

2017-2018

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**L'ERE DU PAPIER EST-ELLE REVOLUE DANS LES
INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES ?**

--

**IS THE PAPER ERA OVER IN THE
PHARMACEUTICAL COMPANIES?**

Analyse de risque du processus d'archivage de la
documentation papier d'un site exploitant

SOULEZ Aliénor

Née le 27 novembre 1992 à Angers (49)

Sous la direction de Mme CORBIN-BLANCHET Joëlle
et la co-direction de M. SERAPHIN Denis

Membres du jury

DUVAL Olivier | Président

CORBIN-BLANCHET Joëlle | Directeur

SERAPHIN Denis | Co-Directeur

LESUEUR Marie-Pascale | Membre

CONFIDENTIEL

Soutenue publiquement le :
Vendredi 23 novembre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **Aliénor SOULEZ**

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **01 / 11 / 2018**



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier

Madame Joëlle Corbin-Blanchet, Directeur Éthique et Compliance pharmaceutique chez Pfizer, de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Tes précieux conseils m'ont permis de mener à bien ce projet de taille. Je te remercie aussi pour la confiance que tu m'as accordée depuis mon arrivée au sein du laboratoire Pfizer. C'est un plaisir de travailler dans ton équipe.

Monsieur Olivier Duval, Professeur en Chimie Thérapeutique à l'université d'Angers, de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Monsieur Denis Séraphin, Professeur en Chimie Organique à l'université d'Angers, pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet tant que co-directeur. Je vous remercie, par ailleurs, pour votre présence et vos enseignements durant toutes mes années d'études de pharmacie et plus particulièrement en filière industrie.

Madame Marie-Pascale Lesueur, Pharmacien Assurance Qualité chez Pfizer, pour avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien et ton accompagnement durant ces deux dernières années. Ton expertise inégalable dans le domaine de l'exploitant est une vraie source d'enrichissement.

Plus personnellement, je remercie

Mes parents, pour votre soutien et votre amour. Vous avez su m'encourager à chaque instant et me soutenir, même dans les moments les plus difficiles. Vous avez toujours cru en moi et grâce à vous, j'achève aujourd'hui mes études de pharmacie par cette thèse.

Mon frère Grégoire et ma sœur Mahaut, pour tous les moments passés ensemble, votre présence et vos encouragements. Je vous souhaite de belles réussites à venir.

Bonne Maman, pour l'attention que vous m'avez portée durant mes années d'études et plus particulièrement pendant mon année de PACES.

Sophie, Marie-Gabrielle, Claire, Jeanne, Sophie & Marie-Corentine, mes Cop's, pour toutes ces belles années d'amitié et de complicité hors-pairs. En espérant que cela continue encore longtemps. Votre amitié m'est très précieuse et je sais que l'on pourra toujours compter les unes sur les autres.

Camille et Eléonore, pour tous les bons moments que nous avons partagés durant nos études et ceux à venir.

Thaïs, ma sage-femme préférée, pour ton soutien, ta bienveillance et ton amitié qui perdurent depuis notre rencontre sur les bancs de la faculté en PACES.

Charlotte, ma colocataire, pour ton amitié et le soutien qu'on s'est porté mutuellement au cours de ces derniers mois dans la rédaction de nos thèses.

L'équipe MQOM : Marie-Pascale, Nancy, Danièle & Carole, pour votre accompagnement et votre expertise qui enrichissent chaque jour mon expérience. Une équipe Qualité au top et toujours disponible.

Monsieur Pierre Tchoreloff, pour la qualité de vos enseignements du Master 2 Responsabilité et Management de la Qualité dans les Industries de Santé et toutes les opportunités que vous nous avez offert durant l'année d'alternance.

Julia, Grégoire, Jean, Constance, Grégoire, Clotilde & Paul, une nouvelle team et qui plus est, une team extra répondant toujours présente. Merci pour votre soutien et tous ces moments partagés qui ne sont que le début, je l'espère, d'une grande amitié.

Et enfin, je remercie **Donatien** de m'avoir soutenu avec amour à chaque instant depuis plus de deux ans et plus particulièrement durant la rédaction de ma thèse. Merci pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS

Directeur de la Faculté de Santé : Pr Nicolas Lerolle
Directeur adjoint de la Faculté de Santé
et directeur du Département pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine

GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine

SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie

MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
AUTRES ENSEIGNANTS		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie Clinique	Pharmacie
ATER		
FOUDI Nabil	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIÈRE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	
WAKIM Jamal	Biochimie et biomoléculaire	Médecine
AHU		
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacotechnie	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
CONTRACTUEL		
VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	3
INTRODUCTION	4
PARTIE 1 : L'EXPLOITANT ET SES REQUIS EN MATIÈRE D'ARCHIVAGE	6
1. Le site exploitant pharmaceutique	6
1.1. L'établissement pharmaceutique exploitant.....	6
1.1.1. Définition	6
1.1.2. Activités d'un établissement pharmaceutique exploitant	7
1.2. Le Pharmacien responsable	9
1.2.1. Les responsabilités du PR	10
1.2.2. Pharmacien responsable versus personne qualifiée	13
1.3. Les sanctions applicables à un établissement exploitant	14
2. Le processus d'archivage de la documentation papier	16
2.1. Qu'est-ce que l'archivage ?.....	17
2.1.1. Définition de l'archivage.....	17
2.1.2. Les archives publiques versus les archives privées.....	19
2.1.3. Le cycle de vie d'un document.....	19
2.2. Réglementation et recommandations applicables à l'archivage de la documentation papier.....	22
2.2.1. Les Bonnes Pratiques.....	23
2.2.2. Le Code de la Santé Publique.....	30
2.2.3. Les recommandations émises par le CNOP	31
2.2.4. Réflexion autour des textes	32
2.3. Utilisation d'un prestataire d'archivage externe	35
2.3.1. Requis	35
2.3.2. Avantages – Limites de l'utilisation d'un prestataire d'archivage externe	36
2.3.3. Conclusion.....	37
PARTIE 2 : LA GESTION DES RISQUES.....	38
1. Définitions	38
1.1. Qu'est-ce que le risque ?	38
1.2. Qu'est-ce qu'un danger ?	40
1.3. Réflexion autour de ces définitions.....	41
1.4. Qu'est-ce que la gestion des risques ?	42
2. Les textes applicables à la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique..	43
2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	44
2.2. Le référentiel de l'ICH.....	46
2.2.1. Qu'est-ce que l'ICH ?	46
2.2.2. Processus de validation d'une ligne directrice ICH	49
2.2.3. Les autres activités d'harmonisation	51
2.3. ICH Q9 « Gestion des risques Qualité ».....	51
2.3.1. Présentation du texte.....	51
2.3.2. Processus de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9	53
3. Les différentes méthodes d'analyse de risques	62
3.1. Objectifs des outils de gestion des risques.....	62
3.2. Les méthodes qualitatives de gestion des risques.....	63
3.2.1. Analyse des risques et maîtrise des points critiques	63

3.2.2.	Analyse des risques et d'opérabilité	71
3.3.	Les méthodes quantitatives de gestion des risques	73
3.3.1.	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.....	73
3.3.2.	Classement et filtration des risques.....	79
3.3.3.	Arbre des défaillances	83
3.3.4.	Analyse préliminaire des risques	85
3.4.	D'autres exemples d'outils d'analyse de risque	87
3.5.	Conclusion.....	87
PARTIE 3 : APPLICATION D'UNE MÉTHODE D'ANALYSE DE RISQUE AU PROCESSUS D'ARCHIVAGE.....		88
1.	Prérequis	89
1.1.	Contexte.....	89
1.2.	Objectifs.....	90
1.3.	Les risques liés à l'archivage de la documentation papier	91
2.	Les documents clefs à conserver par un établissement exploitant.....	92
2.1.	Définition d'un « <i>document clef</i> ».....	92
2.2.	Quels sont les documents clefs à conserver ? Réponse selon une analyse de risque	93
2.2.1.	Présentation de la méthode choisie	93
2.2.2.	Application de la méthode « PfAS2018 »	94
2.2.3.	Interprétation des résultats.....	96
2.3.	Conclusion.....	96
3.	Analyse de risques du processus d'archivage de la documentation papier	97
3.1.	Choix de la méthode.....	97
3.2.	Préparation de l'analyse	99
3.2.1.	Présentation du processus	99
3.2.2.	Constitution du groupe de travail	99
3.2.3.	Définition des cotations et du facteur de priorité	100
3.3.	Détermination des modes de défaillances, des causes et des conséquences	102
3.4.	Analyse du processus selon la méthode AMDEC.....	104
3.5.	Interprétations des résultats et mise en place de mesures correctives/préventives	108
3.5.1.	Commentaires sur l'application de la méthode AMDEC.....	108
3.5.2.	Interprétations	108
3.5.3.	Mises en place d'actions correctives et préventives	109
4.	Vers une dématérialisation et une gestion documentaire électronique	112
CONCLUSION		114
BIBLIOGRAPHIE		115
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		121
TABLE DES TABLEAUX.....		122
ANNEXES		123

Liste des abréviations

AFNOR	Association française de normalisation
AMDEC	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APR	Analyse préliminaire de risques
BPD	Bonnes pratiques de distribution en gros de médicaments à usage humain
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CCP	Critical control point ou Point critique de contrôle
CEI	Commission électrotechnique internationale
CNOP	Conseil national de l'ordre des pharmaciens
CSP	Code de la santé publique
FDA	Food and drug administration
HACCP	Hazard analysis critical control point
HAZOP	Hazard and operability study
ICH	International council of harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use
ISO	International organization for standardization
LD	Ligne directrice
NASA	National aeronautics and space administration
NPR	Nombre prioritaire de risque
PR	Pharmacien responsable

Introduction

Les établissements pharmaceutiques, qu'ils aient un statut de fabricant, d'exploitant, ou de distributeur, ont diverses obligations liées aux produits qu'ils développent, fabriquent et mettent sur le marché. Une multitude d'informations est alors produite et la plupart doivent être enregistrées et conservées pour assurer la traçabilité des produits tout au long de leur cycle de vie.

Les données produites doivent, ainsi, être consultables à tout moment même lorsqu'elles ne sont plus d'actualité. Dans le domaine pharmaceutique, les données sont conservées au format papier depuis plusieurs décennies. Mais aujourd'hui, ces modalités de conservation tendent à évoluer.

Même si les modalités de la conservation de la documentation au format papier peuvent sembler être une activité « accessoire », cela représente un réel enjeu pour la qualité et la sécurité des médicaments. De nos jours, les autorités compétentes portent un intérêt plus marqué à l'activité d'archivage des données pour s'assurer que les réglementations en vigueur sont bien respectées. Il convient donc de mettre en place une procédure d'archivage validée et adaptée au format de la conservation des données et d'établir les durées de conservation des documents.

À chaque processus sont associés des risques potentiels pouvant survenir dans un contexte défini. Pour maintenir un système de qualité, il est essentiel de les identifier et de s'assurer qu'ils sont maîtrisables et maîtrisés. L'International council of harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH) a donc mis à la disposition des établissements pharmaceutiques des outils d'analyse de risque. De manière générale, la gestion des risques est une notion est plein essor et déjà largement utilisée au sein des sites de production pharmaceutique.

Au travers de ces informations, cette thèse aborde d'un point de vue réglementaire la place de l'archivage de la documentation papier dans un établissement pharmaceutique exploitant. Cette première partie est suivie de la présentation de la gestion des risques selon l'ICH Q9, ligne directrice de plus en plus utilisée dans les établissements pharmaceutiques français, ainsi

que les outils permettant de gérer les risques. Enfin, cette thèse se clôture par l'application d'un outil d'analyse de risque sur le processus d'archivage de la documentation papier mis en place dans un établissement pharmaceutique exploitant. Cette thèse s'attache à démontrer qu'il est tout à fait possible d'adapter des outils de gestion des risques, généralement utilisés dans les sites de production, pour évaluer les processus appliqués dans les établissements pharmaceutiques exploitant. Une réflexion est ensuite menée sur les solutions envisageables pour archiver les données de manière adaptée.

Partie 1 : L'exploitant et ses requis en matière d'archivage

1. Le site exploitant pharmaceutique

Dans le secteur de l'industrie pharmaceutique français, il existe plusieurs types d'établissements pharmaceutiques ayant chacun leurs spécificités. C'est le Code de la Santé Publique (CSP) qui régit leur réglementation. Il précise à l'article L.5124-1 que « *la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par le présent chapitre* » ^[1].

En France, il existe entre-autres 6 types de statuts d'établissement pharmaceutique : le fabricant, l'importateur, l'exploitant, le distributeur, le dépositaire, le grossiste-répartiteur.

Le cadre de cette thèse au sein de l'établissement pharmaceutique exploitant. Ce choix s'explique par la spécificité de ce type d'établissement dont le statut et l'autorisation d'ouverture sont octroyés par les autorités de santé. À la différence des sites de production dont les activités de conservation de la documentation sont relativement identiques d'un pays à l'autre, les sites exploitants possèdent un statut spécifique à la France et sont encadrés par une réglementation stricte sous l'autorité du Pharmacien Responsable (PR).

Dans un premier temps, il est opportun de replacer l'exploitant et son pharmacien responsable dans leur contexte. Puis, les responsabilités pharmaceutiques régies par le CSP seront exposées et opposées à celles de la « personne qualifiée » désignée comme étant responsable de certaines activités selon le code communautaire européen.

1.1. L'établissement pharmaceutique exploitant

1.1.1. Définition

Le statut d'établissement pharmaceutique exploitant est unique car il ne s'applique qu'en France. En effet, cette notion est une traduction en droit français de la notion de distributeur au sens européen et s'applique à toute entreprise souhaitant commercialiser des médicaments à partir de la France et sur le sol français.

Pour préciser cette idée, voici la définition établie dans le code communautaire des médicaments, code européen, concernant l'activité de distribution en gros de médicaments :
« toute activité qui consiste à se procurer, à détenir, à fournir ou à exporter des médicaments, à l'exclusion de la délivrance de médicaments au public ».

Cette définition a, par la suite, été intégrée à la notion d'exploitant dans le CSP, et élargie aux éléments suivants à l'article R5124-2 ^[1]:

« L'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousses et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.

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

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit ».

Pour résumer, un établissement pharmaceutique est considéré comme un établissement exploitant dès lors qu'il exerce des activités en lien avec la phase de post-commercialisation d'un médicament.

1.1.2. Activités d'un établissement pharmaceutique exploitant

Le champ d'activité d'un établissement pharmaceutique exploitant est donc clair et se résume à six activités spécifiques qui vont être détaillées brièvement ci-dessous selon le circuit du médicament :

1. Le **stockage des spécialités** d'un établissement pharmaceutique exploitant est généralement effectué chez le dépositaire. Des procédures et des règles doivent donc être émises par l'établissement exploitant pour s'assurer des bonnes pratiques de conservations des spécialités ^[2].

2. Les **opérations de distribution en gros de médicaments** liées aux Bonnes Pratiques de Distribution en gros des médicaments (BPD). Elles concernent notamment les grossistes-répartiteurs et les dépositaires, les distributeurs en gros à l'exportation.
3. Le suivi des lots correspond à trois types d'activités :
 - La gestion des **réclamations** émanant de l'utilisation des produits fabriqués par un laboratoire,
 - Les **rappels de lot(s)** de spécialités pouvant être effectués à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou bien par mesure préventive de la part du laboratoire pharmaceutique.

Dans ces deux cas, l'établissement exploitant doit s'assurer du bon fonctionnement du processus de rapatriement d'un lot ou d'un produit. Par ailleurs, dans le cas d'un rappel de lot(s), l'établissement exploitant est garant de la bonne communication des informations auprès des personnes ayant reçu le médicament à un moment ou à un autre de son cycle de vie : les grossistes-répartiteurs, les dépositaires, les officines, les pharmacies à usage intérieur, etc... En somme, toutes les actions entreprises dans le cadre de la gestion des rappels de lots doivent être tracées ^[3].

- Les **ruptures de spécialités** qui sont les conséquences, par exemple, d'une difficulté de production liée aux lignes de production ou bien dû à un manque de matières premières ; d'une demande beaucoup plus importante que la production possible ; ou encore lorsqu'une spécialité concurrente était déjà en pénurie ^[2].
4. Les activités de **pharmacovigilance** doivent être gérées par un pharmacien ou un médecin résidant en France conformément aux articles R.5121-162 à 167 du CSP ^[1]. Le but de cette activité est de surveiller les événements indésirables pouvant survenir suite à l'utilisation d'un médicament et de réduire leurs risques.
 5. **L'information médicale** et la **publicité** participent au bon usage des médicaments et sont aussi des moyens de gestion de la pharmacovigilance puisqu'il est possible de remonter des événements indésirables par ces biais. Par exemple, lorsqu'un médecin contacte un laboratoire pour obtenir une information sur l'utilisation d'un

médicament, il est aussi susceptible de mentionner des évènements indésirables liés par exemple au mésusage de ce médicament ^[4].

Enfin, l'article R.5124-19 du CSP précise que « *tout acte pharmaceutique est effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en France* » ^[1].

Par ces définitions, nous comprenons que les activités présentées ci-dessus relèvent de la compétence du PR. Nous pouvons alors nous questionner sur l'importance du rôle du PR et les responsabilités qui lui incombent.

1.2. Le Pharmacien responsable

Le PR est aujourd'hui le pilier central de l'établissement pharmaceutique français du fait des différentes missions qu'il exerce quotidiennement. Les missions du PR sont présentées ci-dessous et concourent vers un même objectif : assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits mis sur le marché et à destination des patients ^[4].

Dans le CSP, il est précisé, dans un premier temps, l'importance du lien entre un PR et un établissement pharmaceutique à l'article L.5124-2 : « *toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. Elle peut être, en tout ou partie, concédée en location-gérance à une société. Cette société doit être la propriété d'un pharmacien ou comporter la participation d'un pharmacien à sa direction générale ou à sa gérance,*

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société » ^[1].

Un établissement pharmaceutique ne peut donc pas réaliser ses activités sans un PR nommé en tant que représentant légal de l'établissement vis-à-vis de la législation française et des activités pharmaceutiques.

Pour donner de l'importance à ses fonctions, le CSP décrit aussi les responsabilités à la charge d'un PR. Elles vont être détaillées dans le paragraphe ci-dessous.

1.2.1. Les responsabilités du PR

Selon le CSP, les responsabilités du PR se dégagent en dix axes à l'article R.5124-36 :

« 1° Il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme, et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que les opérations de stockage correspondantes ;

2° Il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

3° Il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

4° Il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5° Il a autorité sur les pharmaciens délégués et adjoints ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement, sauf s'il s'agit d'un pharmacien chimiste des armées ;

6° Il désigne les pharmaciens délégués intérimaires ;

7° Il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions ;

8° Il met en œuvre tous les moyens nécessaires en vue du respect des obligations prévues aux articles R. 5124-48 et R. 5124-48-1 ;

9° Il veille, dans le cas de médicaments destinés à être mis sur le marché dans l'Union européenne, à ce que les dispositifs de sécurité visés à l'article R. 5121-138-1 aient été apposés sur le conditionnement dans les conditions prévues aux articles R. 5121-138-1 à R. 5121-138-4 ;

10° Il signale à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé toute mise sur le marché national d'un médicament qu'il estime falsifié au sens des dispositions de l'article L. 5111-3, dont il assure la fabrication, l'exploitation et la distribution » ^[1].

Les termes « *organise* » et « *surveille* » cités au premier alinéa impliquent que le PR est responsable de toutes les activités pharmaceutiques qui se déroulent dans son établissement. Tout pharmacien est donc sous la responsabilité du PR et ce dernier est pénalement responsable des actions réalisées par les autres pharmaciens ainsi que par les « *délégataires* ». Par ailleurs, le PR a pour obligation d'être présent sur le site de l'établissement pharmaceutique pendant ses heures de travail. Il est à noter que des discussions sont en cours au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) sur la possibilité pour un PR d'effectuer ses missions en télétravail.

D'un point de vue pharmaceutique, il ne peut y avoir qu'un seul pharmacien responsable par entreprise. C'est le représentant physique obligatoire et permanent pour permettre à un établissement pharmaceutique d'exercer ses activités.

Il en va de même pour un établissement pharmaceutique ayant des liens avec des sous-traitants. Par exemple, lorsque l'établissement pharmaceutique contracte une prestation d'archivage externe de la documentation papier avec une autre société spécialisée, c'est au PR de prouver aux autorités compétentes que toutes les activités exercées par le sous-traitant sont sous contrôle grâce, par exemple, à la mise en place d'un contrat et d'un cahier des charges précisant le périmètre d'activité du sous-traitant, mais aussi par la mise en place et la réalisation d'audits à intervalle régulier.

Il est à noter qu'il existe trois types de pharmaciens « *délégataires* » ^[2]:

- Les pharmaciens délégués sont mandatés pour représenter le PR au sein de chaque établissement pharmaceutique d'une même entreprise. En leur absence, des pharmaciens délégués intérimaires les remplacent.
- Les pharmaciens adjoints agissent sous la supervision et l'autorité du PR.
- Les pharmaciens responsables intérimaires sont nommés pour remplacer le PR en son absence qui doit être temporaire.

Ces statuts ont pour objectif d'assurer les fonctions du PR en son absence mais aussi de l'assister dans son activité quotidienne et dans les prises de décisions. Ces pharmaciens sont désignés par le PR comme évoqués aux alinéas 5 et 6 du présent article du CSP.

Lorsqu'il exerce ses fonctions, le PR doit prendre des décisions de manière indépendante concernant les spécialités ainsi que toutes les activités pharmaceutiques du présent article qui sont sous sa responsabilité. Toute difficulté rencontrée par le PR doit être remontée à l'ANSM notamment lorsqu'un « *désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion* », extrait de l'article R.5124-36 du CSP ^[1].

Ceci nous amène à aborder un point essentiel concernant la place du PR dans une entreprise pharmaceutique : le PR est un mandataire social du fait de son lien de propriété avec l'établissement pharmaceutique et de ses responsabilités liées aux activités pharmaceutiques. Cet aspect est essentiel puisqu'il permet au PR d'exercer pleinement ses responsabilités pharmaceutiques mentionnées à l'article R.5124-36 du CSP. Il doit donc, en toute légitimité, participer à tous les comités exécutifs, comme par exemple les conseils d'administration et les réunions de la direction. Certaines délibérations peuvent toucher l'exercice de ses fonctions ; il doit donc pouvoir en décider.

Par ailleurs, le PR est maître de sa liberté et de ses jugements professionnels tout au long de l'exercice de ses fonctions. En effet, l'article R.4235-3 précise qu'il ne peut aliéner son indépendance sous quelque forme que ce soit.

Par ses responsabilités, le PR est garant de la qualité des produits et des données recueillies tout au long du cycle de vie du produit. Ceci se traduit notamment par la bonne conservation des données au cours du temps et donc par la mise en place d'un archivage de qualité. C'est cette notion qui fait l'objet de cette thèse et sera développée dans les parties suivantes.

Enfin pour appuyer son statut, le poste du PR doit être spécifié dans l'organigramme de l'entreprise. Il a un statut de Directeur Général et doit faire partie du Comité de Direction de l'entreprise.

Le PR est donc responsable de toutes les activités pharmaceutiques qui se déroulent dans son établissement. Il est à noter que les missions attribuées au PR sont spécifiques à la France. En Europe, on parle de « personne qualifiée ». Ces deux rôles ne sont pas tout à fait similaires et nous allons aborder dans le paragraphe suivant ce qui différencie le PR de la personne qualifiée.

1.2.2. Pharmacien responsable versus personne qualifiée

En France, le statut du PR est particulier puisque les responsabilités qui lui sont rattachées via le CSP sont plus larges que celles de la « personne qualifiée » ou « qualified person » définies au niveau européen ^[2].

La directive européenne 2001/83/CE inscrite dans le cadre de la réglementation pharmaceutique européenne indique à l’alinéa 1.a) de l’article 51 que la « *personne qualifiée* » doit notamment veiller que « *dans le cas de médicaments fabriqués dans l’État membre concerné, chaque lot de médicaments a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet État membre et dans le respect des exigences retenues pour l’autorisation de mise sur le marché* ». La « personne qualifiée » est donc responsable de la libération de chacun des lots d’un établissement pharmaceutique ^[5].

Par ailleurs, l’annexe 16 des BPF « *Certification par une personne qualifiée et libération des lots* » précise que « *le processus de libération de lot comprend les étapes suivantes :*

La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.

La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.

Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l’exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés » ^[6].

Pour résumé, la « personne qualifiée » a la responsabilité du processus de certification des lots de médicaments au sein de l’Union Européenne. En effet, aucun lot de produits pharmaceutiques ne peut être vendu sur le marché européen sans qu’une personne qualifiée n’ait certifiée que ces produits sont conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) mais aussi aux dispositions de l’Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ^[7]. La personne qualifiée effectue donc un contrôle sur les lots de médicaments avant leur libération sur le marché européen.

L'objectif des directives est qu'elles soient transposées dans chacun des pays concernés pour y être appliquées selon les exigences locales. En France, la directive européenne 2001/83/CE a été transposée dans le droit français. La personne qualifiée est donc représentée par le PR et la responsabilité de la certification et de la libération des lots fait partie des devoirs d'un PR décrits dans le paragraphe précédent. Le PR a donc une position statutaire au sein de l'établissement pharmaceutique.

De l'ensemble des responsabilités du PR découlent plusieurs types de sanctions applicables selon les infractions commises par le PR dans le cadre de ses activités pharmaceutiques.

1.3. Les sanctions applicables à un établissement exploitant

Les établissements exploitants sont légalement représentés par des PR. Ce sont ces derniers qui « *sont personnellement responsables du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société* », article L.5124-2. du CSP ^[1].

Généralement, le PR n'est pas le seul dirigeant de l'établissement pharmaceutique. Un directeur général et/ou un président est aussi nommé. Le PR et le directeur ou président se partagent donc les responsabilités légales et plus particulièrement, les responsabilités civile et pénale.

Concernant le PR, il est responsable des fautes qu'il peut personnellement commettre au cours de son exercice. Mais il est aussi responsable de toute faute pouvant être commise par un collaborateur car c'est le PR qui « *organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme* ».

En cas de non-respect de la réglementation pharmaceutique, plusieurs types de sanctions peuvent s'appliquer : la sanction pénale, la sanction financière et/ou la sanction administrative. Prenons un exemple : lorsqu'une inspection par l'ANSM d'un établissement pharmaceutique (site de production, site exploitant, etc...) met en évidence des déviations par rapports aux exigences réglementaires, l'ANSM peut prononcer ^[8] :

- Des sanctions administratives telles que :
 - Des **injonctions** : ce type de sanction se présente sous forme d'un courrier fait à l'établissement pharmaceutique dans le but de le rappeler à l'ordre sur ses pratiques et de se mettre en conformité avec les exigences adéquates en un temps déterminé par l'ANSM. Ce courrier précise notamment :
 - La nature des manquements constatés au cours de l'inspection,
 - La nature des mesures de mise en conformité jugées nécessaires par les inspecteurs,
 - Le calendrier de mise en œuvre que l'ANSM impose à l'établissement pharmaceutique,
 - Le délai de réponse de l'établissement pharmaceutique.

L'établissement propose ensuite des mesures correctives qui seront évaluées par l'ANSM.

