vérification des accès sur les appareils
7	Installation de l'Audit Trail et Création de compte view only pour les auditeurs
8	Définir le processus de création d'un nouveau compte
9	Créer un formulaire standard de demande de création de compte
10	Définir le processus de modification de compte (voir le service concerné *définir le problème existant et collecter les infos nécessaires pour les traités)
11	Créer un formulaire standard de demande de réactivation ou modification de compte
12	Création d'un support de formation et sensibilisation sur les principes de DATA Integrity
13	Former et sensibiliser les utilisateurs aux principes de data integrity et le respect des règles d'un environnement GxP
14	Intégrer la formation sur Data dans le processus d'intégration des nouveaux recrutés
15	Vérifier s'il existe une formation Groupe Sanofi sur "Data Integrity" et planifier la formation sur site
16	Création d'un compte TSO pour débloquer les analystes en cas de blocage
17	Demander au fournisseur de créer les templates standards sur la machine
18	Vérifier avec le fournisseur s'il existe une solution de transfert de données entre les deux machines
19	Réparation de l'imprimante et le préleveur de l'appareil de dissolution
20	Mise en place d'une maintenance préventive de l'imprimante et le préleveur de l'appareil de dissolution

## 5. PHASE « CONTROL » : SUIVI DU PLAN D’ACTION :

### 5.1. Suivi du plan d’action :

Pour maintenir l’avantage, il faut veiller à ce que les actions d’amélioration soient appliquées, standardisées et formalisées. Le succès dans la phase de contrôle dépend de la façon dont l’équipe s’engage afin de pérenniser les solutions. Cette phase du contrôle et suivi du plan d’action bien qu’elle soit la dernière à être évoquée, reste l’une des plus importantes puisqu’elle mesure l’avancement du projet et détermine le gain généré par les actions que j’ai proposées. Par contrainte de temps, je n’ai pas pu bien suivre la suite de la réalisation de mon plan d’action, par contre, au niveau de cette phase, je vais présenter les actions qui étaient acceptées par la Responsable QVM et l’ensemble des responsables des services pour leur réalisation dans le plus tôt possible.

Cause racine
Manque de ressource pour déployer la matrice des privilèges
Retard de traitement de demande de création de compte par manque d'information
Absence de l’audit Trail
les utilisateurs/Personnels ne sont pas sensibilisés sur la manipulation des données GXP dans un environnement GXP
Absence de compte TSO/ Retard d'activation des comptes désactivés pour processus de réactivation non défini
les Templates standard ne sont pas créés par le fournisseur de l'appareil
Absence d’Imprimante
Il n’existe pas de connexion entre les deux appareils

Tableau 35 : Une revue des différentes causes Racines

## 5.2. Revue des Solutions et Action :

L'évaluation périodique de différentes actions effectuées permet de s'assurer que les systèmes informatisés demeurent en état validé et sont conformes aux BPF. Cette évaluation doit inclure, le cas échéant, l'étendue actuelle des fonctionnalités, les enregistrements des systèmes informatisés, l'historique de mise à jour, les rapports de performance, de fiabilité, de sécurité et de validation

Actions
Affecter une ressource pour le déploiement de la matrice des privilèges déjà prédéfinie
Déployer la matrice standard des privilèges sur les appareils
Sensibiliser les utilisateurs de l'importance du respect des privilèges.
Mise en place d'un audit DATA INTEGRITY : control des privilèges + comptes + utilisation des comptes respectés
Création d'un planning de control des comptes et privilèges sur l'ensemble des appareils
Création d'une check-list pour réaliser l'audit mensuel de vérification des accès sur les appareils
Installation de l' ' Audit Trail et Création de compte view only pour les auditeurs
Définir le processus de création d'un nouveau compte
Créer un formulaire standard de demande de création de compte
Définir le processus de modification de compte (voir le service concerné *définir le problème existant et collecter les infos nécessaires pour les traités)
Créer un formulaire standard de demande de réactivation ou modification de compte
Création d'un support de formation et sensibilisation sur les principes de DATA Integrity
Former et sensibiliser les utilisateurs les principes de data integrity et le respect des règles d'un environnement GxP
Intégrer la formation sur Data dans le processus d'intégration des nouveaux recrutés
Vérifier s'il existe une formation Groupe Sanofi sur "Data Integrity" et planifier la formation sur site
Création d'un compte TSO pour débloquer les analystes en cas de blocage
Demander au fournisseur de créer les templates standards sur la machine
Vérifier avec le fournisseur s'il existe une solution de transfert de données entre les deux machines
Réparation de l'imprimante et le préleveur de l'appareil de dissolution
Mise en place d'une maintenance préventive de l'imprimante et le préleveur de l'appareil de dissolution