L'injonction est publiée sur le site de l'ANSM jusqu'à ce que l'établissement soit en conformité avec les demandes des inspecteurs. Lorsque le plan d'action est jugé efficace et que les mises en conformité ont été effectuées, l'ANSM considère la situation comme régularisée et retire la diffusion de l'injonction de son site internet.

- Des **décisions de police sanitaire** peuvent être mises en œuvre par l'ANSM à la suite d'une inspection ayant relevée des circonstances graves :
 - Lorsque les activités effectuées sont susceptibles de porter atteinte à l'efficacité, la qualité et la sécurité des produits ou bien lorsque le patient est susceptible d'être exposé à de graves conséquences ;
 - Lorsque la réalisation des activités porte atteinte aux règles éthiques notamment l'atteinte à la protection des données personnelles des employés de l'entreprise ou bien des patients participants à des études ;

- Lorsqu'une première injonction a déjà été émise et que les non-conformités identifiées sont toujours présentes.
- Des **sanctions financières** peuvent être appliquées lorsque l'ANSM constate que l'établissement pharmaceutique se soustrait délibérément aux exigences qui lui incombent. Par ailleurs, les injonctions consécutives peuvent aussi faire l'objet d'une sanction financière.
- Des **sanctions pénales** sont émises via des procès-verbaux, par exemple, dans le cas où l'établissement pharmaceutique ne respecte pas la décision de police sanitaire, ou bien lorsque la santé des patients est mise en danger.

Selon les fautes commises et identifiées par l'ANSM, les sanctions peuvent être appliquées à l'établissement pharmaceutique en tant que personne morale ou bien directement au PR en tant que personne physique et représentant légal de l'entreprise.

Après avoir présenté ce qu'est un établissement pharmaceutique exploitant, le statut du PR ainsi que les sanctions applicables en cas de fautes, nous allons aborder le cœur du sujet, et plus précisément l'activité d'archivage de la documentation papier. En effet, c'est un processus qui fait entièrement partie des responsabilités d'un PR.

2. Le processus d'archivage de la documentation papier

De nos jours, les exigences des « clients », que ce soit les patients, les autorités compétentes, les médecins, les officines, etc..., ne cessent de croître. Cela concerne notamment la qualité des produits fabriqués mais aussi la traçabilité des informations tout au long de leur cycle de vie.

L'archivage de toutes ces données est donc un élément essentiel dans l'activité de toute entreprise, à la fois pour la conservation des données, leur traçabilité ainsi que pour leur transmission. Aucune entreprise ne peut réaliser ses activités sans passer par une période d'archivage de données antérieures ayant de la valeur. C'est une activité indissociable des activités d'une entreprise.

Depuis plusieurs années, la conservation des données s'effectue de plus en plus de manière électronique. Le papier tend à diminuer et au vu du contexte environnemental du 21^{ème} siècle, l'objectif zéro papier fait davantage partie des objectifs futurs des entreprises. Ceci se traduit dans un premier temps par une dématérialisation des données puisque beaucoup sont au format papier et ont encore de la valeur. L'objectif étant de diminuer la quantité de papier présente au sein des entreprises lorsque l'utilisation n'est plus courante. Avec les technologies de notre temps, nous pouvons donc nous questionner sur l'avenir du papier : le format papier va-t-il disparaître totalement ? En quoi ce format reste-il important ? Avant de répondre ces questions, il est essentiel d'aborder les bases de la notion d'archivage.

Dans cette partie, la définition de l'archivage et la réglementation applicable sont présentées. La notion d'archivage au sein des différentes Bonnes pratiques y est notamment introduite et sera suivie d'une réflexion autour de ces textes. Enfin, la notion de prestataire d'archivage externe sera succinctement développée.

2.1. Qu'est-ce que l'archivage ?

2.1.1. Définition de l'archivage

Selon l'article L.211-1 issu du code du patrimoine, « *les archives sont l'ensemble des documents, y compris les données, quels que soient leur date, leur lieu de conservation, leur forme et leur support, produits ou reçus par toute personne physique ou morale et par tout service ou organisme public ou privé dans l'exercice de leur activité* » ^[1].

Le code du patrimoine propose une définition large du terme « *archivage* ». En effet, voici quelques points explicatifs ^[9] :

- Quelle que soit la date d'un document, il est considéré comme une archive. Ceci se traduit par le fait qu'un document est une archive à partir du moment où il est créé. Ce point fait opposition aux croyances générales qui définissent un document archivé comme un document vieux, rangé dans une vieille boîte au fond d'un placard.
- Le lieu de conservation n'empêche pas de définir un document comme étant une archive. Peu importe le lieu où il est conservé : dans un espace de travail, dans un local sécurisé proche de l'espace de travail ou encore chez un prestataire d'archivage externe. Le document créé est une archive.

- Le format du document, qu'il soit manuscrit ou imprimé, ne permet pas de qualifier spécifiquement un document d'archive.
- Il en va de même pour le support du document, qu'il soit sur du papier, présenté sous forme d'une photographie ou bien numérique.

Pour résumer, selon le code du patrimoine et son sens strict, tout document est une archive peu importe l'étape du cycle de vie de ce document.

A l'origine, cette définition comportait le terme « *support matériel* », qui se traduisait par le support papier.

Avec à l'évolution des technologies, il est aussi possible de conserver des données électroniques et donc de procéder à un archivage électronique. Cette nouveauté a entraîné une mise à jour de la définition de la notion d'archivage en 2016. Le terme « *support matériel* » a été retiré pour que cette définition comprenne aussi l'archivage électronique des données [10].

Par ailleurs, l'article L.211-2 du code du patrimoine précise que « *la conservation des archives est organisée dans l'intérêt public tant pour les besoins de la gestion et de la justification des droits des personnes physiques ou morales, publiques ou privées, que pour la documentation historique de la recherche* » [1].

Il est donc essentiel d'avoir des archives car elles servent dans certains cas de justificatif. Elles permettent de tracer les activités réalisées au cours du temps. L'intérêt de conserver des documents réside aussi dans l'aspect historique ou scientifique que l'on peut en tirer. Tout dépend du type de document dont il s'agit.

2.1.2. Les archives publiques versus les archives privées

Il est important de faire la différence entre deux types d'archives :

- **Les archives publiques**

Selon l'article L.211-4 du code du patrimoine, les archives publiques sont « *les documents qui procèdent de l'activité de l'État, des collectivités territoriales, des établissements publics et des autres personnes morales de droit public* » mais aussi « *les documents qui procèdent de la gestion d'un service public ou de l'exercice d'une mission de service public par des personnes de droit privé* » ^[1].

- **Les archives privées**

Selon l'article L.211-5 du code du patrimoine, les archives privées sont les documents qui ne rentrent pas dans le champ d'application des archives publiques mais qui appartiennent à la définition faite à l'article L.211-1 de ce même code ^[1].

Dans le cadre de cette thèse, nous ne parlerons que d'archives privées puisque qu'elles sont créées par un laboratoire pharmaceutique exploitant, c'est-à-dire une entreprise privée.

2.1.3. Le cycle de vie d'un document

Le code du patrimoine considère que l'archivage commence dès la création d'un document. Voyons quelles sont les étapes du cycle de vie d'un document.

Tout comme les médicaments, les documents sont eux aussi définis par un cycle de vie. Les différentes étapes ont, tout d'abord, été formulées dans un rapport d'un groupe de travail de la Commission Hoover sur l'organisation et le fonctionnement de l'administration fédérale des États-Unis en 1948.

Ces étapes ont été définies autour du concept suivant : « *la théorie des âges* » ^[11].

D'autres pays ont ensuite repris ce concept dans les années suivantes. En France, c'est Yves Pérotin qui a repris ce concept et formulé une théorie en trois étapes dans l'article « *L'administration et les « trois âges » des archives* » publié dans la revue *Seine et Paris* n°20 en 1961.

Ces trois âges sont les suivants :

- « **L'âge administratif** » correspondant aux archives courantes. Ce premier âge, ou première étape, commence le jour de la création du document. Il s'agit des documents qui sont régulièrement utilisés dans le cadre des activités associées et conservés dans les espaces de travail.
- « **L'âge du pré-archivage** » et des « **dépôts intermédiaires** » appelé aussi archives intermédiaires comprend les documents dont l'usage se raréfie au cours du temps mais qui doivent être conservés pour des besoins juridiques ou administratifs et ne peuvent faire l'objet d'une élimination. Le stockage de ces documents est réalisé, dans la mesure du possible, dans les locaux de l'entreprise ou bien dans une société d'archives si nécessaire.
- « **L'âge de l'archivage** » autrement défini comme étant des archives définitives pour lesquelles une importance y est accordée et qui seront conservées chez un archiviste sans limitation de durée de conservation.

Ces trois âges ont ensuite été intégrés dans le code du patrimoine en 2011 aux articles R.212-10 à 12 ^[1].

La figure ci-dessous présente chacun de ces trois âges en fonction de deux paramètres : l'utilité du document et le temps.

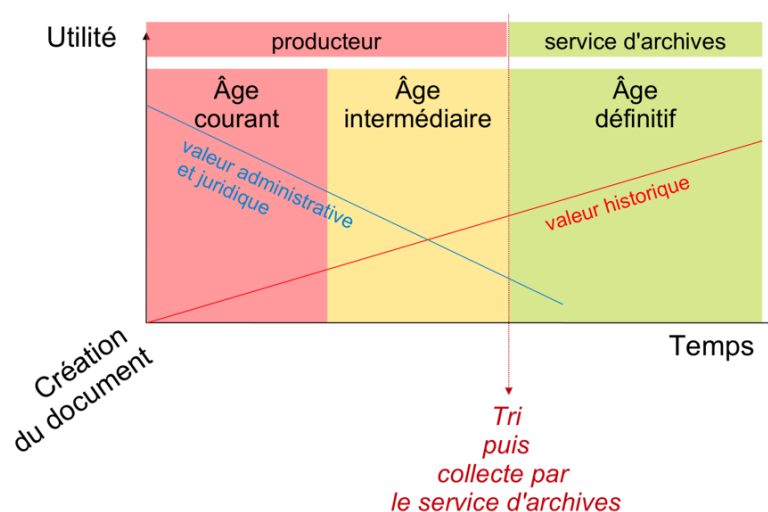


Figure 1 : La théorie des trois âges ^[12]

Chaque document a sa propre utilité de sa création à son archivage. Elle peut évoluer au cours du temps et selon l'étape de vie du document à laquelle il se trouve.

Au fil du temps, les détenteurs et responsables des documents changent. Comme mentionné sur la Figure 1, dans un premier temps, c'est le producteur du document qui en est le propriétaire dès sa création et jusqu'à ce que le document atteigne l'étape 3 d'archivage. Ensuite, lorsque le document est conservé chez un archiviste, c'est ce dernier qui devient responsable de la conservation du document jusqu'à sa destruction.

Lorsqu'un ensemble de documents est transféré physiquement de l'entreprise productrice de ces documents chez un archiviste, il est essentiel qu'un tri soit réalisé pour s'assurer que seuls les documents ayant toujours une valeur juridique ou administrative soient conservés. Il est à noter que ces valeurs juridiques et administratives ont tendance à diminuer avec le temps. Il est donc de la responsabilité des producteurs de documents de définir la date à laquelle ces documents n'auront plus de valeur significative. Le tri permet aussi de diminuer considérablement la quantité de papier conservé et de ne garder que l'essentiel.

Enfin, au cours du temps, un document prend de la valeur en terme historique. Prenons un exemple très concret : les accords signés entre plusieurs pays ou encore les traités de paix. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il s'agit, par exemple, des documents répertoriant les premières fabrications de médicament.

Ce cycle de vie concerne chaque document créé par une entreprise. S'assurer de la bonne conservation du document fait partie intégrante des activités du producteur de ce document. Le document doit être conservé au bon endroit selon son utilité. Il sera, alors, plus facile de le retrouver si une consultation est nécessaire. Pour cela, il est important que des traçabilités soient mises en place à chaque étape de la vie d'un document. Ceci peut être réalisé dans un fichier informatique de suivi par exemple.

Enfin, pour faire un bon archivage, plusieurs règles doivent être prises en considération :

- Avant d'archiver des documents, il est important de les trier et de ne conserver que les documents ayant une valeur particulière.
- L'archivage doit être effectué le plus régulièrement possible pour éviter d'archiver une trop grande quantité en une seule fois et augmenter la charge de travail de cette tâche.

- Il est préférable que l'archivage des documents soit réalisé par la personne propriétaire ou productrice de ceux-ci car c'est elle qui a la connaissance de leur contenu. Voici un exemple concret de l'importance de cet item : quitter une entreprise sans avoir archivé ni identifié le contenu des documents rend la tâche beaucoup plus difficile pour les personnes qui reprendront l'activité et peut potentiellement mettre en péril la continuité de l'activité.
- Concevoir et utiliser un tableau de suivi de l'archivage des documents permet de répertorier des informations comme le type de document, sa référence le cas échéant, l'emplacement du stockage des documents, la date à laquelle ils ont été archivés ainsi que la date à laquelle ils pourront être éliminés. En général, ces informations sont formulées en années pour garder une certaine flexibilité. Lors de l'archivage, les documents sont placés dans des boîtes d'archives. Il est important de mettre en place un système de numérotation pour retrouver rapidement un document.
- Enfin, au moment des étapes de « pré-archivage » et d'« archivage », des locaux qualifiés, accessibles et identifiés doivent être prévus pour y conserver les documents et boîtes d'archives.

Pour savoir quels documents doivent être conservés et pendant combien de temps, il faut s'intéresser aux exigences réglementaires auxquelles sont soumises les industries pharmaceutiques.

2.2. Réglementation et recommandations applicables à l'archivage de la documentation papier

Des articles et des principes opposables incombent aux industries pharmaceutiques en matière d'archivage de la documentation papier. Il s'agit notamment des textes suivants : Les Bonnes Pratiques (de Fabrication, de Distribution, de Laboratoire, etc...) et le CSP. On trouve aussi à certains alinéas des notions de durée de conservation des données.

Il est important de prendre en compte la constante évolution des textes de lois et donc l'évolution de la réglementation liée à l'archivage. Elle est régulièrement amenée à évoluer. Les textes ne doivent donc pas être considérés comme figés et définitifs mais bien comme un

ensemble mouvant. Les interprétations des différentes réglementations réalisées dans cette thèse seront donc effectuées à un instant T.

Pour aider les industries pharmaceutiques à les répertorier et les appliquer, le CNOP a publié un document intitulé « *Recommandations pour l'archivage de la documentation relative aux produits pharmaceutiques* ». Ce document sera présenté à la suite des textes opposables.

Enfin, une réflexion commune aux textes présentés sera faite à la fin de cette sous-partie. Pour chaque texte, les principes liés à l'archivage et les données sur les durées de conservation pouvant être exprimées dans ces textes sont présentés dans des annexes insérées à la fin de cette thèse.

Seules les activités en lien avec la responsabilité pharmaceutique exploitante et nécessitant de l'archivage seront abordées ci-dessous.

2.2.1. Les Bonnes Pratiques

a) Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF ^[6] mentionne la notion d'archivage à différents chapitres. L'ensemble des éléments présentés ci-dessous est disponible sous forme d'un tableau récapitulatif en annexe 1 *Tableau récapitulatif des exigences des BPF liées à l'archivage*. À ces informations sont listés les documents pour lesquels la notion d'archivage est évoqué mais sans information concernant la durée de conservation.

Le terme « *archivage* » apparaît dès le chapitre 2 « *Le personnel* » pour notifier que les responsables de production doivent exercer certaines tâches telles que « *l'archivage des dossiers* » de fabrication, alinéa 2.9.

Ensuite, le terme est utilisé dans la partie « *Création et contrôle de la documentation* », chapitre 4 « *Documentation* ». Il est noté que « *des contrôles appropriés doivent aussi être mis en place pour garantir l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage* » alinéa 4.1. Cette notion fait référence aux contrôles de l'environnement de conservation des enregistrements (comme par exemple : la température et l'humidité du local) mais aussi à la sécurisation des accès à ce type de local. En effet, il est important de s'assurer que les données, notamment sensibles telles que les notifications des AMM, soient entreposées dans

un local avec accès sécurisé, réservé aux collaborateurs habilités. Il en va de même pour les documents liés à l'activité de la pharmacovigilance et notamment les cas spontanés reçus par un laboratoire. Ce dernier a l'obligation de conserver ces documents dans un lieu sécurisé du fait des données patients que l'on peut trouver dans chacun des cas remontés.

De plus, une partie du chapitre 4 est entièrement dédié à l'archivage des documents et expose les éléments suivants :

« Chaque enregistrement doit être clairement défini au regard de l'opération de fabrication à laquelle il se rapporte et à sa localisation. Des contrôles sécurisés doivent être mis en place – et validés s'il y a lieu – afin de s'assurer de l'intégrité des enregistrements pendant toute leur durée d'archivage », alinéa 4.10. Cet alinéa fait référence aux mêmes éléments évoqués ci-dessus.

« Des exigences spécifiques s'appliquent aux dossiers de lots qui doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée – le délai le plus long s'appliquant », alinéa 4.11. Les dossiers de lots sont des documents considérés comme sensibles d'un point de vue de l'activité pharmaceutique exploitant puisqu'ils sont la preuve que les lots de médicaments fabriqués sont conformes aux exigences réglementaires et à l'AMM.

« Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur » alinéa 4.12.

La durée de conservation des documents doit donc être bien définie et cette responsabilité revient au PR.

Enfin, les BPF traitent de l'archivage dans l'annexe 11 « Systèmes informatisés », alinéa 17. Il est précisé que *« les données peuvent être archivées. L'accessibilité, la lisibilité et l'intégrité de ces données doivent être vérifiées. Si des modifications significatives du système doivent être faites (par exemple, un changement d'équipement informatique ou de logiciel), alors la capacité à récupérer les données archivées doit être garantie et testée »*. Cet alinéa fait donc

référence à l'archivage électronique des données. Depuis 2012, l'archivage électronique est régi par la norme ISO 14641-1 publiée en remplacement de la norme de l'AFNOR NF Z 42-013. L'évolution de la norme de l'Association Française de Normalisation (AFNOR) en norme appelé International Organization for Standardization (ISO) a permis de donner une portée internationale à la notion d'archivage électronique et de mettre à jour les exigences de la norme française. L'archivage électronique n'étant pas l'objet du projet, cette partie ne sera pas davantage explicitée.

b) Les Bonnes Pratiques de Distribution

Le guide des BPD ^[13] ne traite pas de l'archivage en tant que tel comme c'est le cas au chapitre 4 des BPF. En revanche, dans la plupart des chapitres, on retrouve les enregistrements à conserver. Ils sont présentés en annexe 2 *Tableau récapitulatif des exigences des BPD liées à l'archivage*.

Dans un premier temps, on retrouve une similitude avec les BPF concernant les documents devant être conservés par l'exploitant dans le chapitre 2 « *Personnel* » et le chapitre 3 « *Locaux et équipements* ». En revanche, il n'y a pas d'indication vis-à-vis de la période de conservation de ces documents.

Le chapitre 4 « *Documentation* » débute par un point important : toute la documentation produite doit être « *facilement disponible/accessible* » à l'alinéa 4.2. En ce qui concerne les archives, elles doivent donc être stockées dans des conditions et des locaux adéquats. À ce même alinéa, les BPD précisent que « *les documents doivent être conservés pendant la durée indiquée dans la législation nationale, mais pendant au moins cinq ans* ». C'est la seule information liée à une durée qui est précisée dans ces textes.

Les BPD sont donc assez proches des BPF mais le chapitre 4 des BPD offre plus d'information concernant les locaux de conservation des documents.

c) Les Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ont été élaborées par un groupe d'experts de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique en 1978 qui se sont basés sur des réglementations publiées en 1976 par la Food and Drug Administration (FDA). Ces textes ont ensuite été révisés et la dernière version en vigueur date de 1997 ^[14].

Les principes des BPL ont ensuite été transposés en droit européen par la Directive 2004/10/CE du 11 Février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de BPL et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (version codifiée) ^[15].

Les points clés liés à l'archivage sont présentés ci-dessous ^[16] :

Tout d'abord, il est clairement indiqué dès le début de la lecture, à l'alinéa 2.1 « *Bonnes pratiques de laboratoire* » que ces textes permettent de garantir la qualité des activités liées aux études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement. Cette garantie passe notamment par la bonne conservation des données recueillies et donc par un bon archivage. Ces éléments étant présentés dans la partie « *terminologie* », on comprend que les BPL se définissent comme un gage de qualité vis-à-vis des activités non cliniques.

Lorsqu'une étude est réalisée, les BPL mentionnent « *qu'une personne est désignée comme responsable de la gestion des archives* », alinéa 1.1.2.I. de la section II. Elle doit être désignée par la direction de l'installation de l'essai. En revanche, cet article ne fait pas mention de la manière dont cette gestion doit être effectuée.

En matière d'archivage, la responsabilité incombe aussi au directeur de l'étude. En effet, il doit « *veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude* », alinéa 1.2.2.i. de la section II.

Au sein des locaux dédiés à un essai non clinique, des salles d'archives doivent être prévues « *pour le stockage et la consultation en toute sécurité des plans d'étude, des données brutes, des rapports finals, des échantillons, des éléments d'essai et de référence et des spécimens. La*

conception technique et les conditions de l'archivage doivent protéger le contenu contre toute détérioration induite », alinéa 3.4 de la section II.

Le paragraphe ci-dessus exprime clairement la mise en place des éléments suivants :

- « *Le stockage et la consultation en toute sécurité* » des données se traduit par
 - La mise en place d'un accès sécurisé à la salle contenant les archives. Seules les personnes habilitées et ayant obtenu l'accès pourront consulter les documents. Il est à noter que l'alinéa 10.4 de la section II fait mention de cet élément. Par ailleurs, une traçabilité du matériel entrant et sortant de la salle d'archive doit être prévue.
 - L'agencement de la salle d'archive doit être réfléchi pour permettre d'accéder sans encombre au document choisi. Les espaces de circulation doivent être suffisants et dégagés et les espaces de stockage doivent permettre de trouver facilement le document recherché.
- La conception technique de la salle d'archives doit permettre la protection des documents stockés. Ceci veut dire que des alarmes incendies doivent être disposées en des points stratégiques et que les paramètres de température et d'humidité doivent être contrôlés pour éviter la détérioration des documents. De même, une protection contre les nuisibles (insectes et rongeurs) doit être mis en place.

Enfin, les BPL consacrent le point 10 de la section II de la première partie au « *Stockage et conservation des archives et des matériaux* ». Dans ce point, les différents éléments de l'étude qui doivent être conservés dans une salle d'archives y sont listés. Le plan de l'étude, les comptes rendus et les rapports y sont, par exemple, mentionnés. L'annexe 3 *Tableau récapitulatif des exigences des BPL concernant l'archivage* reprend les documents cités par les BPL comme étant à conserver. Par ailleurs, il est clairement indiqué que la durée de conservation de ces documents est établie par les autorités compétentes en la matière.

Des précisions sont apportées quant à la manière de conserver du matériel utilisé lors de l'étude. Il est nécessaire que chaque matériel soit correctement identifié et indexé pour faciliter le stockage et la consultation. En cas de destruction du matériel avec absence d'information sur la période de conservation, elle doit être justifiée par des documents.

Lorsque l'étude prend fin ou que le prestataire d'archivage cesse ses activités sans possibilité de transmettre son contenu à une autre société, les archives doivent alors être remises au donneur d'ordre de l'étude.

Ces bonnes pratiques apportent plus de précisions concernant les locaux d'archivage que les BPF. En effet, voici les points clés concernant la notion d'archivage :

- Une personne doit être désignée pour cette tâche en tant que responsable des archives,
- Le directeur de l'étude doit prévoir des locaux adaptés à la conservation des données et permettant de garantir leur sécurité,
- Les documents d'une étude à conserver sont mentionnés dans ces textes,
- La durée de conservation est établie par les autorités compétentes,
- Des informations sont apportées quant à la façon d'archiver les documents par l'utilisation de l'identification et de l'indexation des documents.

En revanche, aucune durée de conservation n'est mentionnée puisque cela incombe aux autorités compétentes.

d) Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV) ont été actualisées en février 2018 par l'ANSM dans le but d'intégrer les pratiques de l'activité de pharmacovigilance européenne aux spécificités nationales ^[17].

Ces bonnes pratiques détaillent les rôles des différents acteurs de la pharmacovigilance. Elles décrivent les rôles de l'ANSM, des professionnels de santé, des patients, du titulaire et de l'exploitant et des centres régionaux de pharmacovigilance. De plus, les BPPV présentent le fonctionnement d'une enquête nationale de pharmacovigilance ainsi que les bonnes pratiques de communication pour assurer la sécurité des patients lors de l'emploi des médicaments.

La conservation et l'archivage des données recueillies incombent aux professionnels de santé, au titulaire et à l'exploitant ainsi qu'aux centres régionaux de pharmacovigilance. Concernant l'exploitant, les BPPV énoncent les éléments suivants :

- « *Le dossier permanent du système de pharmacovigilance européen [...] inclut la description des modalités d'archivage des données relatives à la pharmacovigilance* », alinéa 4.12,
- Concernant les obligations d'enregistrement et de déclarations, l'exploitant « *conserve tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé. Toute information, y compris celle transmise par voie orale doit être consignée par écrit, datée et archivée* ». Par ailleurs, l'exploitant « *vérifie que la sécurité des moyens de conservation, d'archivage et de transmission des données, quel que soit le support, est assurée* », alinéa 4.13.

Ces deux points font référence à la mise en place d'une procédure claire et précise sur le processus d'archivage des données de pharmacovigilance. Par ailleurs, il convient donc d'avoir à disposition un local sécurisé qui respecte les normes de conservation, c'est-à-dire que les paramètres décrits dans les bonnes pratiques précédentes tels que la température et l'humidité sont mesurés et vérifiés régulièrement et selon une fréquence déterminée dans la procédure d'archivage.

Un paragraphe est dédié à l'archivage des données par l'exploitant aux alinéas 4.51 et 4.52. Il y fait mention des éléments suivants :

- L'exploitant doit en particulier conserver « *toutes les données de pharmacovigilance pendant toute la durée de validité de l'AMM et pendant au moins 10 ans après l'expiration de celle-ci conformément aux exigences de l'article 12 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012* ». Cette information est répertoriée à l'annexe 4 *Tableau récapitulatif des exigences des BPPV concernant l'archivage*.
- Par ailleurs, tous les processus permettant de tracer les données recueillies dans le domaine de la pharmacovigilance doit être conformes à l'alinéa 1 de l'article 12 cité ci-dessus ^[18].

Les BPPV exigent que les données de pharmacovigilance soient conservées par l'exploitant pendant au moins 10 ans après l'expiration de l'AMM concernée.

On retrouve aussi des informations concernant la durée de conservation des données dans le chapitre 5 sur le rôle des centres régionaux de pharmacovigilance. En effet, toute la documentation d'un cas signalé doit être conservée « *au moins vingt ans après clôture du dossier d'instruction du cas et prorogé en cas de recours* ».

Ce sont les deux seules informations sur la durée de conservation d'un document qui sont émises dans les BPPV. Il est à noter qu'il n'y a que dans les BPPV que l'on retrouve une notion de procédure décrivant les modalités d'archivage de la documentation liée aux activités de pharmacovigilance. Or c'est le point de base de l'activité d'archivage pour qu'elle puisse être encadrée et suivie par tous. Dans les autres textes, la mise en place d'une procédure n'est pas clairement définie mais elle est sous-entendue par les différentes exigences qui y sont mentionnées.

2.2.2. Le Code de la Santé Publique

Le CSP français ^[1] a été créé en 1953 puis refondu en l'an 2000. Il est composé de six parties. Chacune d'elles est composée de livres, de titres, de chapitres et d'articles. L'une de ces parties est plus particulièrement intéressante pour le sujet traité dans cette thèse. Il s'agit du Livre Ier « *Produits pharmaceutiques* » de la cinquième partie « *Produits de santé* » incluse dans la partie réglementaire. En effet, ce livre expose toutes les lois relatives aux activités exercées dans le cadre du cycle de vie d'un médicament à usage humain ainsi qu'aux médicaments vétérinaires et autres produits tels que les produits cosmétiques.

L'annexe 5 *Tableau récapitulatif des exigences du CSP concernant l'archivage* est présentée à la fin de ce travail et récapitule les articles qui concernent les obligations d'un exploitant vis-à-vis de l'archivage. Pour la plupart des thématiques, aucune durée de conservation n'est mentionnée dans le CSP. C'est le cas par exemple, des réclamations pharmaceutiques, des autorisations d'ouverture d'établissement ou encore des délégations de pouvoir.

En revanche, le CSP se positionne sur des durées de conservation de certains documents en ce qui concerne :

- Les rappels de lot,
- Les dossiers de lot,
- La vente en gros,
- La publicité,
- L'identité des pharmaciens responsables intérimaires,
- Le registre des opérations liées aux psychotropes.

C'est le texte applicable qui donne autant d'information sur la durée de conservation des documents pharmaceutiques.

Il est à noter que seuls les articles liés à l'activité exploitant pour les médicaments à usage humains ont été répertoriés dans l'annexe 5. Cette présentation exclut donc les activités effectuées sur les médicaments dérivés du sang, les préparations dangereuses, l'échantillonnage, les essais cliniques, les produits expérimentaux, les stupéfiants.

2.2.3. Les recommandations émises par le CNOP

Des « *Recommandations pour l'archivage de la documentation relative aux produits pharmaceutiques* » ont été rédigées par la section B de l'Ordre des Pharmaciens. Elles sont destinées aux PRs des établissements pharmaceutiques pour orienter l'organisation des archives ^[19].

La quantité d'information est telle qu'il est apparu important de rassembler l'ensemble des informations dans un seul et unique document. Cette compilation a donc été initiée par un groupe de travail de l'Ordre des Pharmaciens. La première version a été publiée le 8 avril 2008. Il est à noter qu'une seconde version est en cours de réalisation. En revanche, il n'a pas été possible d'y avoir accès au moment de la rédaction de cette thèse.

Le groupe de travail du Conseil de l'Ordre s'est focalisé sur 8 types de documents à archiver : autorisations et déclarations, locaux et matériels, organisation générale des activités, personnel, pharmacovigilance, produit, publicité, transactions.

Pour chacun des groupes, des références réglementaires ont été recherchées dans les directives et recommandations européennes et le CSP, à la fois pour les médicaments à usage humains et pour les médicaments vétérinaires. En revanche, les échantillothèques, les recherches sur embryon et sur les cellules ne sont pas traitées.

L'intérêt majeur de ces recommandations réside dans la partie 6 nommée « *Références* ». Cette partie reprend tous les textes opposables abordant le sujet de l'archivage et mentionnant des règles. Les textes nationaux sont cités : les Bonnes pratiques (de fabrication, de distribution, de laboratoire, cliniques, de pharmacovigilance) ainsi que le code rural et le CSP. De plus, des textes communautaires font référence à l'archivage : les directives 2001/83 et 2005/28 pour les médicaments à usage humain et la directive 2001/82 pour les médicaments à usage vétérinaire et l'ICH E6 guideline for Good Clinical Practice.

Pour orienter les PRs sur les types de documents à archiver, le groupe de travail de l'Ordre des Pharmaciens a regroupé sous forme d'un tableau les principaux documents devant être conservés par les établissements pharmaceutiques au regard des textes opposables. Ce tableau est présenté en annexe des recommandations.

Il est à noter que les durées mentionnées dans le tableau des recommandations ne sont données qu'à titre indicatif et sont issues des textes réglementaires. Ce sont des durées minimales qui, au regard de l'importance de la responsabilité du PR, ne peuvent pas suffire. En effet, ces recommandations datent de 2008. L'annexe des recommandations permet donc d'avoir une liste plutôt non exhaustive des documents à conserver. En attendant la nouvelle version, ce document peut être utilisé comme une aide dans la mise en place d'un processus d'archivage robuste.

2.2.4. Réflexion autour des textes

Pour l'ensemble des textes réglementaires, on constate que très peu de documents sont associés à une durée de conservation. Néanmoins, c'est le CSP qui donne le plus d'informations quant à une durée d'archivage.

Lorsque la durée de conservation des documents n'est pas mentionnée dans les textes applicables, c'est au PR qu'il revient de déterminer cette durée. Étant donné l'importance de ces documents (comme par exemple les réclamations pharmaceutiques ou les attestations de

destruction de médicaments), on est amené à penser qu'ils seront conservés durant une longue période pour garantir la sécurité de l'entreprise. Néanmoins, d'autres éléments peuvent être pris en compte : les prescriptions pénales, civiles et le code du commerce. En effet, lorsqu'aucune indication n'est donnée en termes de durée de conservation, le groupe de travail de l'Ordre recommande au PR de raisonner en fonction « *des délais de prescription applicables en matière de responsabilité* ».

De par les obligations du PR, deux objectifs en découlent en matière d'archivage :

- **L'obligation réglementaire** qui est définie par l'entreprise mais aussi décrite dans les textes de lois,
- **La prévention de tout risque lié à des pertes de données** qui peut avoir des conséquences majeures pour une entreprise. Il doit en particulier être pris en compte la protection de l'entreprise en cas de litige avec une autre entreprise ou un collaborateur ancien ou actuel de l'entreprise.

Dans le cas d'un établissement pharmaceutique exploitant des produits de la santé humaine, ces deux objectifs sont particulièrement importants. Les risques de contentieux représentent un enjeu, c'est pourquoi les établissements pharmaceutiques ont l'obligation d'être en mesure de conserver les données relatives à leur activité. Ils doivent également, dans un but de protection de l'entreprise et de transparence, être en mesure de protéger leur activité au mieux en conservant un maximum d'informations.

Ceci a donc entraîné une augmentation de la quantité des archives au fil du temps.

Des règles bien définies doivent être mises en place dans des procédures claires pour pouvoir gérer au mieux le flux de documents papiers. Pour cela, le processus d'archivage doit à la fois être simple, pour que chaque collaborateur puisse contribuer à la conservation des données mais aussi efficace pour que toute donnée archivée puisse être facilement retrouvée. Les règles sont propres à chaque établissement mais doivent tout de même suivre les directives réglementaires imposées par les autorités de santé.

Il est à noter que l'évolution des techniques de conservation tend à s'orienter vers un archivage électronique et donc à diminuer la quantité de papiers produite. Néanmoins, certains documents doivent être conservés au format papier car ils contiennent entre autres des signatures prouvant l'originalité du document. Cette quantité de papier peut donc diminuer mais pas en totalité.

La conservation des documents doit aussi considérer deux variables importantes : le type de support et la qualité de conservation. Le type de support fait référence au support papier ou électronique et la qualité de conservation fait référence aux aspects physico-chimiques de cette conservation. On citera notamment la dégradation du papier au cours du temps (jaunissement, perte de souplesse, encre effacée) due aux conditions environnementales (humidité, température, lumière, poussières etc..) qui ne sont pas toujours propices à la bonne conservation.

Suite à ces considérations, nous comprenons qu'il est primordial d'adopter une démarche de sélection de données à archiver. En effet, on ne peut pas tout archiver ni tout jeter. Dans la plupart des cas, les locaux à disposition des établissements pharmaceutiques ne permettent pas d'accueillir l'ensemble des données produites. La réflexion doit donc être réalisée en fonction de l'importance de la donnée. Le PR s'appuiera sur les textes réglementaires qui sont d'une bonne aide car ils indiquent quel type de document est à conserver au minimum. Reste la question de la durée comme exposé ci-dessus.

Pour répondre à l'exigence d'archivage des données, les industries pharmaceutiques mettent en place des procédures décrivant le processus d'archivage qui doit être suivi par chaque employé souhaitant conserver ses documents. Généralement, on y retrouve les types de documents à conservation et leur durée de conservation ainsi que le processus détaillé de l'archivage.

Un outil d'actualité et très utile peut aussi être utilisé pour déterminer quels documents doivent être archivés. Il s'agit de l'analyse de risque qui est présentée dans la partie suivante puis appliquée dans la dernière partie de cette thèse.

Une dernière problématique peut se poser concernant l'archivage de la documentation papier : l'espace disponible dans les locaux de l'établissement pharmaceutique. En effet, plus une entreprise exploite des médicaments plus la quantité de papier augmente. Il en va de même pour la taille de l'entreprise. Une solution est présente sur le marché des entreprises et permet de conserver les documents papiers en toute sécurité, il s'agit de l'archivage externe géré par un prestataire certifié. Ce point va être présenté dans le paragraphe suivant.

2.3. Utilisation d'un prestataire d'archivage externe

L'externalisation des archives papiers est devenue incontournable. En effet, dans la plupart des cas, les locaux des entreprises ne sont pas adaptés à cette activité ; de plus, la quantité de documents papiers créés est souvent très volumineuse.

C'est pourquoi il est fait, la plupart du temps, appel à des sociétés d'archivage à qui cette prestation est confiée.

2.3.1. Requis

La mise en place d'une prestation de ce type nécessite un certain nombre de prérequis garantissant la sécurité des documents conservés dans les normes requises par la réglementation.

En effet, le recours à un prestataire ne dégage pas le donneur d'ordre de sa responsabilité au regard des documents conservés.

C'est pourquoi le prestataire doit être choisi via un appel d'offres, au regard de critères qualité, et un contrat doit être rédigé ainsi qu'un cahier des charges décrivant toutes les modalités pratiques de la prestation. Par ailleurs, la prestation d'archivage doit pouvoir être auditée par le donneur d'ordre et ce régulièrement pour s'assurer du respect des exigences et de la conformité au cahier des charges.

2.3.2. Avantages – Limites de l'utilisation d'un prestataire d'archivage externe

Voici une liste non exhaustive des avantages et des limites qui me semblent être les plus importants au vu de mon expérience en tant que chef de projet archivage au sein de la filiale française d'une grande entreprise pharmaceutique exploitante américaine ^[21].

a) Les avantages

- **Libérer les salariés de cette tâche** : la prise en charge de l'archivage par d'autres sociétés spécialisées permet aux salariés de se recentrer sur leurs activités quotidiennes. Le manque de temps et de ressources pour effectuer cette tâche est aussi un point fort pour contracter avec un archiviste.
- **Un gain d'espace** : le premier avantage d'externaliser ces archives est le gain de place qui est fait au sein de l'entreprise. En effet, lorsque les locaux dédiés à la conservation des archives sont pleins, les employés devant effectuer de l'archivage se retrouvent parfois à conserver les boîtes d'archives dans leurs espaces de travail, ce qui n'est pas conforme au processus d'archivage des documents.
- **Des conditions de conservations maîtrisées** : les locaux utilisés par les prestataires d'archivage externe permettent de conserver les documents dans des conditions pérennes. En effet, les paramètres de température et d'humidité sont mesurés, les paramètres environnementaux tels que les inondations et les incendies ont été évalués et sont maîtrisés. Ils sont aussi conçus pour protéger les archives contre la poussière, les nuisibles tels que les souris.
- **Limitation des dépenses internes** : en effet, lorsqu'une entreprise loue des locaux pour ses activités, elle doit prendre en compte l'espace pour le stockage de ses archives. Le fait d'externaliser permet de réduire les surfaces à louer et donc les coûts.
- **Sécurisation des documents et confidentialité assurée** : un autre avantage de contracter avec une société spécialisée dans l'archivage est la sécurisation des données. En effet, les conditions de stockage des documents à conserver peuvent être mieux contrôlés dans des locaux entièrement dédiés à cette activité qu'au sein même de l'entreprise. Seuls les employés de la société ont accès aux locaux. Par ailleurs, le risque de perte diminue considérablement.

- **Accessibilité des documents** : externaliser ses archives offre un dernier avantage, celui de pouvoir consulter un document à tout moment. En effet, l'organisation mise en place par les sociétés d'archives permet de retrouver un document conservé dans leurs locaux sans grande difficulté grâce à des fichiers de gestion par exemple.

b) Les limites

- **Les archives ne sont plus stockées sur le site de l'entreprise.** Il est donc important de prendre en compte un certain délai avant que le document ne soit remis à l'entreprise.
- **Les coûts** notamment ceux pour la consultation des documents transférés chez l'archiviste. Par ailleurs, les demandes urgentes de consultation d'un document, par exemple dans le cas d'une inspection ou d'un audit, ont, elles aussi, un coût.

2.3.3. Conclusion

L'externalisation des données procure donc plusieurs avantages contre peu d'inconvénients. Il est donc utile de se pencher sur la question d'un prestataire d'archivage externe quand la disponibilité des locaux d'une entreprise s'amenuise.

Après avoir présenté les rôles d'un exploitant pharmaceutique et les requis en matière d'archivage, nous allons nous intéresser à la gestion des risques en tant que deuxième partie du sujet de cette thèse. Dans un premier temps, la gestion des risques sera présentée de manière générale puis nous verrons quels sont les textes qui s'appliquent à l'industrie pharmaceutique.

Partie 2 : La gestion des risques

1. Définitions

Le risque fait partie intégrante de notre monde, que ce soit dans la vie de chaque personne ou au sein de l'environnement du travail. Aujourd'hui, il est important de savoir gérer les risques qui nous entourent pour diverses raisons. Dans le cadre pharmaceutique, les industriels ont de nombreuses interfaces ou différentes parties prenantes comme les patients, les médecins ainsi que les autorités compétentes en ce qui concerne les risques qui pourraient survenir tout au long du cycle de vie des médicaments. Pour faire valoir la qualité des produits fournis, il est essentiel de savoir maîtriser les risques environnants et de le prouver.

Avant de s'intéresser à la gestion des risques, il est important de rappeler quelques définitions comme celles du risque et du danger qui sont des notions proches mais différentes de par certaines subtilités.

1.1. Qu'est-ce que le risque ?

De multiples définitions sont associées au risque. Elles ne peuvent donc pas toutes être présentées dans cette thèse. Pour cela, seuls deux types de définitions sont abordés. Il s'agit dans un premier temps, d'une définition générale émanant du dictionnaire Larousse, ce qui nous permet d'avoir une vision large du risque puis d'une définition plus spécifique liée à la santé et la sécurité au travail qui peut être valable dans l'industrie pharmaceutique.

1. Selon le dictionnaire, le « *risque* » se définit de plusieurs manières en fonction de la situation, en voici quelques exemples :

- « *Possibilité, probabilité d'un fait, d'un événement considéré comme un mal ou un dommage* »
- « *Danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé* »
- « *Fait de s'engager dans une action qui pourrait apporter un avantage, mais qui comporte l'éventualité d'un danger* » ^[21].

2. Si on se focalise sur la thématique de la santé et de la sécurité au travail, le « *risque* » est décrit de la façon suivante :

« Un **risque** est la probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger. Cette notion peut également s'appliquer à des situations où il y a perte de biens ou d'équipement ou des effets nocifs pour l'environnement » ^[22].

En fonction du domaine dans lequel on se trouve, différents types de risques peuvent émerger. Par exemple, dans le domaine de la santé et de la sécurité au travail ^[23], il existe 6 types de risques classés de la façon suivante :

- Risques mécaniques,
- Risques physiques,
- Risques chimiques,
- Risques biologiques,
- Risques radiologiques,
- Risques psychologiques.

Ces risques ont été identifiés comme les principaux risques professionnels pouvant se produire dans une entreprise.

Lorsqu'on ne prend en compte que l'aspect entrepreneurial, d'autres risques sont alors mis en avant comme par exemple le risque de réputation, le risque financier ou encore le risque juridique.

Dans le domaine pharmaceutique, une définition du risque a été établie et est largement utilisée dans ce domaine. On la retrouve notamment dans le Guide 51 de la norme ISO : le risque est défini comme « *la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité* » ^[24].

Si l'on revient aux définitions présentées en début de cette partie, on peut clairement identifier le lien avec le terme « *danger* ». Dans la première définition, le risque est défini comme un danger et dans la seconde, le risque est lié au danger et apparaît quand ce dernier s'exprime. Alors comment situer le danger par rapport au risque ? Et quel est le sens du terme « *danger* » ?

1.2. Qu'est-ce qu'un danger ?

De la même manière que pour le risque, deux types de définitions sont exposées ci-dessous pour présenter le terme « *danger* » :

1. Classiquement, le « *danger* » est défini dans le dictionnaire comme « *ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose* » ^[21].
2. Dans le cadre de la santé et de la sécurité au travail, le danger se définit comme suit :

*« Un danger est toute source potentielle de **dommage** de préjudice ou d'effet nocif à l'égard d'une chose ou d'une personne [...] »*

Fondamentalement, le danger peut entraîner un préjudice ou des effets nocifs pour les personnes (p. ex. des effets sur la santé), pour les organisations (p. ex. pertes de biens ou d'équipement) ou pour l'environnement » ^[22].

Dans la première définition du danger, on retrouve à nouveau l'association avec le terme « *risque* », ils sont décrits comme étant synonymes.

Dans la seconde définition, on comprend que selon une certaine probabilité, le danger sera la cause de dommages négatifs, voire « *nocifs* » sur une personne ou un objet ou une organisation. Le danger est le point de départ, la « *source* » des différents préjudices qui pourraient survenir.

Si l'on se tourne vers le domaine pharmaceutique, le Guide 51 des normes ISO ^[24] définit :

- Le danger comme une « *source potentielle de **dommage*** »
- Le dommage comme une « *blessure physique ou atteinte à la santé des personnes, ou atteinte aux biens ou à l'environnement* »

Dans ces définitions, le lien avec la notion de « *risque* » n'est pas clairement établi mais c'est la notion de potentialité qui y fait référence de façon indirecte.

1.3. Réflexion autour de ces définitions

Le dictionnaire Larousse propose des définitions simples et claires ; le « *danger* » est défini comme un « *risque* » et le « *risque* » comme un « *danger* ».

En revanche, les définitions liées au domaine de la santé et de la sécurité au travail et le Guide 51 des normes ISO nous montrent que les termes « *risque* » et « *danger* » sont associés et vont de pair. L'un ne va pas sans l'autre mais ces termes ne sont pas synonymes. Sans danger, il n'y a pas de risque et inversement. On en conclue donc que le risque est un effet lié au danger, source potentielle d'un dommage.

D'après ces définitions, on comprend que pour parler de « *danger* » il est important de prendre en compte plusieurs éléments :

- La personne ou l'objet,
- L'environnement dans lequel le danger apparaît.

Grâce à ces informations, il sera plus facile de définir la situation dangereuse et l'événement déclencheur qui pourraient survenir et provoquer des risques et des dommages.

Par ailleurs, le Guide 51 des normes ISO mentionne le terme de « *probabilité* » d'apparition d'un dommage pour définir le risque. La notion de probabilité renvoie à l'incertitude des effets pouvant être causés par le risque. C'est ainsi que le risque est présenté dans le Guide 73 des normes ISO : « *effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs* »^[25].

Pour résumer, le risque apparaîtra selon une certaine probabilité quand le danger sera exposé selon une situation spécifique et dans un environnement défini. Les risques entraîneront alors des conséquences plus ou moins importantes. Ceci se traduit schématiquement selon la figure 2 suivante.

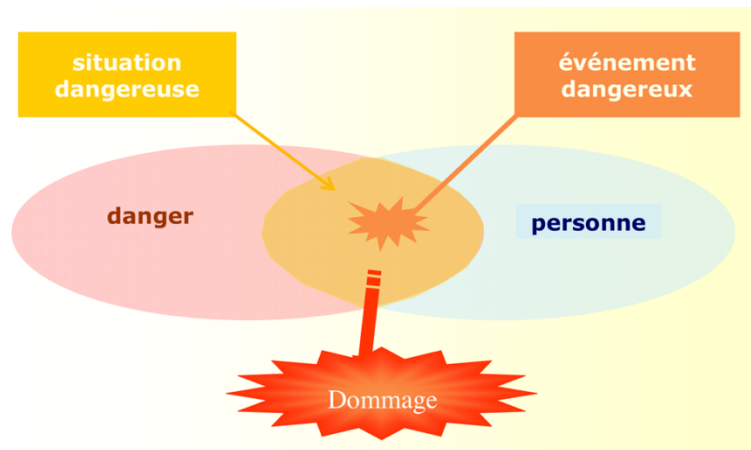


Figure 2 : Processus d'apparition du dommage ^[26]

De nos jours, la prise en compte des risques et des dangers dans les entreprises est primordiale. Ceci découle du « client » et de ses attentes de plus en plus exigeantes. En effet, l'entreprise qui propose un service se doit de fournir des éléments de qualité pour conserver la confiance et la satisfaction des clients. Dans le domaine pharmaceutique, la première préoccupation est la sécurité des patients. Pour cela, il faut prendre en compte les risques liés au médicament et à son environnement et savoir les gérer pour continuer d'assurer l'efficacité et la qualité du produit fourni ainsi que la sécurité du patient.

On peut alors se questionner sur ce qu'est la gestion des risques.

1.4. Qu'est-ce que la gestion des risques ?

La gestion des risques se définit d'une manière générale de la façon suivante :

« Ensemble des activités qui consistent à recenser les risques auxquels l'entité est exposée, puis à définir et à mettre en place les mesures préventives appropriées en vue de supprimer ou d'atténuer les conséquences d'un risque couru » ^[27].

Cette démarche s'applique dans de nombreux domaines. Il convient toutefois de l'adapter à chaque situation. Par exemple :

- Dans le domaine de la finance et de l'économie, la démarche d'analyse du risque dans l'entreprise *« passe par son identification, la détermination des contrôles existants, du risque résiduel, son évaluation et enfin le choix d'une stratégie de couverture » ^[28].*

- Dans le cas de la santé, la gestion du risque se définit comme une démarche qui « *a pour but d'assurer la sécurité du patient et des soins qui sont délivrés et en particulier de diminuer le risque de survenue d'événements indésirables pour le patient et la gravité de leurs conséquences* » ^[29].

Selon les BPF, la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique est : « *Un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective* » ^[6].

La maîtrise des risques consiste donc en l'identification des risques potentiels pouvant survenir à un moment donné. Puis, grâce à l'utilisation d'outils adaptés, le niveau de ces risques sera déterminé. Des mesures pourront ensuite être prises pour les diminuer et atténuer leurs conséquences.

Le concept de gestion des risques ne s'arrête pas aux éléments énoncés ci-dessus. Il comprend aussi l'étape de surveillance, aussi appelée « étape de revue des risques », pour s'assurer que les risques sont toujours maîtrisés dans le temps.

La gestion des risques est formalisée dans plusieurs textes opposables et non opposables dont certains vont être présentés dans la partie suivante.

2. Les textes applicables à la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

Actuellement, il existe de plus en plus de textes visant à proposer une manière de gérer les risques dans les entreprises. Prouver que les risques sont maîtrisés est un gage de qualité et de prise en compte de tous les événements pouvant survenir au cours d'une activité ou d'un projet.

Il est à noter que les textes réglementaires ne sont pas les seules sources d'informations, ni les seuls outils d'aide à la connaissance des risques. Il est aussi important de prendre en compte l'expérience des équipes concernées par les risques identifiés. En effet, ils sont experts dans leur activité et sont les plus à même de déterminer quel risque peut survenir, à quel moment et dans quelles conditions.

Nous traitons ici du cadre de l'industrie pharmaceutique, les textes qui sont donc retenus pour cette thèse sont les suivants : les BPF et le référentiel de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Dans un premier temps, il convient d'aborder la gestion des risques à travers les BPF puisque c'est le référentiel opposable pour les industries pharmaceutiques en France. Ensuite, le référentiel ICH sera présenté ainsi que le processus général permettant d'adopter une nouvelle ligne directrice (LD).

Le référentiel ICH est un texte non opposable international dans le domaine pharmaceutique, c'est-à-dire qu'il n'est pas obligatoire de l'appliquer. En revanche, il fournit des informations précises et des aides utiles à la bonne gestion des processus permettant la mise sur le marché d'un médicament. La gestion des risques étant le sujet de cette thèse, c'est l'ICH Q9 « *Gestion des risques qualité* » qui est présentée dans cette partie. En effet, c'est sur la base des principes énoncés dans cette LD que sera développée la troisième grande partie de cette thèse.

2.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF mentionnent la notion de risque dès l'introduction de la partie I « *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain* ». Il y est notamment indiqué que le certificat d'autorisation de fabrication doit garantir que toutes les industries fabriquant des médicaments destinés à la vente sur le marché européen mettent bien en œuvre les principes de gestion du risque qualité^[6].

La gestion des risques est ensuite approfondie dans le chapitre 1 intitulé « *Système qualité pharmaceutique* ». Il est indiqué que « *la personne qualifiée de l'établissement de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante* »^[6]. Il est donc indispensable de mettre en œuvre un système qualité qui prenne en compte les principes des BPF et ceux de la gestion des risques. On notera par ailleurs, que

c'est à la personne qualifiée que revient cette responsabilité. Autrement dit, en France, c'est au PR de s'assurer que les risques sont maîtrisés.

Les objectifs de la gestion du risque qualité sont présentés au point 1.13 de ce premier chapitre comme ceci :

- « *L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement lié à la protection du patient ;*
- *Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré »* ^[6].

Par ailleurs, les BPF renvoient à l'ICH Q9 « *Gestion du risque qualité* » pour approfondir cette notion et illustrer ce concept par une présentation d'exemple de processus et d'application de celui-ci.

La gestion du risque est aussi mentionnée à plusieurs reprises dans la partie I des BPF. En voici quelques exemples ^[6] :

- **Chapitre 2 - Personnel** : il doit être qualifié pour exécuter les tâches d'un processus mais il doit aussi être formé sur les risques potentiels pour pouvoir les identifier et qu'un plan correctif et préventif soit mis en place.
- **Chapitre 3 – Locaux et matériel** : les locaux doivent être configurés de manière à diminuer les risques d'erreurs et potentiels risques de contamination des produits et des matières.
- **Chapitre 5 – Production** et **Chapitre 6 – Contrôle de la qualité** : dans ces deux chapitres, il est question de gérer les potentiels risques de contamination croisée entre les produits.
- **Chapitre 7 – Activités externalisées** : les sous-traitants sont aussi soumis aux BPF et doivent être en mesure de gérer les risques à toutes les étapes d'un procédé de fabrication.

- **Chapitre 8 – Réclamations, défauts qualité et rappel de médicaments** : lors de l’investigation et de l’évaluation des défauts qualité, l’application des outils de gestion des risques permettra de les identifier et de corriger le processus pour minimiser leur apparition. Il en va de même lors des rappels de médicaments.

Le risque est donc mentionné dans tous les chapitres des BPF ce qui montre bien que le système de gestion des risques est totalement imbriqué dans le système de management d’une entreprise que composent les principes des chapitre 1 à 9 de la Partie I.