**Tableau 36 :** Une revue des différentes actions

### 5.3 Estimation des fiabilités :

Les non fiabilités dus à un Manque de ressource pour déployer la matrice des privilèges ; le retard de traitement de demande de création de compte pour manque d'information ; le manque de sensibilisation sur la manipulation des données GXP dans un environnement GXP et l'absence de la traçabilité .La suppression de ces derniers va nous permettre de garantir la Fiabilité des données

**Quelle différence avec la « data INTEGRITY » ?**

<b>Problème lié à l'intégrité des données</b>	<b>Résultats des actions</b>
<b>Manque de Traçabilité</b>	Mise en place de l'audit TRAIL permet de garantir la traçabilité
<b>Risque de saisie</b>	Possibilité d'Automatisé (imprimante scanner code barre) est une action d'amélioration va nous permettre de supprimer le risque de saisi. et pour réduire les erreurs de transcription consiste à utiliser les fonctionnalités d'impression
<b>Pas d'enregistrement simultané des activités</b>	L'impression élimine le risque d'erreur inhérent lorsque nous lisons et notons les résultats depuis un écran de terminal L'impression directe est un moyen simple de documenter et stocker les données de mesure sans erreurs de transcription. Cette méthode est rentable et facile à mettre en œuvre dans les processus existants.
<b>Problème d'accès (Privilèges)</b>	Cette action d'amélioration va nous permettre de limiter les accès et garantir la fiabilité des données
<b>Compte utilisateur</b>	Cette action d'amélioration va nous permettre de supprimer l'échange des mots de passe entre les analystes et garantir la traçabilité et donc la fiabilité des données et permettre de supprimer l'échange des mots de passe entre les analystes et garantir la traçabilité et donc la fiabilité des données
<b>La notion d'intégrité des données n'est pas appliquée</b>	Cette action d'amélioration va nous permettre de garantir la Fiabilité des données et Prendre conscience que l'intégrité des données est inhérente aux activités GXP.
<b>Risque de blocage d'une étape analytique</b>	Cette action d'amélioration va nous permettre d'éliminer le blocage des étapes analytiques

**Tableau 37: Bilan des résultats d'actions d'améliorations**

## Récapitulatif des solutions

	<i>Méthode Classique</i>	<i>Nouvelle Exigence DATA INTEGRITY</i>
<i>Traçabilité garantie</i>	✘	✔
<i>Faible risque d'erreurs</i>	✘	✔
<i>Efficacité des processus</i>	✘	✔
<i>Transfert automatisé des métadonnées</i>	✘	✔
<i>Audit trail (système et données)</i>	✘	✔
<i>Stockage centralisé des données</i>	✘	✔
<i>Production sans papier</i>	✘	✔
<i>Formation DATA INTEGRITY</i>	✘	✔
<i>Conformité FDA 21 CFR Partie 11 / Annexe 11 EU</i>	✘	✔

Tableau 38 : Checklist sur la fiabilité des données après la nouvelle exigence



*Conclusion*

Nous pouvons dire l'objectif de ce travail est atteint, et nous sommes en train de confirmer ce que nous avons expliqué dans la partie théorique du travail

La réalisation de ce projet était possible grâce à une démarche structurée qui incorpore les différents outils nécessaire à la réussite de cette mission. En effet ; le présent projet est une contribution basée sur l'observation, le diagnostic, l'analyse et la proposition de recommandations jugées pertinentes, en vue de faire face à quelques difficultés estimées les plus handicapantes en matière d'amélioration de la performance des différents services.