Pour qu’un établissement pharmaceutique fonctionne dans les meilleures conditions et fabrique des médicaments tout en garantissant leur qualité, leur efficacité et leur sécurité ainsi que celles des patients, il est nécessaire d’associer la probabilité d’apparition d’un risque à tout processus mis en œuvre ou qui le sera prochainement. Cette notion est abordée dans la partie suivante.

Les BPF sont largement utilisées en France mais il est à noter que la plupart des référentiels du médicament sont européens voire internationaux, ce référentiel BPF ne suffit donc pas. Nous allons, dès à présent, aborder le référentiel international dans lequel la gestion des risques est plus amplement détaillée.

2.2. Le référentiel de l’ICH

2.2.1. Qu’est-ce que l’ICH ?

L’ICH, dénommée *International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, est un conseil qui a vu le jour en avril 1990 à Bruxelles lors d’une réunion entre trois grandes régions du monde : l’Europe, le Japon et les États-Unis ^[30].

a) Création de l’ICH

La création de ce conseil provient de la mise en exergue de plusieurs points importants ^[30] :

- 1) Le constat de **l’importance d’évaluer les médicaments en amont de leur commercialisation**. Ceci s’explique par l’apparition d’évènements graves qui se sont produit en Europe comme par exemple le scandale du thalidomide sur les nouveau-nés dans les années 1960 provoquant leur mort ou l’apparition de malformations.

- Ce type de scandale a entraîné le renforcement des réglementations en matière de sécurité, efficacité et qualité des produits commercialisés.

2) **Le fonctionnement unilatéral des pays.** En effet, chaque pays fonctionnait à sa manière, publiant ses propres procédures et ayant ses propres exigences techniques. Ceci a entraîné une élévation des coûts à chaque étape de la vie d'un médicament (de la phase de recherche et développement à la phase de commercialisation) mais aussi sur les soins de santé et l'attente des patients car il était nécessaire de dupliquer les activités pour porter la commercialisation d'un produit à l'échelle mondiale. Les délais de mise à disposition des produits sont donc directement impactés et le patient aussi, car il ne peut recevoir son traitement.

Une harmonisation entre les pays et les régions tant sur le plan des pratiques des étapes du cycle de vie d'un produit que celui des exigences réglementaires est donc devenue la priorité des industries pharmaceutiques et des autorités dans le but d'améliorer l'accès aux soins et de diminuer les coûts. L'harmonisation des exigences réglementaires a débuté dans les années 1980 en Europe puis les discussions se sont étendues entre le Japon, les États-Unis et l'Europe.

b) Les objectifs de l'ICH

L'ICH réunit à la fois les autorités réglementaires et les représentants des industries pharmaceutiques. Lors de ces rencontres, les aspects techniques et scientifiques des médicaments qui seront mis sur le marché sont le centre des discussions et certains font l'objet de consensus.

Le but principal étant d'harmoniser les pratiques pharmaceutiques au niveau mondial pour renforcer les trois piliers définissant un médicament et assurant sa mise sur le marché : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Les missions de l'ICH se sont diversifiées en 2015 lorsqu'il a obtenu le statut d'association internationale à but non lucratif, de droit suisse. Elles concernent entre autres les points suivants ^[30] :

- Les évolutions constantes et en particulier ces dernières années en matière de progrès thérapeutiques, d'amélioration des techniques de production mais aussi dans le

domaine de la recherche et du développement sont, depuis lors, prises en compte lors des discussions des groupes de travail,

- Envisager une harmonisation c'est aussi proposer des recommandations visant à apporter des informations complémentaires quant à l'interprétation et l'application des lignes directrices,
- La protection de la santé publique est devenue essentielle car c'est par ce biais que le patient sera à son tour protégé et ceci au niveau international.

c) Les lignes directrices de l'ICH

Tout d'abord, la première réunion du comité directeur de l'ICH a eu pour principal objectif de créer trois thématiques d'harmonisation des exigences réglementaires ^[30] :

- **La Sécurité** : cette thématique a pour objectif d'identifier les effets toxiques potentiels que les médicaments peuvent provoquer chez un patient. Il s'agit entre autres de la génotoxicité, de la cancérogénicité et de la reprotoxicité.
- **L'Efficacité** : il est question, dans cette rubrique, de travailler à un meilleur ciblage des médicaments en s'intéressant aux essais cliniques et à leurs processus ainsi qu'aux nouveaux médicaments issus des biotechnologies, de la pharmacogénétique ou encore de la génomique.
- **La Qualité** : ce troisième sujet traite de la qualité des processus pharmaceutiques. Ceci passe par l'étude de la stabilité des produits, l'identification des impuretés et comprend aussi la gestion des risques pouvant survenir à toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament.

Une quatrième catégorie a ensuite été créée traitant :

- **Des sujets multidisciplinaires** : cela concerne par exemple le dossier d'enregistrement électronique aussi dénommé electronic Common Technical Document (eCTD) ou encore les impuretés génotoxiques. Ces sujets, de par leur complexité, ne s'intègrent pas à une seule des trois thématiques présentées ci-dessus. Ils font donc l'objet d'une quatrième thématique plus large.

Pour publier une ligne directrice, l'ICH a mis en place un processus de validation constitué de plusieurs étapes.

2.2.2. Processus de validation d'une ligne directrice ICH

Le processus de validation et d'harmonisation d'une nouvelle LD requiert le passage par cinq étapes décrites succinctement à la figure 3.



Figure 3 : Procédure formelle de validation d'une nouvelle ligne directrice [30]

Avant de procéder à ces étapes de validation, un business plan et un document technique présentant les objectifs et les informations générales de la nouvelle LD doivent dans un premier temps être présentés au cours d'une réunion de l'ICH. L'approbation de ces documents permettra la constitution d'un groupe de travail d'experts qui a pour missions d'élaborer les LD et de les présenter à chaque étape du processus de validation.

1. Établissement d'un consensus sur le document technique

L'objectif de cette étape est d'établir un consensus sur les aspects techniques de la future LD. Ces aspects sont présentés dans le document technique. Il doit dans un premier temps être approuvé par le comité de l'ICH puis au sein du groupe de travail. À la suite de cela, le consensus sera présenté à l'assemblée pour adoption.

2. a. Confirmation du consensus dans le document technique

Cette étape est validée lorsque l'Assemblée approuve le consensus scientifique présenté par le groupe de travail.

2. b. Adoption d'une ébauche de la ligne directrice par la partie réglementaire de l'ICH

Sur la base du document technique, les membres de la partie réglementaire de l'ICH pourront prendre les mesures adéquates à l'élaboration du projet de la ligne directrice.

Pour passer à l'étape suivante, les membres du réglementaire doivent approuver ce projet.

3. Consultation réglementaire et discussion

Cette troisième étape se compose de trois phases distinctes :

- Phase 1 : c'est la phase de **consultation réglementaire au sein des différentes régions** de l'ICH. Les autorités et les industries pharmaceutiques peuvent commenter les ébauches du document.
- Phase 2 : le groupe de travail entame des **discussions sur les commentaires** reçus des différentes régions. Les experts du groupe de travail ont pour objectif de parvenir à un consensus sur « le projet de directives des experts » qui est une révision du document présenté en phase 2b.
- Phase 3 : c'est la phase de **finalisation de la consultation réglementaire et des discussions**. Lorsque le consensus est approuvé par le groupe de travail, le projet de la LD est signé par les experts de la partie réglementaire de l'ICH. Ce projet est alors soumis à l'Assemblée pour son adoption à l'étape suivante.

4. Adoption d'une ligne directrice harmonisée

Pour obtenir l'adoption du document en tant que LD harmonisée, il est important que le consensus présenté à l'Assemblée soit suffisant sur le plan réglementaire.

5. Implémentation de la ligne directrice

Une fois la LD approuvée, elle doit être implémentée au niveau réglementaire.

2.2.3. Les autres activités d'harmonisation

L'harmonisation des LD ne s'arrête pas à la création de celles-ci. En effet, il est probable que la création d'une LD entraîne la suppression d'une ou plusieurs autres LD dans le cas par exemple de regroupement d'informations sous la même LD.

Par ailleurs, selon le contexte réglementaire et technique et les évolutions dans ces domaines, les LD peuvent être mises à jour. À ce titre, le processus de révision d'une LD est quasiment identique à celui de la création à l'exception de la dernière étape (l'étape 5) qui consiste à implémenter les nouveautés dans la LD déjà existante ^[30].

Enfin, lorsqu'il est jugé nécessaire d'apporter des informations complémentaires à une LD existante pour améliorer sa compréhension et son interprétation, des documents Questions et Réponses sont alors créés par le groupe de travail ^[30].

En résumé, les activités de l'ICH sont donc multiples et ont pour but de créer une harmonisation des pratiques tout en apportant les informations adéquates à la bonne compréhension des points clés transmis dans les LD.

La principale difficulté réside dans la compréhension de chacune de ces LD. En effet, les aspects développés sont très techniques et nécessitent d'avoir les connaissances liées au domaine ainsi qu'une expérience en la matière. Cette dernière qualité permet potentiellement de mieux comprendre et d'appliquer ces LD avec plus de facilité.

Après avoir abordé d'une manière globale ce qu'est l'ICH et quel est le processus d'approbation d'une LD, nous allons nous intéresser plus particulièrement à une LD : l'ICH Q9 « *Gestion des risques qualité* ».

2.3. ICH Q9 « Gestion des risques Qualité »

2.3.1. Présentation du texte

De manière générale, la gestion des risques s'applique à tous les domaines d'activités, que ce soit en santé, dans les assurances ou encore dans la finance.

L'ICH Q9 nommé « *Quality Risk Management* » ou encore « *Gestion du Risque Qualité* » est un texte non opposable, international, élaboré par un groupe d'experts de l'ICH et adopté le 9 novembre 2005 par le comité directeur au cours de l'étape 4.

Cette ligne directrice, anciennement LD20 au sein des BPF, a ensuite été intégrée dans la partie III des BPF « *Documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication* ». Elle fournit une approche systématique pour évaluer la gestion du risque qualité. De plus, elle présente des principes, un processus général et quelques exemples d'outils et de méthodes utilisables pour gérer les risques qualité.

L'objectif est d'adopter une démarche scientifique et raisonnée dans la mise en place d'un processus pour faire en sorte de maîtriser les risques et améliorer les prises de décisions.

Il est à noter que la base de la mise en place du processus de gestion du risque qualité est la connaissance scientifique. Les outils mathématiques comme les statistiques sont des outils essentiels à utiliser dans ce type de processus. De plus, la connaissance scientifique donne une valeur ajoutée au processus de prise de décisions.

De nos jours, la maîtrise du risque est un enjeu très important. En effet, cette LD a été mise en place pour harmoniser les pratiques de gestion du risque qui, jusqu'en 2005, étaient utilisées, dans les différentes régions du monde, de manières variées, sans aucune uniformité. Ce texte fait donc partie des grandes attentes clés des autorités à la fois en termes d'harmonisation des pratiques mais aussi pour la mise en place de principes de gestion du risque fondée sur la science.

Cette LD est un texte optionnel, il ne permet donc pas de s'exempter de la réglementation en vigueur du pays. Son champ d'application est vaste puisque ce texte est applicable à la plupart des domaines d'activité de l'industrie pharmaceutique, que ce soit en production, ou bien lors du choix des solvants ou des matières premières ou encore lors de rupture de stocks de médicaments.

En revanche, les outils et les méthodes présentés dans ce texte ne sont pas forcément applicables en l'état à toutes les situations que l'on peut rencontrer au cours du cycle de vie d'un médicament. Il convient donc d'adapter ces outils à chaque situation ^[30].

Les étapes et les éléments nécessaires au processus de gestion du risque qualité vont être détaillés dans la partie suivante.

2.3.2. Processus de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9

Avant de réfléchir sur le processus de maîtrise du risque, il est intéressant de définir son cadre de manière concrète. Pour cela, plusieurs informations utiles sont à explorer en amont du processus ^[31] :

- ❖ **Définir le risque** : c'est le point de départ de la réflexion. À cela, s'ajoute la recherche des hypothèses qui permettent d'identifier le risque.
- ❖ **Recueillir les éléments de contexte** dans lequel le danger est apparu ainsi que les conséquences qui en découlent. Par exemple, dans le cas d'une industrie pharmaceutique, on étudie les conséquences liées à la santé humaine et/ou animale.
- ❖ **Identifier un responsable** du projet et disposer des ressources nécessaires pour le mettre en œuvre.
- ❖ **Définir un calendrier précis** avec des objectifs et des points d'étapes pour assurer la motivation des équipes et rester dans le cadre défini par le groupe de travail.

Il ne faut pas oublier que toutes les actions engagées pour améliorer un processus doivent être en adéquation avec le niveau de risque, c'est-à-dire que le travail fourni doit être proportionnel au risque et à sa gravité.

- Si trop d'efforts ont été fournis pour un risque qui était maîtrisable de manière simple, de nouveaux risques pourraient être créés. Ceci nécessiterait de mettre en place un nouveau processus de gestion de ces nouveaux risques.
- Si les efforts ne suffisent pas à maîtriser le risque identifié, la gestion du risque ne sera incomplète et inefficace entraînant potentiellement l'apparition de nouveaux risques et des conséquences graves sur le déroulement du processus en question.

Le processus de gestion des risques selon l'ICH Q9 se présente selon trois grandes étapes ^[31] et selon la figure 4 ci-dessous :

1. L'appréciation du risque ou « *Risk Assessment* »
2. La maîtrise du risque ou « *Risk Control* »
3. La revue du risque ou « *Risk Review* »

Il est important d'ajouter deux étapes complémentaires qui doivent être mises en œuvre tout au long du processus. Il s'agit notamment de l'étape de communication ou « *Risk Communication* » et de l'étape de gestion des outils ou « *Risk Management tools* »^[31].

Chacune de ces étapes va être présentée à la suite de cette figure.

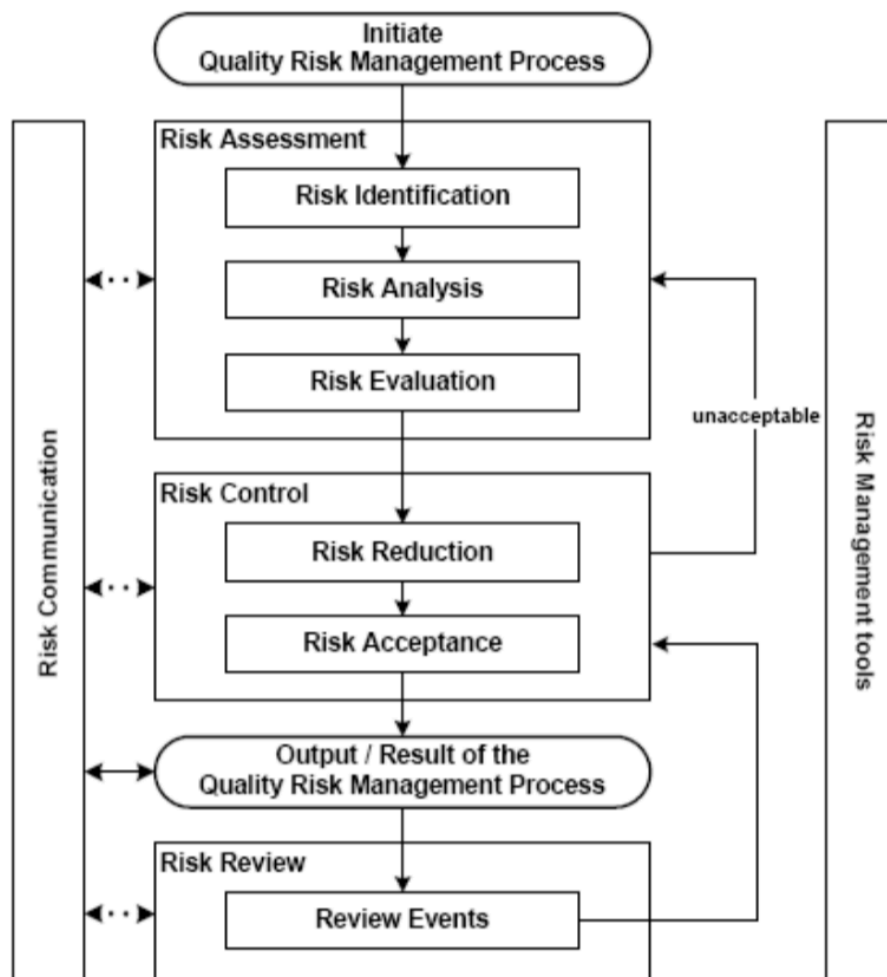


Figure 4 : Procédé général de gestion du risque qualité ^[31]

Il est à noter que « la mention « *inacceptable* » dans le diagramme ne fait pas seulement référence à des exigences, législatives ou réglementaires, mais aussi à la nécessité de revenir sur l'étape d'évaluation du risque » ^[31].

a) Responsabilités liées à la gestion des risques

La gestion du risque qualité au sein d'un établissement pharmaceutique ne peut se faire par une seule personne. En effet, c'est une activité multidisciplinaire qui nécessite l'expertise de chaque membre du groupe de travail pour orienter au mieux la prise de décisions.

La composition du groupe de travail dépend des domaines d'expertises concernés par le risque étudié. On peut citer par exemple, le service qualité, le service des affaires réglementaires, le service juridique ou encore le service lié aux opérations de production.

Par ailleurs, lorsque cela est possible, le groupe de travail doit être composé de « *personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité* ». Leur expertise spécifique permettra d'orienter le groupe de travail de manière adaptée en fonction de l'objet d'étude.

Les responsabilités de la gestion du risque qualité reviennent aussi aux personnes qui sont en charge de prendre les décisions. En effet, ces personnes coordonneront la gestion du risque qualité au sein de l'entreprise et elles s'assureront que le processus qui a été validé a bien été mis en place selon les directives du groupe de travail.

b) Appréciation du risque

L'appréciation du risque est la première étape du processus de gestion du risque qualité. Elle se divise en trois sous-étapes : l'identification, l'analyse et l'évaluation du risque.

❖ Identification du risque

Pour identifier un risque, il faut en premier lieu, identifier le danger en utilisant toutes les informations disponibles sur la situation. Il s'agit d'en connaître le plus possible tout en ayant des éléments de qualité qui permettront de bâtir le socle de la démarche de la gestion du risque.

Ces informations peuvent concerner :

- Le contexte historique lié au danger,
- L'environnement dans lequel est survenu le danger,
- Le vécu et l'opinion des personnes connaissant le processus impacté,
- Les dommages ou conséquences possibles afférents au risque.

Pour définir, au mieux, les risques qui peuvent survenir au cours d'un processus, il peut être intéressant de réfléchir à trois questions :

1. **Qu'est-ce qui peut dévier du processus ?**
2. **Quelle est la probabilité d'être confronté à une déviance du processus ?**
3. **Quelles sont les conséquences de la déviance ? Jusqu'à quel point est-ce grave ?**

Dès qu'il y a assez d'éléments pour définir les dangers, les risques et les dommages, l'étape d'analyse de chacun des risques peut commencer.

❖ L'analyse du risque

Cette étape consiste à raisonner de manière scientifique en liant le risque à « *la probabilité de survenue des dommages et leur gravité* » ^[30]. Il s'agit, pour cela, d'utiliser des outils de gestion du risque particuliers. Selon le système étudié et les risques à évaluer, il est nécessaire de définir le type d'analyse que l'on souhaite effectuer. Généralement, et notamment dans l'ICHQ9, les outils de gestion du risque sont classés selon deux types d'analyse :

- **L'analyse qualitative d'un risque** se définit comme étant l'appréciation d'un risque au sein du système étudié. Il s'agit, dans ce type d'analyse, de décrire les risques en utilisant des termes spécifiques tels que des adjectifs pour qualifier chaque paramètre étudié. Par exemple, les termes suivants peuvent être utilisés pour qualifier qualitativement un risque : « élevé », « moyen », « faible », etc...
- **L'analyse quantitative d'un risque**, quant à elle, consiste à caractériser un système en se basant sur les mathématiques et plus précisément sur les probabilités. Il s'agit par exemple de déterminer des taux, des coûts, des gravités à l'aide de grille de cotations avec des unités spécifiques définies. Elles permettent de classer, de manière objective,

les risques selon une échelle définie. C'est ce qui différencie ce type d'analyse avec l'analyse qualitative.

Dans certains cas, il peut être judicieux d'associer un outil qualitatif à un autre outil quantitatif pour optimiser l'appréciation du risque.

L'ICH Q9 propose une liste non exhaustive d'outils qui peuvent être utilisés pour gérer les risques dans l'industrie pharmaceutique. Ils seront détaillés dans la partie suivante.

La classification des outils de gestion du risque peut aussi se faire selon les critères suivants : inductif / déductif. La Figure 5 présente les types de méthodes et de raisonnements.

- **Méthode inductive** : Ce type de méthode utilise toutes les hypothèses des causes d'un problème pour en déterminer les conséquences.
 - Elle concerne les outils suivants : Analyse Préliminaire des Risques (APR), Arbre des conséquences, Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets et Criticité (AMDE/AMDEC), HAZard and OPerability (HAZOP).
- **Méthode déductive** : Cette méthode part des conséquences connues liées à un problème pour déterminer les causes de ce problème.
 - Elle concerne l'Arbre des défaillances.

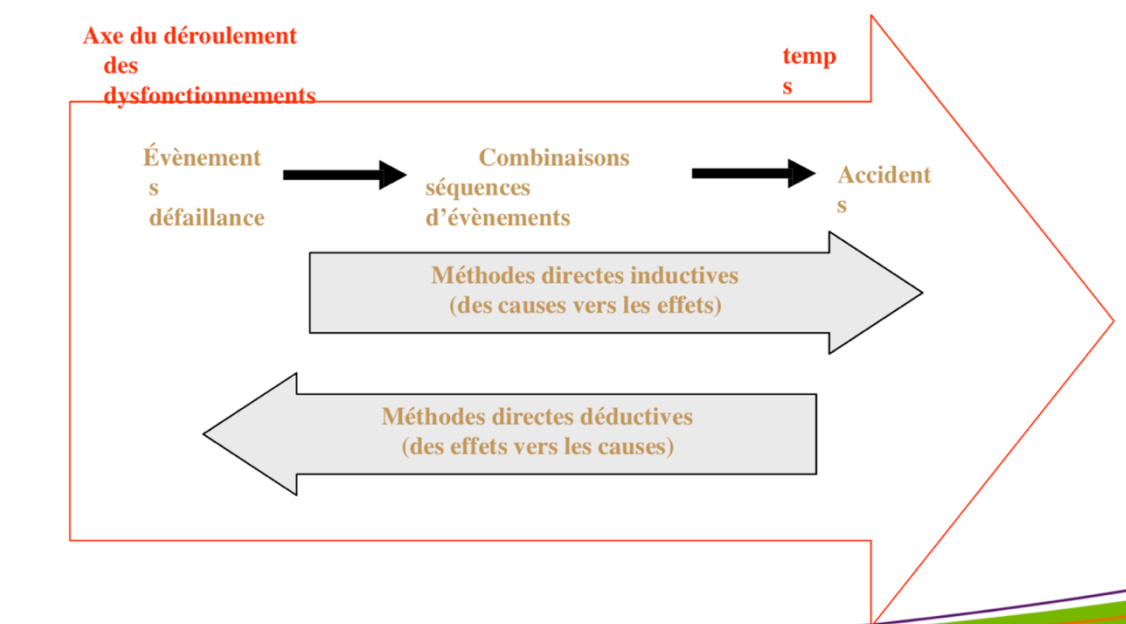


Figure 5 : Démarches inductives et déductives ^[32]

❖ L'évaluation du risque

L'ICH Q9 présente ensuite le cœur du processus qui est l'évaluation des risques. Elle est définie comme la comparaison du « *risque identifié et analysé à des critères de risques donnés* » ^[31]. Comme évoqué dans la partie précédente intitulée « *l'analyse de risque* », les critères peuvent être de nature quantitative ou bien qualitative selon l'outil d'analyse choisi et utilisé. Le résultat de l'évaluation aura donc un aspect quantitatif ou qualitatif. Ces critères permettront ensuite d'évaluer l'importance du risque identifié.

Il est à noter qu'un outil de mesure quantitative « *permet d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage* » ^[31]. Le dommage est donc la conséquence de la survenue d'un risque dans un certain contexte. On peut donc affirmer que le dommage et le risque sont liés et que « *l'estimation du risque s'applique à un dommage donné* » ^[31].

Pour bien évaluer le risque et obtenir un résultat justifié et cohérent avec la réalité, il est important d'avoir des informations de qualité sur lesquelles l'équipe de travail puisse se baser. Le travail de recherche d'informations a une fois de plus un rôle important dans le processus de gestion des risques.

Deux autres aspects essentiels sont à prendre en compte dans ce processus et notamment lors de l'évaluation des risques :

- **La notion de probabilité** : en effet, la probabilité d'apparition d'un risque dépend de plusieurs facteurs dont l'environnement. Pour cela, le groupe de travail doit envisager toutes les hypothèses possibles concernant la survenue d'un risque.
- **La notion d'incertitude** : ce paramètre est essentiel car il renvoie au critère de limite. Les limites peuvent concerner par exemple :
 - La connaissance : « Jusqu'où le processus est-il connu et maîtrisé ? »,
 - Des dommages : « Sont-ils tous connus ? », « Ont-ils tous été identifiés à chaque étape du processus ? », « Toutes les hypothèses de variabilités ont-elles été prises en compte au moment de la conception et de la validation du processus ? »

L'ICH Q9 ajoute que la probabilité de détection des problèmes est aussi une source d'incertitude^[31] : peut-on être sûrs à 100% que tous les problèmes ont été détectés en amont de la mise en application du processus et qu'ils sont maîtrisés ?

Ce critère est donc important ; prendre conscience de son étendue et des questions afférentes permet de mieux identifier les limites d'un processus.

Travailler sur ces deux notions scientifiques permet de renforcer la qualité des résultats obtenus lors de l'évaluation. Par ailleurs, il est plus aisé de se fier à ce type de résultats argumentés.

c) Maîtrise du risque

Après avoir identifié et évalué les risques pouvant survenir, il convient de prendre des décisions sur leur devenir :

- Seront-ils diminués grâce à la mise en place d'actions correctrices ?
- Ou bien, seront-ils acceptés en leur état ?

En effet, l'objectif de cette étape de maîtrise du risque est de faire en sorte que les risques identifiés ne dépassent pas un seuil acceptable. Cela se traduit de la manière suivante : à n'importe quelle étape du cycle de vie d'un médicament, les risques identifiés n'auront pas d'impact significatif sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

L'ICH Q9 ne propose pas de seuil prédéterminé. Le seuil d'acceptabilité est propre à chaque analyse de risque et est défini par le groupe de travail selon des critères appropriés^[31].

Chaque risque est identifié et classé selon une échelle définie de gravité dans l'étape précédente. Il convient alors de mettre en place des moyens ou des actions correctives demandant plus ou moins de travail selon de la gravité du risque.

Pour orienter la réflexion sur la manière de maîtriser un risque, l'ICH Q9 propose de se pencher sur plusieurs questions^[31] :

- « *Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?* »
- « *Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?* »

- « *Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?* »
- « *La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?* »

Comme évoqué en début de cette partie, la maîtrise du risque correspond à l'acceptation du risque en l'état ou bien à sa diminution.