Nous avons commencé par l'élaboration de la charte de projet qui englobe la problématique, les objectifs à atteindre, le la planification de notre projet. Ensuite, nous avons entamé la deuxième étape qui consiste à mesurer les performances des appareils actuels. Il a aussi rendu possible d'analyser les mesures collectées dans la phase « Analyser » afin d'identifier des causes à l'origine des défauts en exploitant plusieurs outils d'analyse : Pareto, cinq pourquoi, À l'issue des résultats trouvés lors de l'étape d'analyse, nous avons proposé des solutions d'amélioration qui découlent de différentes disciplines, organisationnelles et autres techniques et opérationnelles, permettent d'atteindre les objectifs. Après avoir atteint les objectifs du projet, il reste cependant, de contrôler le processus pour s'assurer de l'efficacité de ces actions.

Bref Maphar est un très bon exemple d'une entreprise de gestion des données de façon à ce qu'elle puisse les utiliser pour défendre la robustesse de ses processus et son engagement relatif à la qualité de ses produits.



## **RESUME**

**Titre :** DATA INTEGRITY nouvelle exigence GXP au service de la qualité des médicaments

**Auteur :** SAFA EL JAHD

**Mots clés :** DATA - INTEGRITY - Exigence -GXP

Les industries pharmaceutiques font face à des défis complexes : les contrôles réglementaires, les fusions et acquisitions, les expirations de brevets et la myriade d'exigences liées à la réduction des coûts et la qualité du produit.

L'organisation de ces industries nécessitent également des systèmes de gestion de l'information solides afin de rester compétitives et d'encourager la croissance sur le très instable marché mondial.

La maîtrise Data INTEGRITY en industrie pharmaceutique, a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment lors de la fabrication de produits hautement actifs.

Ces opérations doivent aussi faire l'objet de procédures standardisées, qui tiennent compte des étapes critiques et des différentes sources de déviations.

La maîtrise du Data Integrity est la garantie que l'exactitude et la cohérence des données critiques sont préservées à tout moment. Pour cela, nous avons utilisé plusieurs outils d'amélioration des performances industrielles. C'est pourquoi la maîtrise de Data integrity ne doit pas être considérée comme un simple « sujet », mais une action globalisée, partagée et mutualisée, qui doit rester toujours sous la responsabilité

## **ABSTRACT**

**Title:** DATA INTEGRITY new GXP requirement for the quality and efficacy of drugs

**Author:** SAFA EL JAHD

**Key words:** DATA – Integrity – Requirement GXP

Pharmaceutical industries face complex challenges of regulatory controls, mergers and acquisitions, patent expiries, and the myriad of requirements related to cost reduction and product quality.

The organization of these industries also requires strong information management systems in order to remain competitive and encourage growth in the highly volatile world market.

Mastering Data INTEGRITY in pharmaceutical industry has become increasingly important in recent years, especially during the production of highly active products.

These operations must also be standardized procedures, which take into account the critical steps and different sources of deviations.

Mastering Data Integrity ensures that the accuracy and consistency of critical data is preserved at all times. For this purpose, we used several tools to improve industrial performance. This is why the mastery of Data integrity should not be considered as a simple "subject", but a globalized action, shared and shared, which must always remain under the responsibility

## ملخص

العنوان : سلامة البيانات المتطلب الجديد من أجل جودة الادوية

المؤلفة : صفاء الجاحظ

الكلمات الرئيسية : البيانات/ المتطلب الجديد

تواجه صناعة الادوية تحديات معقدة مثل الضوابط التنظيمية وعمليات الاندماج والاستحواذ وتاريخ انتهاء الصلاحية

ويتطلب تنظيم هذه الصناعات وعدد لا يحصى من المتطلبات المتعلقة بخفض التكاليف وجودة المنتج أيضا نظم التدبير لإدارة المعلومات من أجل الحفاظ على قدرتها التنافسية وتشجيع النمو في السوق العالمية المتقلبة للغاية.

للحفاظ على سلامة البيانات في صناعة المستحضرات الصيدلانية التي أصبحت ذات أهمية متزايدة في السنوات الأخيرة، ولا سيما في تصنيع المنتجات النشطة للغاية.

ويجب أن تخضع هذه العمليات أيضا لإجراءات موحدة تأخذ بعين الاعتبار الخطوات الحاسمة ومصادر الانحراف المختلفة.