- **La diminution du risque :**

Il s'agit de mettre en place un ou des processus diminuant le risque et faire en sorte qu'il(s) ne dépasse(nt) pas un seuil acceptable défini. Ces processus de diminution peuvent cibler la gravité du risque et/ou la probabilité de survenue des dommages.

Un point de vigilance est à prendre en compte car en effet, si tous les risques sont maîtrisés et acceptables, est-on sûr que d'autres risques n'apparaîtront pas suite à cette maîtrise ?

Il est important de garder à l'esprit que le risque zéro n'existe pas et qu'ils peuvent apparaître dans n'importe quelle situation. L'essentiel est de les identifier et de faire en sorte que leurs dommages ne soient pas nuisibles au produit fabriqué, à l'environnement, au personnel, etc...

- **L'acceptation du risque :**

Cela consiste à conserver le risque dans son état car l'évaluation a démontré que l'impact en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit n'était pas significatif. Le patient ne sera donc pas impacté.

En revanche, une surveillance doit être mise en place pour s'assurer que la gravité du risque ne s'accroisse pas.

d) Communication

Une fois que les risques identifiés sont maîtrisés, une communication doit être faite pour partager les informations liées à la gestion des risques^[31].

Cette communication peut être dirigée vers différents intervenants, comme par exemple, les patients, les autorités compétentes ou encore les collaborateurs de l'établissement pharmaceutique.

L'adaptation du langage en fonction du type d'intervenants est importante pour que les informations diffusées soient comprises par tous.

Toutes les informations ne sont pas nécessairement communiquées. Il est utile d'y réfléchir et de ne communiquer que ce qui est vraiment important et qui a un impact sur les intervenants concernés et sur leurs activités. Elle peut par exemple porter sur les risques les plus graves et les processus mis en place pour les minimiser ; cette communication sera alors faite à l'attention des employés susceptibles d'avoir un lien avec la probabilité de survenue de ces risques.

e) Revue du risque

Le processus de gestion du risque qualité ne s'arrête pas à la maîtrise des risques. Il est nécessaire de s'assurer que les actions mises en place sont toujours efficaces plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'implémentation et qu'elles permettent toujours de contenir les risques.

La revue du risque passe par la réévaluation des résultats du processus de gestion des risques en prenant en compte tous les éléments à la date de la revue. Ceci implique la prise en compte de la connaissance qui a pu évoluer depuis l'implémentation, les nouvelles réglementations, les expériences, etc...

En fonction de la gravité des risques identifiés en amont, la fréquence de la revue pourra varier. Cette fréquence est à déterminer au sein du groupe de travail.

Enfin, selon les éléments rapportés, de nouvelles décisions peuvent être prises, ce qui aura des conséquences sur les acceptations du risque précédemment établies. Le processus de gestion du risque qualité reprendra donc à l'étape de « Maîtrise du risque ».

Nous avons vu dans cette partie les référentiels en vigueur concernant la gestion des risques. Nous allons maintenant nous focaliser sur les différentes méthodologies d'analyses de risque présentées par l'ICH Q9.

3. Les différentes méthodes d'analyse de risques

Pour analyser un risque, au moins une méthode d'analyse doit être choisie. Pour aider les établissements pharmaceutiques et les autorités de santé compétentes dans ce choix, l'ICH Q9 propose, dans l'annexe 1 « *Méthodes et outils de gestion du risque* », des méthodes permettant d'analyser et de gérer un risque ^[31].

Il est à noter que les méthodes présentées sont celles principalement utilisée dans le domaine pharmaceutique. En revanche, cette liste n'est pas exhaustive et ces méthodes ne sont pas forcément applicables à toutes les situations rencontrées.

Des références particulières accompagnent chacune des méthodes présentées dans l'annexe 1. Elles fournissent des informations détaillées et complémentaires en lien avec les méthodes présentées dans cette annexe. Ces références permettent d'avoir une connaissance plus large de l'outil et d'en comprendre son fonctionnement ^[31].

Dans cette partie, les différentes méthodes de l'annexe 1 seront présentées et classées le critère suivant : **Méthode quantitative / Méthode qualitative**.

Pour chaque méthode, des avantages et des limites seront présentées permettant d'avoir une vision générale de chacune d'elles et comprendre de manière simple dans quels cas elles peuvent être utilisées ou non. Ceci tout en sachant, que chaque méthode est adaptable mais qu'il est essentiel d'utiliser les utiliser à bon escient.

3.1. Objectifs des outils de gestion des risques

Pour obtenir un processus de gestion des risques efficace, les méthodes utilisées doivent remplir plusieurs objectifs couvrant à la fois les parties prenantes mais aussi le processus étudié :

- **Le patient** : c'est l'objectif premier de l'utilisation de ces outils. En effet, les entreprises pharmaceutiques ont pour mission d'assurer la sécurité du patient et de lui fournir des produits efficaces et de qualité. Chaque outil a son propre fonctionnement et délivre des informations spécifiques ; l'outil choisi doit permettre d'obtenir les éléments

attendus et d'améliorer les performances du processus étudié de manière significative. L'étape du choix de l'outil a donc toute son importance.

- **La prise de décisions éclairée et justifiée** : gérer des risques en utilisant des outils connus et fiables facilitera la prise de décisions. En effet, les outils de gestion du risque sont basés sur une approche scientifique. Les résultats de l'évaluation des risques sont des aides à la prise de décisions et permettent de faire des choix argumentés et justifiés. La prise de décision concerne également le choix des priorités : quelles actions doivent être mises en place en premier lieu ?
- **La reproductibilité de l'évaluation du risque** grâce à l'utilisation d'outils simples et structurés ^[33].

Les méthodes développées seront les suivantes :

1. Analyse des risques et maîtrise des points critiques
2. Analyse de risques et d'opérabilité
3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
4. Classement et filtration des risques
5. Arbre des défaillances
6. Analyse préliminaire des risques

3.2. Les méthodes qualitatives de gestion des risques

3.2.1. Analyse des risques et maîtrise des points critiques

❖ Historique :

Dans les années 1960, la National Aeronautics and Space Administration (NASA) prévoyait d'envoyer des hommes dans l'espace. Une question cruciale s'est alors posée : comment assurer une bonne conservation des aliments et assurer la sécurité des astronautes ? Une société a mis au point un processus permettant de garantir la sécurité des astronautes et des aliments tout en évitant leur contamination. Ce fut la première ébauche de la méthode d'Analyse des risques et maîtrises des points critiques aussi appelé Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) ^[34].

Par la suite, la FDA a considéré que la méthode HACCP était à elle seule un système de gestion et plus précisément, un système de gestion de la sécurité sanitaire des aliments.

Cette méthode est aujourd'hui applicable à tous types d'industries telles que l'aviation, l'automobile, la chimie, la pharmacie.

❖ Objectif :

La méthode HACCP est une méthode systématique permettant d'identifier, d'évaluer et de maîtriser des dangers au regard de la sécurité des produits.

Elle vise à prévenir les dangers et diminuer la survenue des risques à des points spécifiques de la chaîne alimentaire via la mise en place de système de surveillance.

On entend par dangers les éléments suivants : les agents biologiques, chimiques ou physiques ou encore les opérations pouvant causer des maladies ou des blessures si elles ne sont pas contrôlées ^[35].

❖ Champ d'application actuel :

Cette méthode est aujourd'hui largement utilisée dans le domaine pharmaceutique pour gérer les risques de contamination notamment dans les zones aseptiques ^[36].

❖ Méthodologie :

La méthode HACCP est basée sur les sept principes suivants ^[31] :

1. Analyser les dangers
2. Déterminer les points critiques à maîtriser, appelés aussi Critical Control Point (CCP)
3. Déterminer les seuils critiques
4. Mettre en place un système de surveillance pour les CCP
5. Définir les actions correctives à mettre en place lorsque la surveillance montre que certains CCP ne sont pas maîtrisés
6. Vérifier le système HACCP

7. Définir un système d'enregistrement pour retrouver toutes ces informations (procédures, relevés, application, etc....)

Ces sept principes sont incorporés dans les douze étapes qui composent cette méthode.

Il est à noter que la méthode HACCP est normalement appliquée séparément à chacune des opérations d'un processus. Pour appliquer cette méthode de manière efficace, il est important que les sept principes énoncés ci-dessus soient appliqués ^[37].

La figure 6 ci-dessous présente les douze étapes de la méthode HACCP. On constate que les sept principes sont décrits comme étant les sept dernières étapes. Les cinq premières étapes sont donc des étapes préparatoires à la réalisation des sept principes.

Chacune des étapes sera présentées brièvement à la suite de la figure.

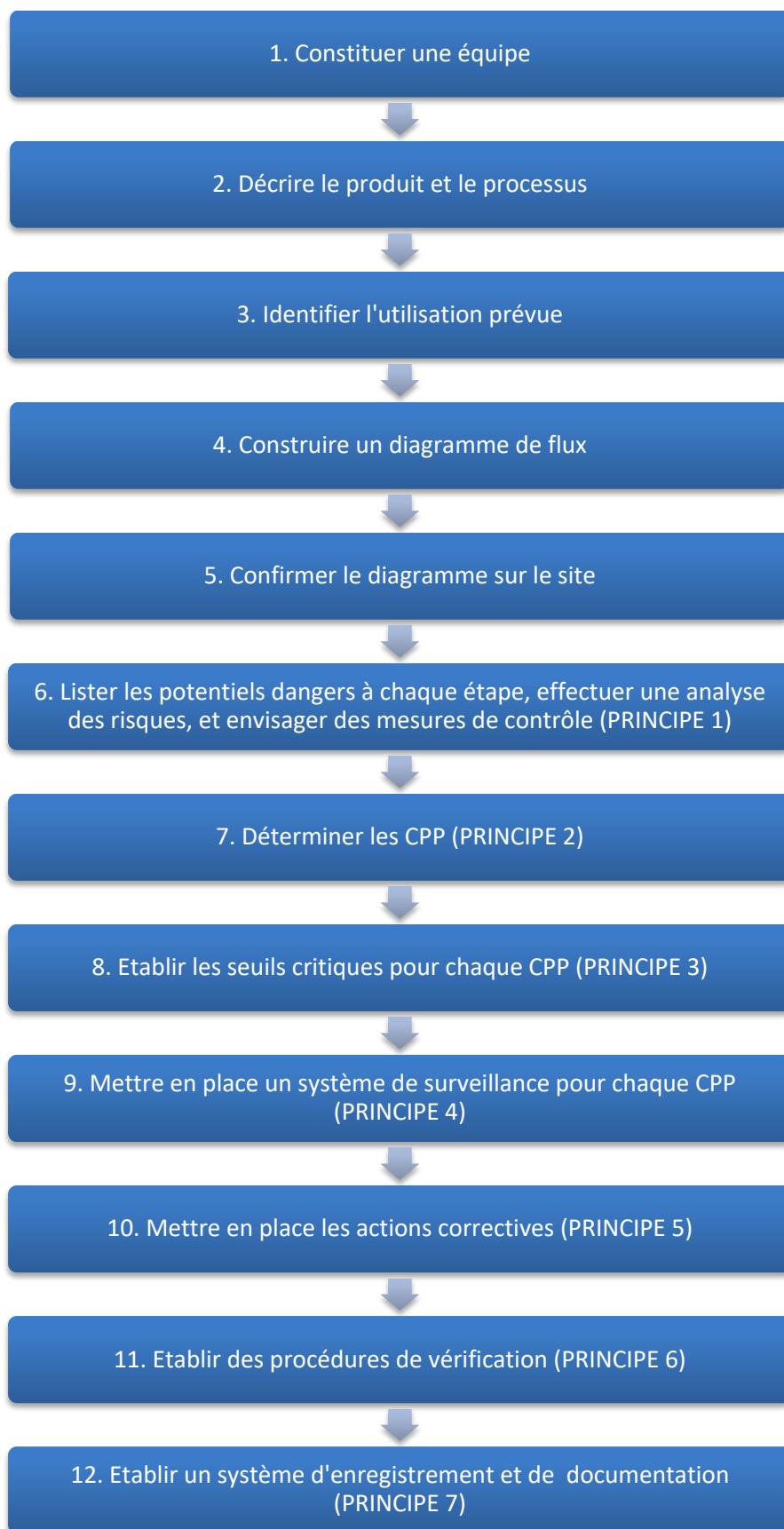


Figure 6 : Les douze étapes de la méthode HACCP ^[35]

1. Constituer une équipe

Pour rendre la méthode HACCP efficace et obtenir des résultats fiables, une équipe multidisciplinaire doit être constituée en incluant, dans la mesure du possible, tous les services concernés par le problème détecté sans oublier les experts du produit et du processus étudié pour qu'ils puissent apporter leurs connaissances pointues et spécifiques sur le sujet ^[35].

Une formation préalable à la mise en place de la méthode HACCP est un atout. Tout collaborateur ayant reçu cette formation devrait être inclut dans l'équipe ^[34]. Dans le cas contraire, il peut être intéressant de faire appel à une aide extérieure pour recevoir la formation adéquate.

2. Décrire le produit et le processus

Dans un second temps, l'équipe doit définir de manière détaillée le couple produit-processus en recueillant toutes les informations pertinentes liées à ce couple. Ces informations sont une aide à la compréhension du problème ^[35].

3. Identifier l'utilisation prévue

La définition de l'utilisation escomptée se base sur l'utilisation que le « client » ou l'utilisateur final pourra faire du produit.

Il peut être intéressant de rédiger des fiches d'utilisation dans des conditions normales mais aussi dans des conditions spécifiques, comme par exemple lorsqu'un produit est destiné à une population à risque ^[38].

4. Construire un diagramme de flux

Le diagramme de flux est construit par l'équipe pluridisciplinaire. Il décrit toutes les opérations successives du processus (« *depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition du produit fini* ») ainsi que toutes les décisions prises en lien avec le processus et le produit ^[37].

Étant donné que la méthode s'applique séparément pour chacune des opérations, l'étape précédente et l'étape suivante doivent être prises en compte au moment de l'application de cette méthode.

5. Confirmer le diagramme sur le site

Le diagramme établi doit ensuite être confirmé en pratique sur le site. Il s'agit de vérifier étape par étape et à toute heure de fonctionnement des opérations que le diagramme est en adéquation avec la réalisation du processus.

Toute modification détectée doit être documentée de manière claire et lisible sur le diagramme ^[35].

6. Lister les potentiels dangers à chaque étape, effectuer une analyse des risques, et envisager des mesures de contrôle (PRINCIPE 1)

Lors de cette étape, l'équipe a pour objectif de lister tous les dangers pouvant raisonnablement survenir au cours de l'exécution de chacune des étapes du processus.

Ensuite, une analyse de risque doit être menée pour définir les dangers devant être nécessairement atténués jusqu'à un niveau acceptable voir supprimés. Il convient pour cela d'étudier les paramètres suivants sur certains aspects des dangers identifiés :

- L'occurrence probable de ces dangers,
- La gravité de ces dangers sur la santé,
- La probabilité qu'ils se produisent.

Pour connaître les dangers ayant un impact fort sur le processus, il est possible de mettre en place une grille de cotation avec les trois critères ci-dessus.

En fonction des éléments recueillis, l'équipe pourra décider quels dangers doivent être inclus dans la méthode HACCP. Des mesures de contrôles à appliquer à ces dangers pourront être définies comme par exemple la mise en place de nouvelles procédures, la formation du personnel sur des points spécifiques, etc...

7. Déterminer les points critiques à maîtriser (CPP) (PRINCIPE 2)

Tout d'abord, qu'est-ce qu'un point critique ? C'est un point, procédure ou étape où la perte de maîtrise entraîne un risque inacceptable ^[39].

Pour déterminer les points critiques de contrôle, différentes approches peuvent être utilisées comme par exemple un arbre décisionnel, une étude de la criticité pour chaque risque, etc...

Selon le module de soutien ISO 22000 N°12 présentant les différences entre la méthode HACCP du Codex et la méthode HACCP de l'ISO 22000, l'arbre décisionnel n'est aujourd'hui plus mentionné pour identifier les CCP car il n'était pas applicable à toutes les situations possibles ^[40].

8. Établir les seuils critiques pour chaque CPP (PRINCIPE 3)

Les seuils critiques sont des limites, des critères spécifiés et vérifiés qui séparent l'acceptabilité de la non acceptabilité d'un danger et définissent si un CPP est maîtrisé ou non. Ces seuils doivent être définis pour chaque point critique identifié ^[35].

Les critères généralement utilisés sont les suivants :

- La température,
- Le taux d'humidité,
- Le pH,
- L'aspect visuel,
- Etc...

9. Mettre en place un système de surveillance pour chaque CPP (PRINCIPE 4)

La surveillance correspond à la mise en place de temps d'observation programmés de chacun des CPP selon une procédure définie et validée. L'objectif est de détecter toute survenue d'anomalie de maîtrise pouvant survenir au cours des étapes de réalisation du processus ^[35].

Pour anticiper ces écarts et faire les ajustements nécessaires, le système de surveillance doit permettre de recueillir les données, si possible en temps réel, et les mettre rapidement à disposition de l'équipe. Chaque ajustement doit être documenté et être justifié de manière scientifique.

De plus, le système de surveillance doit être évalué par une personne habilitée et ayant les connaissances requises.

10. Mettre en place les actions correctives (PRINCIPE 5)

Lorsque des écarts ou non-conformités liés à un ou plusieurs CPP apparaissent, des actions correctives adaptées doivent être mises en place par une personne habilitée. Elles ont pour objectif de garantir la maîtrise du CPP.

Dès lors, plusieurs éléments sont à définir :

- Déterminer la cause de la non-conformité ainsi que la façon de la corriger,
- Déterminer et éliminer le produit non-conforme,
- Enregistrer les actions correctives prises,
- Désigner la personne en charge de la mise en place de l'action corrective.

Pour réagir rapidement face à l'apparition d'un écart, il est important de réfléchir en amont aux actions correctives à mettre en place pour chaque danger identifié. Par ailleurs, des procédures devront être rédigées pour indiquer comment procéder à la mise en place de l'action corrective.

11. Établir des procédures de vérification (PRINCIPE 6)

S'assurer de l'efficacité de la méthode HACCP et donc de la maîtrise des CPP passe par la mise en place de systèmes de vérification. Ceci se traduit, par exemple, par la réalisation d'audit, la création de procédures ou encore l'exécution de tests sur un échantillonnage déterminé ^[35].

À cette étape, il est donc question de vérifier que ce qui a été écrit est réalisé et que ce qui est fait est efficace ^[38].

Deux types de surveillance doivent être faites au cours de la réalisation de la méthode HACCP :

- Une **surveillance initiale** au moment de la mise en place de la méthode pour s'assurer que :
 - Le système HACCP est robuste et scientifiquement solide,
 - Tous les dangers ont été identifiés.
- Une **surveillance régulière** et à fréquence déterminée pour confirmer le bon fonctionnement de l'outil. Elle peut être faite par l'équipe ou un expert.

Une surveillance indépendante, périodique et complète peut aussi être menée par un tiers expert. Elle permet de s'assurer que la méthode HACCP aboutit bien à une maîtrise des points critiques.

12. Établir un système d'enregistrement et de documentation (PRINCIPE 7)

Les systèmes d'enregistrement et de documentation doivent permettre de tracer tout ce qui a été fait au cours de la méthode HACCP, les anomalies détectées sur les points critiques, les actions correctives mises en place, etc...

La documentation doit aussi permettre de prouver la reproductibilité de la méthode.

❖ Pour conclure sur la méthode HACCP :

Avantages		Limites
1.	Méthode internationale et reconnue auprès des autorités compétentes.	Difficulté dans la définition des niveaux acceptables de risques.
2.	Méthode très détaillée et très utilisée.	Difficulté dans l'identification des points de contrôle et dans l'élimination des points non critiques qui ne doit pas engendrer une suppression des exigences réglementaires ou être en désaccords avec celles-ci ^[36] .

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la méthode HACCP

3.2.2. Analyse des risques et d'opérabilité

❖ Historique :

L'analyse des risques et d'opérabilité ou Hazard Operability Analysis (HAZOP) est une méthode mise au point dans les années 1970 par la société britannique Imperial Chemical Industries, grande industrie chimique, pour l'analyse des systèmes thermo-hydrauliques ^[41].

❖ Objectifs :

Les objectifs de la méthode HAZOP ^[41] sont les suivants :

- Identifier et analyser l'influence des potentielles déviations par rapport au système étudié (ce dernier pouvant être une phase d'un processus ou encore une installation) qui entraînent l'apparition des risques,
- Mettre en place des mesures correctives pour chacune des déviations.

❖ Champ d'application actuel :

Dans le domaine pharmaceutique, la méthode HAZOP est actuellement « *appliquée aux procédés de fabrication, y compris à la sous-traitance de production et de développement, ainsi qu'aux fournisseurs, aux équipements et aux locaux utilisés pour les substances actives et les médicaments de la conception d'installation, de sa modification ou de sa revue* » ^[31].

❖ Méthodologie :

De manière générale, le processus est décomposé en sous-ensemble appelés « parties » ou « nœuds ». Ceci permet de définir de manière claire et précise « *l'intention de conception* », c'est-à-dire les conditions normales d'utilisation requises pour chacun des nœuds identifiés ^[32].

L'équipe pluridisciplinaire effectue une séance de brainstorming pour identifier les potentielles déviations par rapport aux intentions de conception définies en amont grâce à l'utilisation de mots-clés. La norme 61882 de la Commission Electrotechnique Internationale (CEI) propose pour cela une liste de mots-clés régulièrement utilisés ^[42]. On y retrouve notamment les mots-clés suivants : « Non », « Plus », « Autres que », etc...

Par ailleurs, « *la technique vise à stimuler de manière systématique l'imagination des participants pour les aider à identifier les risques et les problèmes d'exploitabilité* » ^[42].

L'association d'un mot-clé avec un paramètre forme une déviation potentielle. On obtient alors une liste des opérations critiques à surveiller. Pour chaque dysfonctionnement, les causes et les conséquences doivent être analysées. De plus, des actions correctives et préventives doivent être envisagées dans le cas où le dysfonctionnement se produirait.

Il est possible de compléter les résultats obtenus avec cette méthode en utilisant une méthode quantitative, par exemple la méthode AMDEC, pour quantifier les risques des dysfonctionnements potentiels identifiés.

Tous les éléments recueillis sont documentés de manière scientifique et enregistrés. Ceci concerne les mots-clés, les dysfonctionnements potentiels identifiés, le plan d'action mis en place pour anticiper leur survenue.

❖ Pour conclure sur la méthode HAZOP :

Avantages		Limites
1.	Méthode structurée et systématique, basée sur l'expérience et facile à mettre en œuvre. Elle aide à la détermination des mesures à prendre.	Méthode fastidieuse : le système étudié ne peut pas être analysé d'un seul coup. Cette méthode doit être appliquée à chaque élément du système.
2.	Hiérarchisation des risques.	Restriction de l'utilisation de cette méthode aux paramètres mesurables [38].

Tableau 2 : Avantages et limites de la méthode HAZOP

3.3. Les méthodes quantitatives de gestion des risques

3.3.1. Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

❖ Historique :

La méthode d'analyse des modes de défaillances, de leur effet et leur criticité (AMDEC) a tout d'abord été utilisée pour identifier les caractéristiques de sécurité des produits dans le domaine de l'industrie aérospatiale et militaire américaine dans les années 1950. Cette méthode était alors connue sous le nom de Failure Mode and Effects and Criticality Analysis [43].

Elle a ensuite été employée en France dans les années 1960-1970 par des ingénieurs puis de grands groupes comme par exemple dans l'industrie de l'automobile.

La méthode AMDEC s'impose aujourd'hui en tant que l'outil :

- D'identification et d'anticipation des problèmes potentiels d'un système,
- De prévention.

En effet, cette méthode ne permet pas de résoudre les problèmes ou défaillances identifiés au cours de l'analyse. Il est important de garder cette notion à l'esprit lors de son utilisation.

Enfin, il existe une autre méthode proche de l'AMDEC et qui se nomme l'AMDE (Analyse des modes de défaillances et de leurs effets). Ce qui différencie ces deux méthodes c'est l'établissement de priorité quant à la mise en place d'actions vis-à-vis des modes de défaillances les plus graves. En effet, pour établir des priorités avec la méthode AMDEC, il est nécessaire d'évaluer la criticité de chaque mode de défaillances. L'AMDEC est donc un outil qualitatif & quantitatif contrairement à l'AMDE qui est simplement un outil d'analyse qualitative.

❖ Principe & Objectifs :

L'AMDEC est un outil systématique, souple et adaptable, conçu pour identifier et analyser les modes de défaillances potentiels d'un système, leurs causes et les effets engendrés. On entend par « système » l'élément qui est étudié. Cela peut être un logiciel, un processus ou encore un matériel.

Généralement, cette méthode est utilisée au moment de la conception d'un système. En effet, les corrections à apporter au système suite à l'identification de défaillances sont incorporées à l'analyse avant la mise en place du système. Les défaillances potentielles sont alors maîtrisées par la mise en place de mesures de réduction des risques et le système est plus efficace ^[44].

Les objectifs de l'AMDEC sont les suivants :

- Identifier la sévérité (ou gravité) des modes de défaillances,
- Estimer la probabilité d'apparition des modes de défaillances,
- Déterminer la criticité pour traiter les modes de défaillances par ordre de priorités par rapport à leur fonction dans les conditions normales.

Il existe différents types d'AMDEC. En voici quelques exemples ^[45] :

- L'AMDEC *produit* : elle est utilisée pour étudier minutieusement la phase de conception d'un produit,
- L'AMDEC *processus* : elle est employée pour les processus de fabrication pour évaluer les effets agissant sur un produit,
- L'AMDEC *service* : elle permet d'étudier les défaillances d'un service agissant sur la valeur ajoutée de celui-ci.

❖ Champ d'application actuel :

Dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est généralement appliquée pour identifier les défaillances et les risques associés aux procédés de fabrication ^[31].

❖ Méthodologie :

L'AMDEC se compose de 4 étapes ^[44] :

1. Préparation de l'analyse

a. Analyse fonctionnelle

L'analyse fonctionnelle s'apparente au découpage fonctionnel et hiérarchique du système étudié. Le groupe de travail doit se questionner sur différents éléments :

- Comment le système fonctionne-t-il dans les conditions normales et requises ?
- Quel est le besoin du « client » ? Comment le satisfaire ?

Par exemple, si l'étude porte sur un processus, il s'agit alors de le décomposer étape par étape.

b. Formation du groupe de travail

Le groupe de travail doit être constitué de personnes ayant une expérience sur le système étudié ainsi que des experts ayant des connaissances bien précises.

c. Création des grilles de cotation

Paramètres de cotation :

Cette troisième sous-étape est une étape préparatoire à l'analyse quantitative du système étudié. Il est à noter que l'ADMEC repose sur l'estimation du risque qui se base sur trois paramètres :

- **Sévérité (S)** : c'est « *une évaluation de l'impact de l'effet du mode de défaillance sur le fonctionnement du dispositif* ».
- **Fréquence d'apparition (O)** : c'est la probabilité d'apparition d'une défaillance dans un temps donné.
- **Détection (D)** : c'est « *une estimation de la chance d'identifier et d'éliminer la défaillance avant que le système ou le client n'en soit affecté* ».

Pour chacun de ces critères, des grilles de cotations sont créées par le groupe de travail. Il n'existe pas de grilles de cotations standards. Chaque entreprise est libre de créer ses propres grilles en fonction du système et des paramètres étudiés. Dans certains cas, les échelles sont différentes d'une valeur à l'autre allant de 1 à 4 ou 5. Mais dans la plupart des cas, notamment dans l'industrie automobile, les échelles des trois critères vont de 1 à 10.

L'objectif de ces grilles de cotation est d'évaluer la criticité des modes de défaillances.

Méthode de détermination de la criticité :

Pour déterminer la criticité des modes de défaillances, il est possible d'utiliser la méthode **NPR** ou Nombre Prioritaire de Risque. Cette méthode se définit par la multiplication des trois paramètres mentionnés précédemment comme suit ^[44] :

$$\text{NPR} = \text{S} \times \text{O} \times \text{D}$$

L'objectif du NPR est de :

- Définir la criticité d'un mode de défaillance,
- Permettre de prendre la décision d'accepter la défaillance dans son état ou de la réduire,

- Donner un ordre de priorité quant aux actions à mener sur les modes de défaillances identifiés.

C'est la cotation de la sévérité qui permettra de déterminer l'ordre de priorités pour les modes de défaillances ayant le même NPR. Ceux ayant une sévérité plus élevée que les autres seront étudiés en premier.

Ensuite, les modes de défaillances sont classés par niveau priorité selon une échelle déterminée en amont par l'équipe pluridisciplinaire. Voici un exemple d'échelle de priorité :

Criticité Faible	$1 \leq \text{NPR} \leq 4$
Criticité modérée	$4 < \text{NPR} \leq 64$
Criticité Elevée	$64 < \text{NPR} < 256$
Risque non acceptable	$\text{NPR} \geq 256$

Figure 7 : Exemple d'échelle de priorité

Pour illustrer ces propos, prenons un exemple. Les modes de défaillances ayant un NPR supérieur à 256 seront identifiés comme non acceptables et seront les premiers pour lesquels des actions devront être mises en place.

2. Détermination des modes de défaillances du système et leurs effets, leurs causes

Cette seconde étape est une démarche qualitative visant à identifier toutes les défaillances potentielles pouvant se produire dans le système.

Dans un premier temps, il est nécessaire de se poser plusieurs questions de base sur les quatre éléments principaux de cette méthode :

Modes de défaillance potentielle	Effets possibles	Causes possibles	Plan de surveillance
Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quels pourraient être les effets ?	Quelles pourraient être les causes ?	Comment faire pour voir ça ?

Figure 8 : Les quatre questions de base de l'AMDEC ^[43]

Ces quatre questions doivent faire l'objet de réflexions et de partage entre les différents acteurs travaillant sur cette démarche.

L'analyse fonctionnelle réalisée dans la première étape pourra être utilisée pour orienter les réponses. Il est possible de trouver plusieurs causes à un mode de défaillances ainsi que plusieurs effets. Le but étant de faire ressortir les points critiques potentiels pour les corriger et travailler sur un système de prévention évitant que le risque ne se reproduise.

3. Analyse du système étudié

À ce stade, l'objectif est d'analyser la criticité de chaque mode de défaillances identifié et d'établir les priorités.

Pour cela, un tableau récapitulatif de toutes les données peut être réalisé avec les informations suivantes :

- Mode de défaillance identifié
- Cause(s) de la défaillance
- Effets de la défaillance
- Cotation de la criticité avec les paramètres S, O et D
- Détermination du NPR
- Détermination du niveau de priorité en fonction de l'échelle de priorité.

4. Mise en place d'actions correctives et préventives

Selon les niveaux de priorités identifiés lors de l'analyse, l'équipe pluridisciplinaire aura pour mission de réfléchir à des actions correctives et/ou préventives pour corriger, dans un premier temps, les défaillances dont le risque est élevé voire inacceptable.

Le tableau récapitulatif des données pourra alors être complété avec les éléments suivants :

- Actions correctives/préventives
- Responsable de l'action
- Cotation de la nouvelle criticité
- Détermination du NPR
- Détermination du nouveau niveau de priorité

❖ Pour conclure sur la méthode AMDEC :

Avantages		Limites
1.	Outil souple et structuré très reconnu dans le monde de l'industrie.	Méthode fastidieuse car elle doit être répétée pour chaque étape définie.
2.	Analyse globale des défaillances, qu'elles soient majeures ou mineures.	L'application à des systèmes complexes est délicate.

Tableau 3 : Avantages et limites de la méthode AMDEC ^[43]

3.3.2. Classement et filtration des risques

❖ Objectif :

Selon l'ICH Q9, la méthode de classement et filtration des risques, aussi appelée « Risk Ranking filtering », « *est un outil de classification et de comparaison des risques entre-eux* » ayant pour objectif de mieux cibler les risques potentiels liés à un processus ou à un système et de prioriser les risques pour lesquels des actions doivent être menés ^[31]. En revanche, cette méthode ne permet pas de maîtriser les risques identifiés.

❖ Champ d'application actuel :

Cette méthode est couramment utilisée par les industriels et les autorités compétentes pour établir les priorités dans le cadre des audits et inspections.

❖ Méthodologie :

La méthode de classification et filtration des risques se décline en trois grandes étapes ^[46].

En amont de ces étapes, la question du risque global pour lequel l'étude sera faite doit être définie.

Par exemple, dans le cadre des audits de site de fabrication, la question peut être la suivante : à quelle fréquence un site de fabrication doit-il être audité pour s'assurer de la conformité avec les BPF ?

1. Identification des risques

Une fois la question du risque global déterminée, il doit être minutieusement décomposé en plusieurs composantes, autant que nécessaire, dans le but d'identifier les facteurs de risques associés. C'est grâce au brainstorming de l'équipe pluridisciplinaire qu'ils pourront être identifiés ^[47].

Il s'agit ensuite de les classer en deux types de catégories :

- **Catégorie principale ou « Head topics »** : cette première catégorie regroupe des risques directement en lien avec la question du risque.
- **Catégorie secondaires ou « Subtopics »** : cette seconde catégorie concerne les risques liés à ceux de la catégorie principale.

La Figure 9 ci-dessous illustre les propos évoqués ci-dessus.

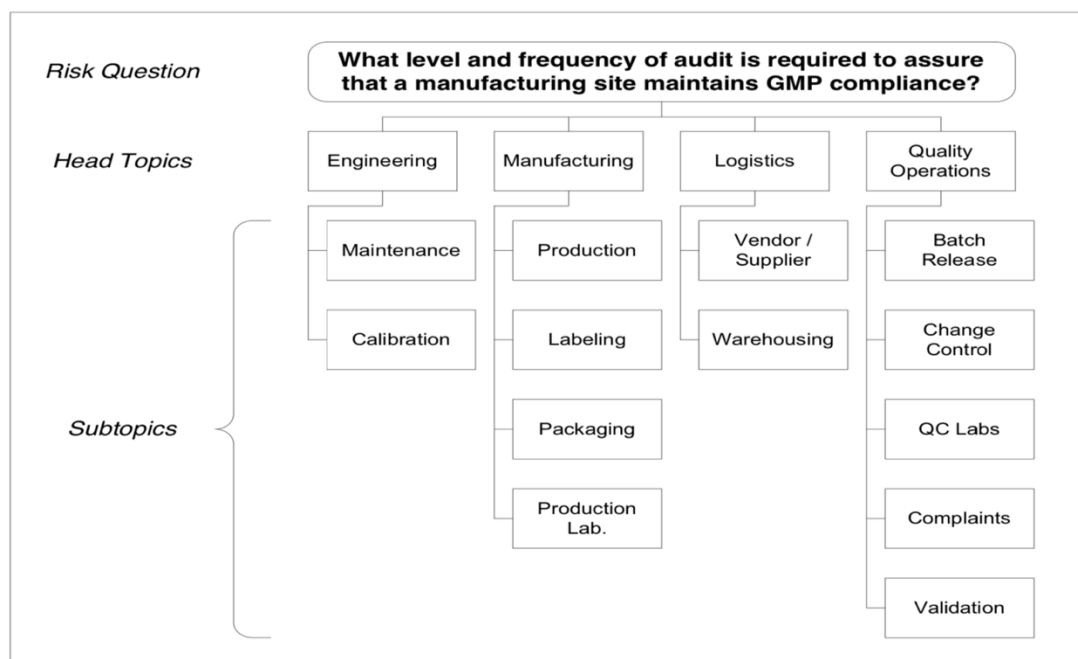


Figure 9 : Relation entre les risques principaux et les risques secondaires ^[46]

Il est à noter que de nouveaux niveaux de sous-catégories peuvent être créés en décomposant le premier niveau secondaire. En approfondissant cette démarche, le niveau de détails sera alors plus important. Ceci engendre une charge de travail supplémentaire. Il est donc recommandé de statuer sur le niveau de détails requis pour répondre à la question du risque et éviter des efforts de travail trop importants.

2. Évaluation des risques

Cette seconde étape se décompose en trois phases :

a) Établir des critères d'évaluation

Les critères d'évaluation doivent porter à minima sur la probabilité d'apparition du risque appelée aussi occurrence ainsi que la gravité du risque. En utilisant seulement deux critères pour évaluer les risques, on parle de « risk matrix » classique (figure 10).

Probability Severity	<i>Low</i>	<i>Medium</i>	<i>High</i>
<i>High potential impact to product quality.</i>	Medium Risk	High Risk	High Risk
<i>Medium potential impact to product quality.</i>	Medium Risk	Medium Risk	High Risk
<i>Low potential impact to product quality.</i>	Low Risk	Low Risk	Medium Risk

Figure 10 : Exemple d'une matrice classique sur les défaillances potentielles ^[46]

Ce type de matrice simple permet de faire des évaluations simples et rapides. En revanche, cette analyse ne sera pas aussi précise que celle utilisant plus de deux critères.

Si des détails sont requis à l'évaluation des risques, de multiples critères doivent être sélectionnés. Généralement, ce sont les critères de probabilité d'apparition et de gravité qui sont détaillés en sous-critères pour permettre de les clarifier. La figure 11 ci-dessous expose les critères supplémentaires pour la gravité des risques.

Severity
<ul style="list-style-type: none">• Potential for Patient Harm (Unit Dose)• Manufacturing / Distribution Volume• Type of Patient Population• Potential for Employee Harm

Figure 11 : Clarification de la gravité en sous-critères ^[46]

D'autres critères peuvent être utilisés pour estimer les besoins des autres parties prenantes, par exemple : les coûts, les ressources humaines ou encore le retour patient.

b) Élaborer la grille de cotation

L'objectif de cette étape est de définir un score de risque de chacune des composantes à partir des critères d'évaluation choisis afin d'obtenir une note globale de risque.

Plusieurs méthodes de cotation sont généralement utilisées et sont rapidement présentées ci-dessous ^[46] :

- **La matrice des risques ou « *Risk matrix* »** : cette méthode simple correspond à la figure 10 présentée précédemment. Aucun calcul n'est nécessaire pour obtenir un résultat. Il s'agit d'une méthode qualitative et subjective. Elle est souvent utilisée lorsque seuls deux critères sont choisis pour faire l'évaluation des risques (en l'occurrence, la probabilité d'apparition et la gravité).
- **Le schéma de notation +/- ou « *+/- scoring schema* »** : ce type de méthode se base sur la loi normale centrée sur zéro. À chaque critère d'évaluation, un intervalle centré sur zéro est déterminé ; les valeurs négatives représentant un niveau de risque plus faible que les valeurs positives. Ensuite, les notes de chacun des critères sont additionnées donnant une note globale pour un risque global.
- **Le schéma multifactoriel multiplicatif ou « *Multi-factor multiplicative scheme* »** : ce schéma utilise des intervalles numériques positifs partant de zéro pour évaluer chaque critère défini. Un score est associé à un critère et l'ensemble des scores sont multipliés ou divisés pour donner un score de risque global.
- **Le schéma de pondération ou « *Weighted Scheme* »** : cette méthode utilise la pondération pour évaluer chaque critère par rapport au risque global. Le score global est obtenu par addition des scores ou bien via une moyenne.

c) Évaluer les risques par cotation

Les risques identifiés sont ensuite soumis à l'évaluation via la grille de cotation et la méthode choisie.

3. Classement et filtration des risques

L'équipe pluridisciplinaire a pour objectif de classer les risques en fonction de la cotation obtenue à l'étape précédente et à l'aide d'un seuil défini de manière consensuelle. Ce seuil permet de séparer les risques élevés des risques faibles.

Puis vient l'étape de filtration qui consiste à améliorer la gestion des risques en :

- Diminuant les contrôles sur les risques qualifiés de faibles,
- Augmentant les types de contrôles et leur fréquence pour les risques élevés.

❖ Pour conclure sur la méthode Classement et filtration des risques :

Avantages		Limites
1.	Outil simple et efficace dans sa mise en place.	La maîtrise du risque n'est pas gérée par cet outil.
2.	Utilisation d'une grille de cotation qui facilite la prise de décision.	

Tableau 4 : Avantages et limites de la méthode Classement et filtration des risques

3.3.3. Arbre des défaillances

❖ Historique :

Cette méthode a dans un premier temps été utilisée dans les années 1960 par les laboratoires américain BELL Telephone.

❖ Objectifs :

Cette méthode part de l'hypothèse que pour un produit ou un processus donné des défaillances potentielles peuvent survenir au cours du temps ^[31].

L'objectif de cette méthode est « *l'identification et l'analyse des conditions et des facteurs qui causent ou peuvent potentiellement causer ou contribuer à l'occurrence d'un événement supérieur défini* » ^[48]. Plus précisément, c'est la seule méthode déductive présentée dans l'ICH

Q9 qui recherche les causes profondes ou les combinaisons de causes pour remonter jusqu'aux événements primaires pouvant être à l'origine de l'événement redouté. L'événement étant la défaillance.

❖ Champ d'application actuel :

Dans l'industrie pharmaceutique, l'arbre des défaillances peut être utile « *pour enquêter sur des réclamations ou des dérives afin de mettre en évidence la cause principale et pour veiller à ce que les améliorations prévues résolvent complètement le problème et n'en entraînent pas d'autres* » ^[31].

❖ Méthodologie :

Les causes et les combinaisons possibles pouvant entraîner l'apparition d'un événement indésirable sont représentés graphiquement selon le schéma d'un arbre logique. On retrouve en haut la défaillance puis en descendant l'arbre, les causes sont identifiées. Les lignes sont reliées entre-elles par des liens tels que « Et », « Ou », etc... ^[36]

On obtient alors des suites logiques qui seront traduites sous forme de probabilités permettant d'évaluer la survenue de chaque risque identifié.

Grâce à cette représentation, il est possible de mettre en évidence de manière synthétique les relations de cause à effet.

❖ Pour conclure sur cette méthode :

Avantages		Limites
1.	Outil visuel permettant d'identifier les combinaisons « dangereuses ».	Méthode chronophage, chaque défaillance doit être traitée une par une.
2.	Évalue l'impact de facteurs multiples sur un problème donné.	

Tableau 5 : Avantages et limites de la méthode Arbre des défaillances

3.3.4. Analyse préliminaire des risques

❖ Historique :

Cette méthode qualitative a été utilisée pour la première fois dans les années 1960 dans le domaine de l'aéronautique ^[49].

❖ Objectifs :

L'Analyse Préliminaire des Risques (APR) consiste en l'identification rapide des dangers pouvant entraîner des dommages ainsi qu'en l'estimation de leur probabilité d'apparition. Le but étant de maîtriser les risques en proposant des actions correctives.

❖ Champ d'application actuel :

De nos jours cette méthode est largement utilisée « *dans les premières étapes du développement d'un projet* » ^[31].

❖ Méthodologie :

Cette méthode basée sur « *l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité* » ^[31] se compose de quatre étapes :

1. L'identification de la possibilité d'apparition d'un risque
2. L'évaluation qualitative des conséquences possibles
3. La classification du danger par la combinaison de la gravité et de la fréquence d'apparition
4. La mise en place de mesures correctives

Les résultats de l'analyse peuvent se présenter sous la forme d'un tableau récapitulant les informations suivantes :

Hazards Arising From Product Design				
Hazard	Investigation/ Controls	Sev	Freq	Imp (SxF)

Figure 12 : Présentation des résultats de l'APR ^[50]

Ce type de méthode peut être complété par d'autres analyses fonctionnelles telles que l'AMDEC. L'objectif sera dans un premier temps de réévaluer les risques, les causes et les conséquences identifiés lors de l'APR.

❖ Pour conclure sur la méthode d'Analyse préliminaire des risques :

Avantages		Limites
1.	Méthode simple d'utilisation utilisée en amont de la conception d'un élément.	Analyse non approfondie du système étudié qui doit être complétée par d'autres méthodes pour obtenir un résultat valide.
2.	Rapide à mettre en place.	

Tableau 6 : Avantages et limites de la méthode Analyse préliminaire des risques

L'ICH Q9 ne présente pas seulement ces quatre principaux outils. En effet, pour évaluer les risques il est possible d'utiliser d'autres outils plus simples.

3.4. D'autres exemples d'outils d'analyse de risque

Pour gérer un risque, il est tout à fait possible de travailler avec des outils simples et basiques considérés comme des méthodes de bases. Il s'agit par exemple des diagrammes, des formulaires de vérification, des cartographies de processus ou encore des schémas de cause à effets comme le diagramme en arêtes de poisson plus couramment appelé diagramme d'Ishikawa ^[31].

Ces méthodes basiques peuvent aussi être utilisées en complément des outils présentés précédemment.

3.5. Conclusion

Les différentes méthodes présentées dans cette partie ont un intérêt majeur dans la maîtrise des risques. Il est important de rappeler que chacun de ses outils à ses particularités. Ils ne sont pas forcément utilisables en l'état lorsque l'on rencontre une situation à risque. Ces outils sont des bases de travail, ajustable à chaque situation.

Il est parfois nécessaire de concevoir sa propre méthode pour obtenir un résultat adéquat à la situation et au problème posé. C'est pour cela que l'ICH Q9 précise cette idée de la façon suivante : « *Il n'est pas toujours approprié ni toujours nécessaire d'employer un processus formel de gestion du risque (à l'aide d'outils reconnus et/ou de procédures internes, par exemple, procédures opérationnelles). Des procédés de gestion des risques basés sur des outils empiriques et/ou des procédures sont également acceptables* » ^[31].

La maîtrise de la qualité au sein d'une entreprise passe donc par la mise en place d'un système de gestion des risques robuste, défini comme enjeu majeur de nos jours.

Pour prouver l'importance de ces outils et de la maîtrise des risques dans le cadre pharmaceutique, un outil présenté dans cette partie va être mis en pratique sur un processus qui attire de plus en plus l'attention des autorités compétentes à l'heure où le digital prend de l'ampleur. Il s'agit du processus d'archivage de la documentation papier.

Partie 3 : Application d'une méthode d'analyse de risque au processus d'archivage

L'archivage est et a toujours été une activité essentielle dans la vie d'une entreprise. Elle ne peut être mise de côté. En effet, chaque document produit a une valeur définie à un instant T. Pour un établissement pharmaceutique, les documents ayant de la valeur sont ceux qui couvrent les activités liées au cycle de vie du médicament et attestent de leur conformité avec les exigences réglementaires. Par ailleurs, ces documents de valeurs permettent à l'entreprise de faire valoir sa transparence auprès des parties prenantes telles que les patients, les professionnels de santé ou encore les autorités compétentes.

Au cours de la vie d'un établissement pharmaceutique, certains types de documents prennent de la valeur à la fois historique mais aussi administrative. On entend par valeur administrative, la valeur juridique d'un document. Cette valeur peut être croissante pour certains documents car les informations qu'ils contiennent permettent à l'entreprise de se protéger vis-à-vis, par exemple, de litiges avec des patients. L'archivage a donc toute son importance pour ces documents.

Dans cette thèse, nous partons du principe que les documents ayant une valeur croissante au fil du temps seront appelés « *documents clefs* ». La définition d'un « *document clef* » est exposée dans la suite de cette partie ainsi que les différents types de documents qu'un établissement pharmaceutique doit conserver. Nous pouvons alors nous questionner sur l'importance de conserver ces documents clefs ainsi que l'impact du processus mis en œuvre pour les conserver.

Pour répondre à ces interrogations de manière scientifique, deux types d'analyses de risques seront déployées.

Tout d'abord, revenons aux fondamentaux de cette troisième partie et plus particulièrement aux objectifs qui ont conduit à mener ces analyses et aux risques qui touchent directement l'archivage de la documentation papier.

1. Prérequis

1.1. Contexte

À l'heure actuelle, les établissements pharmaceutiques sont défiés de toutes parts, que ce soient par les patients et les médecins, mais aussi par les autorités compétentes, et même dans l'organisation de leurs structures internes. Il convient alors d'avoir, au sein de chaque établissement, des processus de gestion de la qualité robustes permettant une traçabilité de chaque activité et une transparence des résultats des plus totales. C'est, entre autres, grâce à la conservation des documents clefs que nous pouvons affirmer cela.

En effet, ces documents clefs ont toutes leurs importances, notamment dans les situations suivantes :

- Les autorités compétences (ANSM, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, etc ...) réalisent des inspections, inopinées ou non, auprès des établissements pharmaceutiques pour vérifier leur fonctionnement qui sera démontré entre autres grâce aux documents clefs.
- Lors de fusions-acquisitions d'entreprises, il est indispensable de disposer des documents clefs générés par l'entreprise rachetée, ne serait-ce que pour conserver l'historique des produits rachetés ainsi que toutes traces des événements passés les concernant (réclamations, cas de pharmacovigilance, rappels de lot, rupture de stocks, etc...). En effet, la responsabilité de ces nouveaux produits revient à l'acheteur.
- Ces documents clefs sont aussi nécessaires en cas de litiges entre l'établissement pharmaceutique et un ou des tiers, c'est-à-dire des patients ou des médecins.
- Enfin, en cas d'enquête de police incluant un établissement pharmaceutique, des documents clefs peuvent être réquisitionnés au cours de l'enquête pour apporter des informations et des réponses.

Il est à noter que la réglementation est en constante évolution, il est donc utile de garder les documents clefs pour leur historique et pour mettre en avant les nouveautés.

Les technologies sont aussi un point important à prendre en compte dans cette partie. En effet, le sujet principal de cette thèse concerne la documentation papier. Mais les technologies évoluent rapidement. Auparavant, la conservation des données était réalisée sur des disquettes, des microfilms ainsi que sur du papier ; désormais, c'est la gestion entièrement électronique des informations qui sera leader sur le marché de la conservation de la donnée. De plus, les conditions environnementales actuelles nous poussent à faire évoluer nos pratiques concernant l'utilisation du papier. Certaines autorités compétentes, comme par exemple le Conseil National de l'Ordre des Médecins, ont lancé la démarche en cessant l'utilisation du papier depuis septembre 2017. Du côté de l'ANSM, toutes les soumissions doivent maintenant être réalisées uniquement par voie électronique.

Ces différents points ouvrent à une multitude de questions :

- Les processus actuels de conservation des données sont-ils encore d'actualité ?
- Comment gérer les quantités de papier créées ces dernières décennies ?
- Quelles informations devons-nous conserver pour protéger l'entreprise et garder un historique des événements passés ?
- Etc...

Avant de répondre à ces questions, intéressons-nous aux objectifs du travail effectué.

1.2. Objectifs

Deux méthodes d'analyse de risques sont présentées dans cette dernière partie avec des objectifs distincts :

1. La **méthode « PfAS2018 »** qui permet de déterminer les documents sensibles que l'établissement doit conserver
2. La **méthode AMDEC** qui met en évidence les étapes à risques du processus d'archivage de la documentation papier

Le travail décrit ci-après est composé de deux objectifs. Il s'agit tout d'abord de déterminer quels sont les documents qui ont de la valeur pour un établissement pharmaceutique

exploitant et qui doivent, par conséquent, être conservés dans des dispositions adaptées. Dans un second temps, ces documents clefs étant généralement conservés au format papier, il convient d'évaluer la criticité du processus d'archivage de la documentation papier. Un exemple de processus d'archivage tiré des activités d'un laboratoire pharmaceutique exploitant est présenté en annexe 6. Ce processus est actuellement en place dans cet établissement et répond aux exigences réglementaires actuelles.

Ce double objectif s'inscrit dans le système de gestion de la qualité et d'amélioration continue du processus afin de s'assurer que les archives sont gérées dans un cadre sécurisé, pérenne et stable dans le temps.

Avant de présenter le cœur du travail réalisé, revenons sur les risques liés à l'archivage de la documentation papier. Ceci donnera une vue générale de l'importance de la bonne conservation de la documentation papier et s'ajoutera aux éléments décrits ci-dessus.

1.3. Les risques liés à l'archivage de la documentation papier

Actuellement, il existe plusieurs catégories de risques liés à l'archivage de la documentation papier. Ces risques concernent aussi bien les archives publiques que les archives privées. En voici une liste non exhaustive des principaux risques pouvant porter atteinte à l'infrastructure mais aussi ceux pouvant altérer directement la documentation papier ^[51] :

- **Les risques environnementaux :**
 - Les incendies, les inondations, les tremblements de terre,
 - Les fortes variations de température et d'humidité,
 - La présence de rongeurs et autres nuisibles pouvant engendrer une infestation,
 - La pollution,
 - Etc...
- **Les risques liés à l'homme :**
 - Le vol de documents que ce soit par des employés de l'entreprise ou bien des personnes extérieures,
 - Les intrusions et cambriolages de l'établissement pharmaceutique ou bien du site stockant les archives papiers,

- Les trafics de documents, les attentats, les destructions volontaires,
- Etc...
- **Les risques liés à l'aspect technique de l'infrastructure :**
 - Les pannes électriques entraînant des défauts au sein de la structure de stockage des documents papier, notamment au niveau de l'éclairage, des contrôles d'accès,
 - Une mauvaise maintenance dans le traitement de l'air,
 - Les dégâts des eaux ou les risques d'explosion,
 - Etc...

Il est important de prendre conscience de l'ensemble de ces risques et des dégâts qu'ils peuvent engendrer dans le cas où ils apparaissent. Car, en effet, si certains sont prévisibles, d'autres quant à eux peuvent survenir à tout moment notamment les risques environnementaux et certains risques liés aux aspects techniques de l'infrastructure. Cette prise de conscience permet alors de travailler sur les actions préventives à mettre en place pour faire en sorte de supprimer ces risques ou bien de les atténuer en les maîtrisant.

Après avoir exposé les risques liés à l'archivage et l'objectif de cette dernière partie, nous allons aborder la notion de « *documents clefs* » qui doivent être conservés par un établissement pharmaceutique.

2. Les documents clefs à conserver par un établissement exploitant

2.1. Définition d'un « *document clef* »

Dans un premier temps, nous pouvons nous interroger sur la problématique suivante : qu'appelle-t-on un « *document clef* » ?

Un document clef est un document ayant un lien avec la responsabilité pharmaceutique et l'activité « *Exploitant* ». Par ailleurs, comme mentionné au début de cette troisième partie, ces documents peuvent être utilisés et/ou consultés dans des situations particulières comme par exemple des enquêtes de polices ou des inspections.

Un document clef a donc une valeur à la fois pour l'entreprise mais aussi pour les parties prenantes comme les autorités compétentes, les patients, les prestataires, etc...

Il est à noter que ces documents sont considérés comme des documents clefs, sensibles par leur contenu mais aussi parfois parce que ce sont des documents originaux contenant des signatures qui prouvent leur authenticité.

Ces documents doivent donc être stockés dans des locaux sécurisés permettant ainsi de garantir une conservation sûre et confidentielle, une qualité et une accessibilité au document au fil du temps.

Il est à noter que la définition donnée à un document clef est purement personnelle et issue des recherches sur la réglementation liée à l'activité d'archivage ainsi que celle liée au statut d'établissement pharmaceutique exploitant.

Dans cette partie, nous considérerons que les documents clefs sont des documents sensibles vis-à-vis de la réglementation en vigueur et des autorités compétentes.

2.2. Quels sont les documents clefs à conserver ? Réponse selon une analyse de risque

2.2.1. Présentation de la méthode choisie

Considérer un document comme sensible signifie qu'il existe un risque potentiel et significatif lors de l'apparition de dangers.

Pour définir les documents à considérer comme sensibles, il est possible d'utiliser une ou plusieurs méthodes d'analyse de risque. Dans le cas présent, la méthode utilisée a été construite sur le concept de l'ICH Q9 et a été personnalisée pour répondre aux besoins de l'analyse, c'est-à-dire définir si un document est sensible ou non.

Cette méthode est appelée « PfAS2018 » avec : Pf pour l'établissement pharmaceutique exploitant dans lequel l'analyse de risque a été réalisée : Pfizer, AS pour le nom de l'auteur de ce travail : Aliénor Soulez et 2018 pour l'année de réalisation de ce travail.

Pour rappel, l'ICH Q9 n'impose pas de méthode particulière et dans certains cas, des outils empiriques sont acceptés. Les méthodes qualitatives exposées dans la seconde partie de cette thèse n'ont pas été retenues car elles ne sont pas adaptées, ni adaptable pour répondre au simple objectif de cette analyse. D'un côté, la méthode HACCP est utilisée pour évaluer les risques d'un processus complet composé de plusieurs étapes. De l'autre côté, la méthode HAZOP est adaptée à la conception d'équipement ou d'installation. Il est donc préférable de mettre en place une nouvelle méthode qui soit adaptée aux besoins de l'étude.

L'analyse de risque est réalisée sur l'ensemble des documents produits par les collaborateurs d'un établissement pharmaceutique exploitant. Elle est exclusivement qualitative et basée sur l'expérience.

2.2.2. Application de la méthode « PfAS2018 »

Nous cherchons ici à identifier la catégorie d'un document. Seuls deux choix s'offrent à nous, soit :

- Le document est considéré comme « sensible »,
- Le document n'est pas considéré comme « sensible ».

Le risque est donc le suivant : **Qu'un document soit perdu, détruit ou mal rangé (et donc non retrouvé).**

De plus, nous partons du principe que perdre un document dit « sensible » est inacceptable.

L'acceptabilité du risque conditionne donc la catégorisation selon le critère de « sensibilité » du document.

Pour définir si le risque est acceptable ou non, nous nous focalisons sur un critère en particulier : **la conséquence du risque**. Le résultat lié à chaque document est exposé ci-dessous dans le tableau 7.

Documents	Conséquence du risque	Évaluation du risque	Sensible
Procédures documentaires liées aux activités de l'exploitant	Importante : Impossibilité de présenter le document en inspection, impact sur la fiabilité du processus et sur la formation des collaborateurs à des opérations clefs	Non Acceptable	X
Qualité produits (réclamations, packaging, etc...)	Importante : Impact patient	Non Acceptable	X
Qualité distribution	Importante : Impact sur le produit et donc a posteriori sur le patient	Non Acceptable	X
Affaires réglementaires	Importante : Défaillance du dossier d'AMM	Non Acceptable	X
Pharmacovigilance	Importante : Perte de données relatives aux effets secondaires, risque patient	Non Acceptable	X
Juridique	Importante : Perte de données sur les collaborateurs, les processus et le fonctionnement de l'entreprise	Non Acceptable	X
Marketing (sauf document promotionnel qui est un document sensible)	Peu de conséquence pour l'activité exploitante de l'entreprise	Acceptable avec réserve	
Communication externe	Peu de conséquence pour l'activité de l'entreprise, sachant que les documents liés à la gestion de crise sont conservés par le pharmacien responsable	Acceptable avec réserve	
Finance	Importante : Perte de données sur le fonctionnement de l'entreprise	Non Acceptable	X
Données RH	Importante : Divulgence d'informations confidentielles, non-respect de l'éthique	Non Acceptable	X
Informatique	Importante : Piratage informatique, perte de données sur les outils BPF	Non Acceptable	X
Documents de travail	Pas de conséquences pour l'entreprise car pas de perte d'originaux de documents	Acceptable	
Documents non Pfizer	Pas de conséquence pour l'activité de l'entreprise	Acceptable	

Tableau 7 : Analyse de risques des documents papier d'un établissement pharmaceutique exploitant

2.2.3. Interprétation des résultats

Dans un premier temps, nous pouvons noter que les documents considérés comme sensibles ne relèvent pas seulement de l'activité « *exploitant* ». En effet, on retrouve les documents liés à l'activité des ressources humaines ainsi que ceux liés à l'activité informatique. Ces documents sont tout de même identifiés comme sensibles car ils peuvent être demandés notamment en cas de litiges avec un patient ou un ancien collaborateur.

Par ailleurs, cette analyse nous montre que la conséquence du risque a un impact direct sur la définition de la sensibilité. En effet, tous les documents ayant une évaluation non acceptable du risque ont une conséquence considérée comme importante et donc potentiellement grave.

Cette analyse ressemble à la méthode des défaillances car elle se réfère à la probabilité. Mais dans ce cas présent, la probabilité n'est pas quantifiée, il n'y a pas de cotation du risque ni de prise en compte de la détection du risque.

2.3. Conclusion

Cette méthode simplifiée a été élaborée ainsi car elle semble plus adaptée à une analyse de risque sur les documents liés à l'activité de l'exploitant, dont les conséquences immédiates pour l'entreprise peuvent également conduire à des conséquences plus ou moins directes pour le patient.

Les documents dont l'évaluation du risque est considérée comme non acceptable doivent donc être archivés et conservés dans des locaux sécurisés car ils participent entre autres à l'activité « exploitant » et sont sous la responsabilité pharmaceutique de l'entreprise.

Enfin, cette analyse de risque est utile à l'activité d'un établissement pharmaceutique puisqu'elle permet d'identifier de façon claire et précise les documents qui doivent être conservés. Par ailleurs, l'intégration de ces résultats dans la procédure d'archivage des documents permet de sensibiliser les collaborateurs sur les critères conduisant à la catégorisation « sensible » ou non d'un document.

Ce travail permet aussi de mener de nouvelles réflexions sur l'amélioration de l'identification des critères à prendre en compte.

Grâce à cette analyse de risque, nous connaissons les documents ayant un impact sur l'activité pharmaceutique des entreprises exploitant le médicament. Ces documents sont, pour la plupart, conservés et archivés en format papier. Nous allons, maintenant, nous intéresser au cœur de la problématique de cette thèse, c'est-à-dire, le processus d'archivage de la documentation papier. Nous pourrions ainsi déterminer les étapes critiques et réfléchir à leur impact.

3. Analyse de risques du processus d'archivage de la documentation papier

Dans cette dernière partie, nous allons nous intéresser à l'analyse de risques des étapes du processus d'archivage de la documentation papier.

Cette analyse de risque a pour objectif de déterminer les étapes à risque et donc critiques dans ce processus et de proposer des mesures correctives et préventives pour minimiser l'apparition des risques identifiés. Au-delà de ces prises de décisions, cette analyse permet aussi de réfléchir, de manière plus large, aux solutions d'amélioration des pratiques d'archivage au sein de l'établissement pharmaceutique exploitant.

Dans un premier temps, la méthode d'analyse choisie ainsi que les étapes du processus d'archivage de la documentation papier vont être exposés.

3.1. Choix de la méthode

Pour analyser les risques pouvant survenir à chacune des étapes du processus de classement et d'archivage des documents papier, c'est la méthode AMDEC qui a été retenue parmi toutes celles présentées dans la deuxième partie de cette thèse. En effet, son aspect quantitatif permet de catégoriser les risques identifiés. C'est aussi le cas de la méthode APR, mais à la différence de celle-ci, l'AMDEC est une méthode qui examine en profondeur chacune des étapes d'un processus. L'APR, comme son nom l'indique, est utilisée en amont de la mise en place d'un procédé. Ce n'est pas le cas ici, puisque le processus d'archivage de la documentation papier est déjà en place. Ce dernier est un atout dans l'utilisation de la méthode AMDEC puisqu' « *il faut connaître les fonctionnements du système pour pouvoir*

décrire ce qui se passe quand apparaît un mode de défaillance d'un composant et suivre la chaîne de la cause vers les conséquences » ^[52].

L'intérêt de ce travail porte aussi sur la recherche d'actions correctives et préventives permettant de maîtriser les risques identifiés.

L'utilisation de la méthode AMDEC permet également de démontrer que cette méthode est aussi applicable aux activités d'un établissement pharmaceutique exploitant et pas seulement aux sites de production.

Il est à noter que la difficulté majeure de cette analyse de risque réside dans le fait que, contrairement à un site de production où les machines sont paramétrées pour réaliser un processus de façon claire et précise, les processus d'un site exploitant ne sont pas toujours paramétrés à la perfection. C'est le cas pour le processus d'archivage de la documentation papier. En effet, sur ce type de processus, aucune machine n'est intégrée au processus, tout est effectué par la main d'œuvre humaine. Les aléas sont donc potentiellement plus fréquents et moins prévisibles.

Les résultats de l'analyse seront présentés sous la forme d'un tableau récapitulant l'ensemble des étapes du processus associés aux éléments suivants :

- Mode de défaillance identifié
- Cause(s) de la défaillance
- Effet(s) engendré(s)
- Cotation attribuée au regard de la sévérité, de l'occurrence et de la détection du risque
- L'indice NPR
- Le niveau de priorité associé à l'indice NPR

À ces informations seront ajoutées les actions correctives et préventives et la nouvelle cotation associée.

3.2. Préparation de l'analyse

3.2.1. Présentation du processus

Avant de présenter l'analyse de risque et la démarche employée, il convient de se focaliser sur le processus d'archivage de la documentation papier actuellement en vigueur dans l'établissement pharmaceutique exploitant A.

Ce processus se décompose en dix étapes et est présenté en Annexe 6.

Il est défini selon deux grandes phases :

1. **Le classement et la conservation temporaire des documents papier dans les locaux** de l'établissement pharmaceutique A. Cette phase correspond aux étapes 1 à 6.
2. **L'archivage des documents papiers chez un prestataire d'archivage externe** jusqu'à ce que le délai de conservation soit dépassé. Cette seconde phase correspond aux étapes 7 à 10.

Comme évoqué dans la première partie de cette thèse, on considère qu'un document est une archive dès sa création. Le classement et la conservation temporaire des documents papier font donc partie intégrante de la notion d'archivage.

3.2.2. Constitution du groupe de travail

Le groupe de travail est constitué :

- Du responsable Éthique et Compliance pharmaceutique,
- D'un pharmacien Assurance Qualité Exploitant,
- Des collaborateurs effectuant le classement et l'archivage de la documentation papier de leur département,
- De moi-même pour la mise en place de l'analyse de risque.

3.2.3. Définition des cotations et du facteur de priorité

- **Sévérité du risque :**

Note	Impact sur le patient	Impact économique
64	Impact potentiel sévère sur le patient	Impact fort
16	Impact potentiel moyen sur le patient	Impact modéré
4	Impact potentiel faible sur le patient	Impact faible
1	Pas d'impact sur le patient	Pas impact

Tableau 8 : Cotation de la sévérité (S)

- **Probabilité d'apparition du risque :**

Note	Probabilité	Occurrence
16	10%	Fréquent : s'est produit très régulièrement dans notre entreprise
4	1%	Probable : s'est produit régulièrement dans notre entreprise
2	0,10%	Rare : s'est produit dans notre entreprise
1	0,01%	Ne s'est jamais produit dans notre entreprise

Tableau 9 : Cotation de la probabilité d'apparition (P)

- **Détection du risque :**

Note	Probabilité de détection	Détectabilité
16	<1%	Indétectable
4	<20%	Détection faible
2	Entre 20 et 95%	Détection modérée
1	>95%	Systématiquement détectable

Tableau 10 : Cotation de la détection (D)

- **Calcul du facteur de priorité :**

$$\text{NPR} = \text{S} \times \text{P} \times \text{D}$$

Avec les éléments suivants :

NPR = Nombre Prioritaire de Risque
S = Sévérité du risque
P = Probabilité d'apparition du risque
D = Détection du risque

- **Niveau d'acceptabilité du risque :**

Pour définir la limite d'acceptation d'un risque, on considère le schéma suivant selon les cotations définies pour la sévérité et la fréquence d'apparition d'un risque :

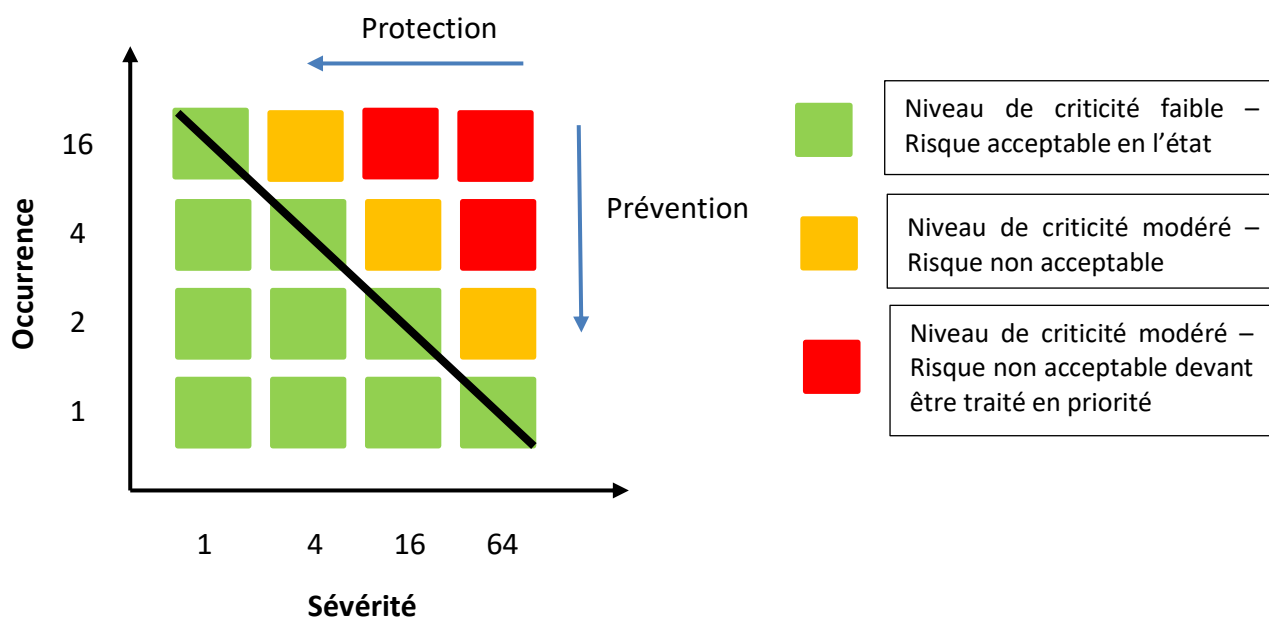


Figure 13 : Définition de la limite d'acceptation du risque

D'un côté, le risque est acceptable en l'état si la criticité est inférieure à 64. De l'autre côté, le risque sera considéré comme inacceptable selon deux niveaux si la criticité est supérieure ou égale à 64. Ces informations se traduisent de la façon suivante :

Criticité Faible	$1 \leq \text{NPR} < 64$
Criticité Modérée	$64 \leq \text{NPR} < 128$
Risque Non Acceptable	$\text{NPR} \geq 128$

Tableau 11 : Niveaux de criticité

Avec tous ces éléments mathématiques, nous pouvons maintenant nous intéresser aux modes de défaillances qui peuvent affecter le processus d'archivage de la documentation papier.

3.3. Détermination des modes de défaillances, des causes et des conséquences

Pour chaque étape du processus d'archivage de la documentation papier, le groupe de travail a réfléchi aux différentes défaillances potentielles du processus. Elles sont listées dans le tableau 11 présenté à la page suivante. De plus, pour chaque mode de défaillance, des causes et des conséquences ont été identifiées.

Étape	Mode de défaillance	Cause	Conséquence(s) potentielle(s)
1. Identification des documents sensibles	Ne pas archiver	Non-respect de la procédure, non connaissance de la définition d'un document sensible	Perte de données
2. Mettre en boîte le document	Ne pas archiver	Manque de formation et de prise de conscience de l'importance de l'archivage, non suivi de la procédure	Perte du document à court ou long terme, réputation
	Tout archiver	Manque de temps, accumulation de documents à archiver	Augmentation de la quantité de boîtes d'archives, perte de temps, difficulté à retrouver le document
3. Renseigner le fichier de suivi interne du département	Mauvais renseignement du fichier, contenu manquant de détails	Manque de formation, non suivi de la procédure	Perte de temps, perte du document, réputation
4. Identifier la boîte via l'outil « Archives en ligne »	Mauvais renseignement du fichier, année de destruction non respectée	Manque de formation à l'utilisation de l'outil, non suivi de la procédure	Perte du document, destruction précoce, réputation
5. Stocker la boîte d'archive	Stockage dans un local non approprié, insalubre, non sécurisé, à même le sol par manque de place, etc...	Manque de formation, non suivi de la procédure, ne pas savoir où ranger la boîte, manque d'anticipation	Perte de temps, conséquences environnementales (destruction due à un dégât des eaux, un incendie), réputation, risque patient
6. Consulter un document	Ne pas indiquer l'emprunt du document	Document de traçabilité non accessible, manque de formation, non-respect de la procédure	Perte de temps, perte du document, réputation, risque patient
	Ne pas remettre le document	Manque de formation, non-respect de la procédure	Perte de temps, perte du document, réputation, risque patient
7. Demander l'archivage externe	Boîtes non sélectionnées enlevées par le prestataire	Listing des boîtes à enlever non à jour, collaborateur non présent au moment de l'enlèvement	Perte de temps, réputation, risque patient
8. Consultation d'un document	Réception d'une boîte ne contenant pas le document recherché	Mauvais renseignement dans le fichier ou l'outil	Perte de temps, réputation, risque patient, conséquences en cas de litiges, risque patient
9. Retourner une boîte d'archives	Retourner une boîte non complète	Non-respect de la procédure	Perte de temps, conséquence économique, perte du document, risque patient
10. Demander la destruction	Détruire un document à une date ne correspondant pas à la procédure, date de destruction non adaptée	Non-respect de la procédure	Perte de documents et de données ayant des conséquences en cas de litiges, réputation, risque patient

Tableau 12 : Identification des risques, des causes et des conséquences

Maintenant que les modes de défaillances, leur(s) cause(s) et leur(s) conséquence(s) ont été déterminés, nous allons étudier de plus près l'impact que peuvent avoir chacun de ces modes de défaillances.

3.4. Analyse du processus selon la méthode AMDEC

L'analyse du processus est détaillée dans le tableau 12 suivant et reprend pour chaque défaillance, les causes et les conséquences déterminées à l'étape précédente ainsi que la cotation associée. On obtient alors un niveau de priorité pour chaque défaillance qui nous permet de définir quelles sont les défaillances à traiter en premier.

Puis dans un second temps, des actions correctives seront proposées suivies d'une nouvelle cotation de RPN. Ceci nous permet d'évaluer l'impact des actions correctives et préventives sur les potentiels risques.

Étape	Mode de défaillance	Conséquence(s) potentielle(s)	S	Cause	P	Moyen de détection/prévention actuel	D	RPN	Actions correctives/préventives complémentaires à mettre en place	Résultats potentiels			
										S	P	D	RPN
1. Identification des documents sensibles	Ne pas identifier les documents sensibles	Perte de données	64	Non-respect de la procédure, non connaissance de la définition d'un document sensible	2	Formation des collaborateurs à la procédure	4	512	Communication régulière aux collaborateurs sur la définition d'un document clef et sur l'importance du processus d'archivage	64	1	1	64
2. Mettre en boîte le document	Ne pas archiver	Perte du document à court ou long terme, réputation	64	Manque de formation et de prise de conscience de l'importance de l'archivage, non suivi de la procédure	4	Formation des collaborateurs à la procédure	4	1024	Communication régulière aux collaborateurs sur la définition d'un document clef et sur l'importance du processus d'archivage	64	1	1	64
	Tout archiver	Augmentation de la quantité de boîtes d'archives, perte de temps, difficulté à retrouver le document	4	Manque de temps, accumulation de documents à archiver	4	Formation des collaborateurs à la procédure	4	64	Renforcer la formation de la procédure et impliquer le manager de chaque collaborateur pour le suivi	4	2	1	8
3. Renseigner le fichier de suivi interne du département	Mauvais renseignement des fichiers de suivi, contenu manquant de détails	Perte de temps, perte du document, réputation	16	Manque de formation, non suivi de la procédure	2	Saisir les informations en s'assurant de la conformité avec le contenu de la boîte	2	64	Renforcer la formation de la procédure et impliquer le manager de chaque collaborateur pour le suivi	16	2	1	32
4. Identifier la boîte via la plateforme en ligne du prestataire	Mauvais renseignement des fichiers de suivi, contenu manquant de détails	Perte du document, destruction précoce, réputation	16	Manque de formation à l'utilisation de l'outil, non suivi de la procédure	2	Saisir les informations dans la plateforme en s'assurant de la conformité avec le contenu de la boîte et le fichier interne	2	64	Renforcer la formation à l'utilisation de la plateforme en ligne du prestataire et session de formation en présentiel	16	2	1	32

Étape	Mode de défaillance	Conséquence(s) potentielle(s)	S	Cause	P	Moyen de détection/prévention actuel	D	RPN	Actions correctives/préventives complémentaires à mettre en place	Résultats potentiels			
										S	P	D	RPN
5. Stocker la boîte d'archive	Stockage dans un local non approprié, non sécurisé, à même le sol par manque de place, etc...	Perte de temps, conséquences environnementales (destruction due à un dégât des eaux, un incendie), réputation, risque patient	64	Manque de formation, non suivi de la procédure, ne pas savoir où ranger la boîte, manque d'anticipation	4	Formation des collaborateurs à la procédure	2	512	Sensibilisation des collaborateurs sur les conditions de stockage des documents au sein d'un établissement pharmaceutique. Contrôles réguliers des locaux	64	1	1	64
6. Consulter un document	Ne pas indiquer l'emprunt du document	Perte de temps, perte du document, réputation, risque patient	4	Document de traçabilité non accessible, manque de formation, non-respect de la procédure	4	Formation des collaborateurs à la procédure	4	64	Renforcer la formation de la procédure et impliquer le manager de chaque collaborateur pour le suivi	4	4	1	16
	Ne pas remettre le document	Perte de temps, perte du document, réputation, risque patient	16	Manque de formation, non-respect de la procédure	2	Formation des collaborateurs à la procédure	2	64	Renforcer la formation de la procédure et impliquer le manager de chaque collaborateur pour le suivi	16	2	1	32
7. Demander l'archivage externe	Boîtes non sélectionnées enlevées par le prestataire	Perte de temps, réputation, risque patient	4	Listing des boîtes à enlever non à jour, collaborateur non présent au moment de l'enlèvement	1	Présence d'un collaborateur pour s'assurer de la prise en charge des bonnes boîtes	2	8	/	/	/	/	/
	Boîtes prises en charge par le prestataire mais non mentionnées dans la plateforme en ligne	Perte de temps, réputation, risque patient	4	Listing des boîtes stockées chez le prestataire non mis à jour	2	Contrôle des informations transmises sur la plateforme en ligne	2	16	/	/	/	/	/

Étape	Mode de défaillance	Conséquence(s) potentielle(s)	S	Cause	P	Moyen de détection/prévention actuel	D	RPN	Actions correctives/préventives complémentaires à mettre en place	Résultats potentiels			
										S	P	D	RPN
8. Consultation d'un document	Réception d'une boîte ne contenant pas le document recherché	Perte de temps, réputation, risque patient, conséquences en cas de litiges, risque patient	16	Mauvais renseignement dans le fichier ou l'outil	2	Formation des collaborateurs à l'exécution du processus	1	32	/	/	/	/	/
9. Retourner une boîte d'archives	Retourner une boîte non complète	Perte de temps, conséquence économique, perte du document, risque patient	16	Non-respect de la procédure	2	Formation des collaborateurs à l'exécution des tâches	2	64	Renforcer la formation de la procédure et impliquer le manager de chaque collaborateur pour le suivi	16	2	1	32
10. Demander la destruction	Détruire un document à une date ne correspondant pas à la procédure et sans autorisation	Perte de documents et de données ayant des conséquences en cas de litiges, réputation, risque patient	16	Non-respect de la procédure	1	Formation des collaborateurs à l'exécution des tâches, validation de la destruction par le manager	1	16	/	/	/	/	/

Tableau 13: Application de la méthode AMDEC au processus de classement et d'archivage de la documentation papier

3.5. Interprétations des résultats et mise en place de mesures correctives/préventives

3.5.1. Commentaires sur l'application de la méthode AMDEC

Le tableau d'analyse comporte deux types de couleurs pour différencier les éléments suivants :

- En bleu : l'analyse qui a déjà été menée dans l'année et qui a amené le groupe de travail à réfléchir à des actions correctives et préventives,
- En violet : l'analyse qui devra être menée dans les prochains mois pour s'assurer de la validité des actions et de la diminution des risques initiaux.

Aucune difficulté particulière n'a été rencontrée lors de la phase d'identification des défaillances potentielles car les éléments sont basés sur l'expérience humaine.

En revanche, on constate que les défaillances ayant une criticité modérée ou inacceptable sont situées dans la partie du processus sous la responsabilité des collaborateurs du laboratoire pharmaceutique exploitant.

Les étapes 7, 8 et 10 sont des étapes totalement informatisées. Il est nécessaire d'utiliser la plateforme en ligne du prestataire pour demander une intervention pour enlèvement des boîtes sélectionnées, pour consulter un document stocké dans ses locaux ou bien pour en détruire. Les autres étapes ne sont pas informatisées hormis les étapes 3 et 9 et peuvent donc engendrer des risques d'erreurs humaines.

3.5.2. Interprétations

Chaque valeur est attribuée en fonction du retour d'expérience du groupe de travail. On constate que les défaillances prioritaires sont les suivantes :

- Ne pas identifier les documents sensibles,
- Ne pas archiver les documents sensibles,
- Stockage dans un local non approprié, non sécurisé, à même le sol par manque de place.

Voici quelques explications liées à la cotation des défaillances prioritaires :

- **L'identification des documents sensibles** est une étape très importante puisqu'elle conditionne le bon déroulement du processus d'archivage. Il est donc important que cette notion soit bien comprise de tous les collaborateurs et qu'elle soit effectuée avec la plus grande vigilance.
- **Ne pas archiver** ses documents a aussi un impact fort. En effet, ne pas archiver est un manquement à la réglementation en vigueur (BPF et CSP). De plus, ceci se traduit de la façon suivante :
 - Perte de la donnée produite précédemment,
 - Aucune trace de l'activité n'est conservée selon les normes,
 - Aucune preuve ne peut être apportée lors des inspections des autorités compétentes, des audits internes ou encore lors des litiges impliquant l'établissement pharmaceutique.
- **Le lieu de stockage** est primordial pour la bonne conservation des documents. On le voit ici, le risque est coté à 512. En effet, si le lieu de stockage n'est pas adapté ou bien que les documents ne sont pas stockés dans des conditions de confidentialité sécurisées, cela peut entraîner la destruction partielle ou totale des documents (exemples : boîtes entreposées à même le sol, empilées les unes sur les autres, dans le passage empêchant la circulation et l'accès aux étagères). En cas d'inspection, un écart ou une injonction peuvent être émis à l'encontre du laboratoire pour non-respect de la réglementation.

Grâce à la mise en évidence des défaillances prioritaires et aux explications apportées quant à la cotation qui a été associée, nous allons maintenant nous intéresser aux actions correctives et préventives à mettre en place pour ces étapes.

3.5.3. Mises en place d'actions correctives et préventives

À partir de cette analyse, le groupe de travail a réfléchi aux actions correctives et préventives complémentaires à mettre en place pour diminuer la criticité des défaillances. Elles sont présentées dans le tableau 13 précédent et ont été le fruit d'une première réflexion.

Mise en place d'actions pour les défaillances prioritaires :

Au total, trois actions permettront de diminuer les défaillances prioritaires liées au processus d'archivage de la documentation papier :

- Une communication régulière aux collaborateurs sur la définition d'un « *document clef* » et sur l'importance du processus d'archivage,
- Une sensibilisation des collaborateurs sur les conditions de stockage des documents au sein d'un établissement pharmaceutique.

Ces deux premières actions pourront être relayées grâce à l'envoi de mails ainsi que la distribution de flyers aux collaborateurs pour rappeler de manière claire et précise ces éléments. L'utilisation des réseaux sociaux internes à l'établissement pharmaceutique sera aussi une possibilité pour faire passer des messages de rappels.

- Un contrôle régulier des locaux devra être mis en place pour s'assurer que des documents ne sont pas stockés dans des lieux inappropriés et que ceux entreposés dans les locaux sécurisés adaptés sont stockés et archivés selon le processus en vigueur.

À cela s'ajoute le renforcement de la surveillance déjà en place comme par exemple la formation des collaborateurs au processus d'archivage. Il est important de sensibiliser les collaborateurs à la gestion documentaire et notamment à la partie sur l'archivage qui conditionne tout le travail effectué antérieurement à celle-ci et qui permet de protéger l'entreprise et de la faire vivre. Pour cela, des exemples sont apportés aux collaborateurs lors de la formation comme par exemple les répercussions d'un manquement aux règles de l'archivage.

Réflexions sur le niveau de risque intermédiaire :

Nous avons choisi de traiter en premier lieu les défaillances ayant un risque inacceptable supérieur ou égal à 128. Dans un second temps, nous pouvons nous intéresser aux défaillances ayant une criticité modérée puisqu'elles ne sont pas considérées comme ayant un faible impact.

Les défaillances ayant une criticité modérée sont les suivantes :

- L'action de tout archiver,
- Le renseignement incomplet ou inapproprié du fichier de suivi interne du service effectuant de l'archivage ou bien lors de la saisie dans la plateforme en ligne,
- Ne pas indiquer qu'un document a été emprunté pour consultation ou bien ne pas le remettre à sa place après la consultation,
- L'action de retourner une boîte non complète au prestataire d'archivage externe après consultation.

Pour diminuer la criticité de ces défaillances, il sera possible de renforcer la formation des collaborateurs pour les sensibiliser sur les conséquences de l'archivage de tous les documents sans tri préalable. L'implication du manager permettra de renforcer le suivi de ces actions.

L'utilisation de la plateforme en ligne du prestataire pourra être renforcée grâce à la création d'un support de formation plus didactique ainsi que la mise en place de session de formation en présentiel pour les collaborateurs ayant un droit d'accès et souhaitant externaliser les documents archivés de son service.

Actuellement, ces actions ne sont pas encore mises en place mais l'objectif est d'avoir un retour avant la fin de l'année de 2018. Suite à cela, l'impact des actions correctives et préventives sera à nouveau évalué pour s'assurer qu'elles ont permis de diminuer l'apparition des défaillances. Le nouveau calcul du RPN présenté dans le tableau 13 donc une estimation de l'impact des actions mais il a été évalué avec beaucoup de réflexion.

Avec la nouvelle cotation proposée et estimée, plus aucun risque n'apparaît comme inacceptable. Néanmoins, les trois défaillances potentielles qui avaient initialement une criticité inacceptable sont passées à une criticité modérée qui devra être surveillée régulièrement.

La revue du processus actuel d'archivage de la documentation papier nous a permis d'évaluer le niveau actuel de gestion des risques et quelles pourraient être les manières d'atténuer les risques identifiés.

La présentation de ces différents risques ainsi que les actions proposées pour les réduire renvoie à la question suivante : n'y-a-t-il pas un outil ou un système plus adapté à ce type de processus ?

4. Vers une dématérialisation et une gestion documentaire électronique

L'adaptation de la méthode AMDEC à un processus exploitant n'a pas été une activité simple mais il est possible d'en ressortir des résultats cohérents avec la réalité et d'améliorer la gestion des risques sur ce type de processus.

D'après ces résultats, il convient d'admettre que les risques les plus forts viennent essentiellement des actions réalisées par la main d'œuvre humaine.

Dans ce processus, l'utilisation d'une plateforme électronique par un établissement pharmaceutique et un prestataire d'archivage externe permet de sécuriser les flux de données entrant et sortant notamment au moment de la demande d'intervention du prestataire pour l'enlèvement des boîtes d'archives, la consultation d'un document ou encore pour sa destruction.

La gestion électronique des informations a donc des avantages notamment la sécurisation des informations et permet de diminuer les risques d'erreurs humaines. En revanche, d'autres risques peuvent apparaître dans le cas où le processus d'archivage est totalement informatisé. Le risque de la perte de données est toujours possible, le support sera simplement différent. Les plans d'actions pour diminuer ces nouveaux risques seront donc différents de ceux mis en place pour la documentation papier.

À l'heure actuelle, il est important d'envisager de gérer la documentation à cent pour cent de manière électronique. Ce format de gestion des activités des entreprises prend de plus en plus d'ampleur. C'est, en effet, LA technologie de notre temps et elle s'inscrit dans la continuité du processus zéro papier qui fait partie des objectifs futurs de la plupart des entreprises.

Dans le cas de l'établissement pharmaceutique exploitant A, la gestion électronique de la documentation est la prochaine étape du système de management de l'entreprise.

Pour cela, l'entreprise devra dans un premier temps gérer les documents qui ne peuvent être détruits car leur durée de conservation n'est pas encore dépassée. Il s'agira alors de dématérialiser l'ensemble de ces documents. De nouveaux enjeux seront évoqués comme par exemple, le choix du prestataire qui effectuera la dématérialisation ou encore les coûts que cela représentera.

Ensuite, il sera possible d'envisager de travailler selon une gestion électronique de la documentation. Pour être en accord avec la réglementation, il sera nécessaire de s'assurer que le système de gestion électronique respecte les exigences en vigueur. Ceci se traduit par la validation des systèmes informatisés, c'est-à-dire vérifier le respect de l'annexe 11 des BPF intitulée « *Systèmes informatisés* ». Dans le cas des entreprises américaines, il sera nécessaire de travailler en accord avec le titre 21 part 11 du Code of Federal Regulations qui établit les règlements de la FDA sur les enregistrements électroniques ainsi que les signatures électroniques.

Conclusion

L'archivage de la documentation papier fait partie intégrante du système de gestion de la qualité des établissements pharmaceutiques. Cette étape finale de la gestion documentaire présente de nombreux intérêts mais aussi des enjeux importants en termes de réglementation, de réputation mais aussi pour la qualité et la sécurité des médicaments fabriqués.

La méthode AMDEC nous a permis d'identifier les potentiels risques liés au processus d'archivage de la documentation papier ainsi que leur criticité. Cette analyse a été réalisée de manière subjective et avec l'expérience des collaborateurs de l'établissement pharmaceutique exploitant A. Les résultats qui en ressortent, c'est-à-dire les réflexions menées sur les actions correctives et préventives, permettent d'améliorer le processus actuel et de maîtriser les risques identifiés.

De manière générale, les établissements pharmaceutiques ont toujours besoin des documents papiers puisque ce sont les originaux qui tracent la mise en place d'un processus, d'un contrat ou encore d'un accord. Ce sont ces documents qui seront utilisés notamment en cas d'inspection, d'un litige ou d'une enquête. Ils sont donc essentiels à la vie d'une entreprise.

D'un autre côté, cette analyse nous a aussi montré que la gestion électronique des données nous permet d'éviter certains types d'erreurs humaines. Dans ce cas-là, il convient de valider le système informatisé utilisé. En effet, de nouveaux risques potentiels seront à prévoir puisque cet environnement est différent de celui de l'archivage papier.

L'ère du papier n'est donc pas totalement révolue. En revanche, l'évolution des pratiques est en marche et de plus en plus d'entreprises se tournent vers la gestion électronique de la documentation et l'archivage en fait intégralement partie.

Bibliographie

- [1] Légifrance. *Légifrance, le service public de la diffusion du droit* [en ligne], <https://www.legifrance.gouv.fr>, consulté le 05 septembre 2018
- [2] Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. *Ordre national des pharmaciens* [en ligne], <http://www.ordre.pharmacien.fr>, consulté le 11 septembre 2018
- [3] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Rappel aux exploitants et aux distributeurs relatif à leurs obligations en matière de traçabilité* [en ligne], https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d061eb77094d32e672920643c7e69f72.pdf, consulté le 11 septembre 2018
- [4] Anne-Catherine MAILLOLS-PERROY. Le pharmacien responsable de l'établissement exploitant. *Panorama de droit pharmaceutique*, Janvier **2017**. N°4. p. 5 à 22.
- [5] Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal Officiel de l'Union européenne*, **2001**. N° L 311. p. 0067-0128
- [6] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de fabrication*. Bulletin officiel N° 2015/12 bis. Paris : Bureau de la politique documentaire. **2017**. 313 p
- [7] Académie Nationale de Pharmacie. *La Personne Qualifiée Européenne (EU QP), variabilité de ses responsabilités et de l'application de la " QP Discretion " en Europe* [en ligne], http://www.acadpharm.org/dos_public/Presentation - Seance Academique Dediee - La Personne Qualifiee Europeenne - FINAL 12FEV2015.pdf, consulté le 6 septembre 2018
- [8] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Lignes directrices relatives aux suites d'inspection* [en ligne], https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90bf292fe989ccb538458fc5a845302.pdf, consulté le 15 septembre 2018
- [9] Direction des Archives Département de Seine-Maritime. *La gestion des archives publiques dans le département de Seine-Maritime – Guide des procédures* [en ligne],

<http://www.archivesdepartementales76.net/pdf/guidedeproceduresautreservicespublics.pdf>, consulté le 01 septembre 2018

[10] Sénat. *Sénat un site au service des citoyens* [en ligne], <https://www.senat.fr/rap/a07-147/a07-1479.html>, consulté le 30 août 2018

[11] École des Chartes (Elec). *Éditions en ligne de l'École des chartes (Elec)* [en ligne], <http://elec.enc.sorbonne.fr/conferences/caya#ftn2>, consulté le 01 septembre 2018

[12] Stéphanie Roussel. *Principes de la collecte des archives en France et perspectives d'évolution.* [en ligne], https://francearchives.fr/file/bef0ec7a6359c03cb31081ab335fb5f37ebb6885/static_4877.pdf, consulté le 01 septembre 2018

[13] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain.* Bulletin officiel N° 2014/9 bis. Paris : Bureau de la politique documentaire. **2014**. 32 p.

[14] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de laboratoire* [en ligne], [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/4), consulté le 27 août 2018

[15] Directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes des bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques. *Journal officiel de l'Union européenne*. **2004**. N° L 050. p. 0044-0059

[16] Organisation de Coopération et de Développement Économique. *Série sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes – Numéro 1 – Principes de l'OCDE de Bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997)* [en ligne], [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=fr](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=fr), consulté le 27 août 2018

[17] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance* [en ligne], https://www.ansm.sante.fr/content/download/115483/1461439/version/1/file/BPPV-fevrier_2018.pdf, consulté le 28 août 2018

- [18] Règlement d'Exécution (UE) N° 520/2012 de la Commission du 19 juin 2012 sur l'exécution des activités de pharmacovigilance prévues par le règlement (CE) N°726/2004 du Parlement européen et du Conseil et par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil. *Journal officiel de l'Union européenne*. **2012**. N° L 159. p. 0005-0025
- [19] Ordre national des pharmaciens. *Recommandations pour l'archivage de la documentation relative aux produits pharmaceutiques*. Février 2008. 22 p
- [20] Arcalys. *Arcalys archives, solution globale pour la gestion de vos archives* [en ligne], <http://www.arcalys.com/archivage/pourquoi-externaliser-ses-archives-est-avantageux-et-economique/>, consulté le 02 septembre 2018
- [21] LAROUSSE. *Dictionnaire de français* [en ligne], <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais>, consulté le 30 mars 2018
- [22] Gouvernement du Canada. *Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail* [en ligne], http://www.cchst.com/oshanswers/hsprograms/hazard_risk.html, consulté le 7 avril 2018
- [23] Officiel Prévention. *SANTE ET SECURITE AU TRAVAIL* [en ligne], http://www.officiel-prevention.com/formation/fiches-metier/detail_dossier_CHSCT.php?rub=89&ssrub=206&dossierid=218, consulté le 18 avril 2018
- [24] Organisation internationale de normalisation. *ISO/CEI Guide 51:2014 (fr) Aspects liés à la sécurité – Principes directeurs pour les inclure dans les normes* [en ligne], <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso-iec:guide:51:ed-3:v1:fr:term:3.1>, consulté le 25 août 2018
- [25] Organisation internationale de normalisation. *ISO/Guide 73:2009 (fr) Management du risque - Vocabulaire* [en ligne], <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>, consulté le 25 août 2018
- [26] Académie de Strasbourg. *L'approche des risques – Analyse, évaluation, suppression-réduction* [en ligne], [https://www.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Securite - Risques - Dechets/Enseignement ES ST/PAF 2009-10/approche des risques version complete - Anne Issenlor.pdf](https://www.ac-strasbourg.fr/fileadmin/pedagogie/biotechnologies/Securite_-_Risques_-_Dechets/Enseignement_ES_ST/PAF_2009-10/approche_des_risques_version_compleete_-_Anne_Issenlor.pdf), consulté le 31 octobre 2018

- [27] Gouvernement du Québec. *Office québécois de la langue française* [en ligne], https://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/bibliotheque/dictionnaires/terminologie_risque/gestion_risque.html, consulté le 17 septembre 2018
- [28] Les Echos. *Les Echos.fr : Actualité économique, financière* [en ligne], https://www.lesechos.fr/finance-marches/vernimmen/definition_gestion-des-risques.html, consulté le 13 avril 2018
- [29] Haute Autorité de Santé. *Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social* [en ligne], https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1661118/fr/gerer-les-risques, consulté le 13 avril 2018
- [30] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Welcome to the ICH official website* [en ligne], <http://www.ich.org/about/history.html>, consulté le 24 août 2018
- [31] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline : Quality Risk Management Q9. 2005. 19p.
- [32] RAYAN Iheb. *Les outils et techniques du management des risques* [en ligne], <https://fr.slideshare.net/jiljap/outils-et-techniques-des-gestion-des-risques>, consulté le 8 août 2018
- [33] RABAUD Lucie. Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. 2008. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Nantes. N°24. 135 p.
- [34] QUAPA. *HACCP : Hazard Analysis Critical Control Point, méthode et principes de gestion de la sécurité sanitaire des aliments* [en ligne], http://www.haccp-guide.fr/histoire_haccp.htm, consulté le 15 juillet 2018
- [35] World Health Organization. Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals, 2003. Who Technical Report Series, N°908. p. 99-112.

- [36] Carole de SAINT STEBAN. De l'application des règles à la gestion des risques qualité du médicament. 2011. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Tours. 73p.
- [37] Organisme pour la Sécurité et la Qualité de la Chaîne Alimentaire. *Sécurité alimentaire* [en ligne], http://securite-alimentaire.public.lu/professionnel/Denrees-alimentaires/Hygiene-alimentaire/fiches_info/fiche_informative_F_009.pdf, consulté le 08 août 2018
- [38] LEDOUX Chloé. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols. 2014. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Rouen. 126 p.
- [39] Organisme pour la Sécurité et la Qualité de la Chaîne Alimentaire. *Résumé de la démarche : Préparation de l'étude HACCP* [en ligne], http://securite-alimentaire.public.lu/professionnel/Denrees-alimentaires/Hygiene-alimentaire/fiches_info/fiche_informative_F_009.pdf, consulté le 08 août 2018
- [40] Afnor Groupe. Module de soutien ISO 22000 : N°12 HACCP CODEX vs HACCP ISO 22000. 12eme version. AFNOR, **2011**. 14p.
- [41] Ibtissam El HASSANI. *Management des risques – Chapitre 6 : HAZOP, HAZard and Operability* [en ligne], <https://fr.slideshare.net/ibtissamelhassani13/management-des-risques-6-hazop-hazard-and-operability>, consulté le 20 septembre 2018
- [42] Commission Electrotechnique Internationale. Norme internationale CEI 61882 : Etudes de danger et d'exploitabilité (études HAZOP) – Guide d'application. 2^{ème} ed. CEI, **2016**. 116p.
- [43] LANDY, Gérard. *AMDEC - Guide pratique* [en ligne]. 1^{ère} édition. AFNOR, 2011. 248p. Disponible à l'adresse : <https://www.boutique.afnor.org/extraits/FA091636.pdf>, consulté le 19 août 2018
- [44] Commission Electrotechnique Internationale. Norme internationale CEI 60812 : Techniques d'analyse de la fiabilité du système – Procédure d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE). 2^e ed. IEC, **2006**. 93p.
- [45] KELADA Joseph. *L'AMDEC*. Montréal : Ecoles des Hautes Etudes Commerciales, Cours, **1998**, 17p.

- [46] Product Quality Research Institute. *Just another Wordpress site* [en ligne], http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/Risk_Rank_Filter_Training_Guide.pdf, consulté le 13 août 2018
- [47] CASTELAIN Léna. La gestion des risques qualité sur un site de production : application aux risques de mix-up. **2015**. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université de Lille. 88p.
- [48] Commission Electrotechnique Internationale. Normes internationale CEI 61025 : Analyse par arbre de panne (AAP). 2^{ème} éd. IEC, **2006**. 108p.
- [49] MAZOUNI M., AUBRY J-F., EL KOURSI El M. Méthode systématique et organisationnelle d'Analyse Préliminaire des Risques basée sur une ontologie générique. **2008**. Workshop Surveillance, Sûreté et Sécurité des Grands Systèmes. Université technologique de Troyes. 11p.
- [50] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Preliminary Hazard Analysis (PHA)* [en ligne], <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/q9-briefing-pack/briefing-pack.html>, consulté le 21 septembre 2018
- [51] Archives de France. *France Archives – Portail National Des Archives* [en ligne], https://francearchives.fr/file/82bdb5a17365fcd60a299099222e309f82e5effc/Surete_patrimoine_archivistique_2014.pdf, consulté le 22 septembre 2018
- [52] BENTALAB Siham. Méthodes d'analyse des risques. 3^{ème} ed. Techniques de l'ingénieur. **2012**. 159 p.

Table des illustrations

Figure 1 : La théorie des trois âges ^[12]	20
Figure 2 : Processus d'apparition du dommage ^[26]	42
Figure 3 : Procédure formelle de validation d'une nouvelle ligne directrice ^[30]	49
Figure 4 : Procédé général de gestion du risque qualité ^[31]	54
Figure 5 : Démarches inductives et déductives ^[32]	57
Figure 6 : Les douze étapes de la méthode HACCP ^[35]	66
Figure 7 : Exemple d'échelle de priorité	77
Figure 8 : Les quatre questions de base de l'AMDEC ^[43]	77
Figure 9 : Relation entre les risques principaux et les risques secondaires ^[46]	80
Figure 10 : Exemple d'une matrice classique sur les défaillances potentielles ^[46]	81
Figure 11 : Clarification de la gravité en sous-critères ^[46]	81
Figure 12 : Présentation des résultats de l'APR ^[50]	86
Figure 13 : Définition de la limite d'acceptation du risque	101

Table des tableaux

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la méthode HACCP	71
Tableau 2 : Avantages et limites de la méthode HAZOP	73
Tableau 3 : Avantages et limites de la méthode AMDEC ^[43]	79
Tableau 4 : Avantages et limites de la méthode Classement et filtration des risques.....	83
Tableau 5 : Avantages et limites de la méthode Arbre des défaillances	84
Tableau 6 : Avantages et limites de la méthode Analyse préliminaire des risques	86
Tableau 7 : Analyse de risques des documents papier d'un établissement pharmaceutique exploitant	95
Tableau 8 : Cotation de la sévérité (S)	100
Tableau 9 : Cotation de la probabilité d'apparition (P)	100
Tableau 10 : Cotation de la détection (D)	100
Tableau 11 : Niveaux de criticité	101
Tableau 12 : Identification des risques, des causes et des conséquences	103
Tableau 13: Application de la méthode AMDEC au processus de classement et d'archivage de la documentation papier	107

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des exigences des BPF liées à l'archivage et à la Partie I

Document	Chapitre, alinéa	Exigences de durée de conservation
Archivage dossiers de production	Chapitre 2, alinéa 2.9	NC
Organigramme	Chapitre 2, alinéa 2.2	NC
Fiches de fonction	Chapitre 2, alinéa 2.3	NC
Formation du personnel	Chapitre 2, alinéa 2.11	NC
Dossier « Locaux »	Chapitre 3	NC
Dossier « Matériel »	Chapitre 3	NC
Documentation, enregistrement des opérations significatives	Chapitre 4, alinéa 4.8	NC
Dossier de lots	Chapitre 4, alinéa 4.11	<p>Les « dossiers de lots [...] doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée – le délai le plus long s'appliquant ».</p> <p>« Dans le cas de médicaments expérimentaux, les dossiers de lot sont conservés au moins cinq ans après l'achèvement ou l'interruption formelle du dernier essai clinique au cours duquel le lot a été utilisé ».</p>
Contrôles effectués aux différentes étapes de fabrication	Chapitre 4, alinéa 4.26	NC
Accord fournisseur/matière	Chapitre 5, alinéa 5.27	NC
Enregistrement de la chaîne d'approvisionnement des substances actives	Chapitre 5, alinéa 5.29	NC
Destruction des articles de conditionnement	Chapitre 5, alinéa 5.48	NC
Opérations de contrôle qualité	Chapitre 6, alinéa 6.2	NC
Réclamations : enregistrement, traitement	Chapitre 8, alinéa 8.5 et 8.14	NC
Défauts qualité		
Rappel de lots	Chapitre 8, alinéa 8.29	NC
Comptes rendus des auto-inspections	Chapitre 9, alinéa 9.3	NC

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des exigences des BPD liées à l'archivage

Document	Chapitre, alinéa	Exigences de durée de conservation
Délégations de pouvoir	Chapitre 2, alinéa 2.2	NC
Formations	Chapitre 2, alinéa 2.4	NC
Organigramme & Fiche de fonction	Chapitre 2, alinéa 2.2 et 2.3	NC
Dossiers « Locaux »	Chapitre 3, alinéa 3.2	NC
Dossier « Matériel »	Chapitre 3, alinéa 3.3	NC
Enregistrement de la température et de l'humidité des équipements	Chapitre 3, alinéa 3.3	NC
Données informatiques	Chapitre 3, alinéa 3.3.1	« Les données doivent être conservées pendant la durée indiquée dans la législation nationale ; mais au moins cinq ans, dans un endroit sécurisé et séparé »
Documents type procédure	Chapitre 4, alinéa 4.2	« Les documents doivent être conservés pendant la durée indiquée dans la législation nationale, mais pendant au moins cinq ans »
Transaction d'entrée, de sortie ou de courtage de médicaments	Chapitre 4, alinéa 4.2	NC
Destruction de médicaments	Chapitre 5, alinéa 5.6	NC
Localisation réelle du médicament lors de l'approvisionnement	Chapitre 5, alinéa 5.8	NC
Réclamations relatives à la distribution en gros	Chapitre 6, alinéa 6.2	NC
Médicament présumé falsifié ou falsifié	Chapitre 6, alinéa 6.4	NC
Rappels de lots	Chapitre 6, alinéa 6.5	NC
Auto-inspections	Chapitre 9, alinéa 9.2	NC

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des exigences des BPL concernant l'archivage

Document	Article	Exigences de durée de conservation
Plan de l'étude, les données brutes, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens et le rapport final de chaque étude	Première partie, Section II, alinéa 10.1.a)	Période spécifiée par les autorités compétentes
Des rapports sur toutes les inspections		
Les relevés des qualifications, de la formation, de l'expérience et des descriptions des tâches du personnel		
Des comptes rendus et des rapports relatifs à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement		
Les documents relatifs à la validation des systèmes informatiques		
Le dossier chronologique de tous les modes opératoires normalisés		
Des comptes rendus de surveillance de l'environnement		

Annexe 4 : Tableau récapitulatif des exigences des BPPV concernant l'archivage

Document	Article	Exigences de durée de conservation
Toutes les données de pharmacovigilance	Chapitre 4, alinéa 4.51	A conserver « pendant toute la durée de validité de l'AMM et pendant au moins 10 ans après l'expiration de celle-ci conformément aux exigences de l'article 12 du règlement d'exécution (UE) n°520/2012 »

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des articles du CSP concernant l'archivage

Document	Article	Exigences de durée de conservation
Rappel de lot	R.5124-60	Les établissements « conservent pendant deux ans une copie des décisions de retrait de lots »
Dossier de lot	R.5124-54	« Les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication, pendant au moins un an après la date de péremption du lot concerné et pendant au moins cinq ans après sa libération ». Cette exigence s'impose aussi pour les « établissements pharmaceutiques assurant l'importation de médicaments ou produits »
Réclamation pharmaceutique	R.5124-55	NC
Informations relatives à la vente en gros, la cession à titre gratuit	R.5124-58	Document à conserver « pendant cinq ans à la disposition de l'inspection compétente »
Publicité	R.5122-2	« L'entreprise conserve un exemplaire de chaque publicité qu'elle émet durant trois années à compter de la date de la dernière diffusion de celle-ci »
Autorisation d'ouverture d'établissement	L.5124-3	NC
Contrat de sous-traitance	R.5124-47	NC
Déclaration annuelle de l'état de l'établissement	R.5124-46	NC
Délégation de pouvoir	R.4235-14	NC
Fiches de fonction	R.4235-68	NC
Identité des pharmaciens responsables intérimaires	R.5124-23	« L'identité des pharmaciens assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservés dans l'établissement pendant une durée de cinq ans »
Inscription des pharmaciens	L.4221-1 et R.4235-15	NC
Conventions loi-anticadeaux	L.4113-6	NC
Pharmacovigilance	R.5121-24	NC
Registre justifiant des opérations relatives aux psychotropes	R.5132-91	« Le registre, les enregistrements ou les documents tenant lieu sont conservés dix ans à compter de la dernière opération mentionnée »

Annexe 6 : Processus d'archivage de la documentation papier