إتقان سلامة البيانات هو ضمان الحفاظ على دقة واتساق البيانات الهامة في جميع الأوقات

لهذا، استخدمنا عدة أدوات لتحسين الأداء الصناعي

وهذا هو السبب في أن إتقان سلامة البيانات لا ينبغي اعتباره "موضوعا" بسيطا وإنما عمل معمم ومشارك يجب أن يظل دائما تحت المسؤولية



1. **Ouvrage :** Légifrance. Code de la Santé Publique. Legifrance.gouv.fr, le service public de diffusion du droit

**Sites web**

[En ligne] Legifrance.gouv.fr, le service public de la diffusion du droit, 13 01 2013

2. **Ouvrage :** **Journal** officiel des Communautés Européennes. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

**Site web :**

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>.

3. **Ouvrage :** **Journal officiel de l'Union européenne.** DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage

4. **Site Web :**

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2004_27/dir_2004_27_fr.pdf).

5. **Ouvrage :** Edition Larousse. Dictionnaire Larousse. 2009.

6. **Ouvrage :** **Organisation Internationale de la Normalisation (ISO).** Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire. ISO 8402:1994. 1994.

7. **Ouvrage.** **Gras, Hélène.** Histoire de l'industrie pharmaceutique, de l'aspirine aux biotechnologies. Campus Virtuel de Lille 2.

Files/AKTEHOM\_avis\_expert\_201203\_qualitique\_industrie\_pharma\_mutation.pdf

**Site Web :** [En ligne] 17 10 2009. [Citation : 04 12 2012.]

<http://campus2.univlille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L0hpc3RvaXJlX2RlX2wtX0luZHVzdHJpZV9QaGFybWFjZ>

XV0aXF1ZS0yMDA5LS5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=CG1A.

8. **Ouvrage : Sanofi Maroc; François Terrier;** Eric Larrayadieu et Denis Felix/interlinks Image; Franck Parisot; Nougaro/Fotolia; Drive Dentsu Maroc
9. **Ouvrage : Les nouveaux tableaux de bord des managers**  
Site Web  
<https://www.piloter.org/management/tableaux-de-bord-manager.htm>
10. **Ouvrage : LE FORESTIER .les systèmes d'information dans l'industrie pharmaceutique**
11. **Définition de Matériel [EN LIGNE] LAROUSSE**  
Site web
12. **.définition de logiciel [ENLIGNE].LAROUSSE**  
Site Web  
<http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/logiciel>
13. **définition de Software. [ENLIGNE].Searchsoa Techtargget.novembre1997**
14. **Ouvrage : Etude sur l'industrie du logiciel**  
Auteur : **Rannou H.Ronai M.**  
Site Web  
[http://www.csti.pm.gouv.fr/elements/etude\\_AUSI\\_22oct03.pdf](http://www.csti.pm.gouv.fr/elements/etude_AUSI_22oct03.pdf)
15. **Ouvrage : FOOD AND DRUG ADMINISTRATION .general principales of software validation, final guidance for industry and FDA Staff**  
Site Web  
<http://www.fda.gov/downloads/medicaldeviceregulationandguidance/guidance documents/ucm085371.pdf>
16. **Ouvrage : Annexe11 des BPF: Systèmes informatisés**
17. **Ouvrage : Les BPF européennes : l'annexe 11**

18. **Ouvrage : Les BPF européennes : le chapitre 4**
19. **Ouvrage :**
20. **Ouvrage : ELISSONDON BERNARD, Olivier Roland .l'industrie pharmaceutique en mutation....**  
**Site web :**  
[http://aktehom.com/wp\\_content/uploads/Files/aktehom\\_avis\\_expert\\_201203\\_qualitiqu\\_e\\_industrie\\_pharma\\_mutation.pdf](http://aktehom.com/wp_content/uploads/Files/aktehom_avis_expert_201203_qualitiqu_e_industrie_pharma_mutation.pdf)
21. **European Commission. Eudralex Volume 4 - Part I: Annex 11 (Computerised Systems)**
22. **Ouvrage : CVO-europe**  
**Site web**  
<http://www.cvo-europe.com/data-integrity>
23. **procédures de gestion de l'intégrité des données (Procédures maphar zenata Proc-zen-000156)**

# *Serment de Galien*

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

### بسم الله الرحمن الرحيم

### أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

## سلامة البيانات المتطلب الجديد من أجل جودة الأدوية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة: صفاء الجاحظ

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سلامة - البيانات - المتطلب الجديد.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالبية

مشرف

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

أعضاء

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: رشيد نجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية