

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2020

N°3

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Drouet Alexandre, né à Saint-Jean-De-Braye

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 JANVIER 2020**

Emploi d'un Système Numérique dans le Cadre de la Consolidation des Défauts Qualité  
pour les Gaz Médicinaux

**JURY**

Président : M<sup>me</sup> Douziech-Eyrolles Laurence, Maître de Conférence, Faculté de  
Pharmacie – TOURS

Membres : M<sup>me</sup> Vergote Jackie, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie – TOURS  
M Guerre Paul, Pharmacien Chargé d'Affaires Réglementaires, Centre  
Spécialités Pharmaceutiques (CSP) – COURNON D'Auvergne



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 8 Janvier 2020

L'étudiant

M Drouet Alexandre

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

**ANNEE : 2019 - 2020**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS**

|                     |              |  |
|---------------------|--------------|--|
| ALLOUCHI            | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                            |
| ANTIER              | Daniel       | PHARMACIE CLINIQUE                         |
| BARIN               | Francis      | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAND               | Denys        | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| CHEVALIER           | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| CHOURPA             | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| CLASTRE             | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE   |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |
| EMOND               | Patrick      | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | PHARMACOGNOSIE                             |
| GIRAudeau           | Bruno        | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| LANOTTE             | Philippe     | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                              |
| POUPLARD            | Claire       | HEMATOLOGIE                                |
| THIBAUT             | Gilles       | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                           |

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

|            |             |                             |
|------------|-------------|-----------------------------|
| AGAFONOV   | Viatcheslav | CHIMIE PHYSIQUE             |
| GUILLOTEAU | Denis       | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES |

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

|                    |           |  |
|--------------------|-----------|--|
| ALLARD-VANNIER     | Emilie    | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| ARLICOT            | Nicolas   | BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES                |
| AUBREY             | Nicolas   | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE           |
| BAKRI              | Françoise | HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE       |
| BESSON             | Pierre    | PHYSIOLOGIE                                |
| BONNIER            | Franck    | CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE             |
| BOUDESOCQUE-DELAYE | Leslie    | PHARMACOGNOSIE                             |
| BOUVIN-PLY         | Mélanie   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BRAIBANT           | Martine   | MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE |
| BREDELOUX          | Pierre    | PHARMACOLOGIE                              |
| DAVID              | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE                        |
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                    |

DELAYE  
 DENEVAULT  
 DOUZIECH-EYROLLES  
 DUMAS  
 GERMON  
 GLEVAREC  
 HERVE-AUBERT  
 JUSTE  
 LAJOIE  
 LANOUE  
 MARC  
 MARCHAIS  
 MAVEL  
 MUNNIER  
 OMBETTA-GOKA  
 OUDIN  
 PASQUALIN  
 PRIE  
 RESPAUD  
 SOUCE  
 TAUBER  
 VELGE-ROUSSEL  
 VERCOUILLIE  
 VERGOTE  
 VIERRON  
 ZHANG

Pierre-Olivier  
 Caroline  
 Laurence  
 Jean-François  
 Stéphanie  
 Gaëlle  
 Katel  
 Matthieu  
 Laurie  
 Arnaud  
 Jillian  
 Hervé  
 Sylvie  
 Emilie  
 Jean-Edouard  
 Audrey  
 Côme  
 Gildas  
 Renaud  
 Martin  
 Clovis  
 Florence  
 Johnny  
 Jackie  
 Emilie  
 Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE THERAPEUTIQUE  
 PHARMACIE GALENIQUE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 PHARMACOLOGIE  
 CHIMIE ORGANIQUE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 IMMUNOLOGIE PARASITAIRE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 PHARMACOLOGIE

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON  
 Sylvie  
 INSERM

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC  
 Marie-Noëlle  
 INRA  
 MOIRE  
 Nathalie  
 INRA

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN  
 Susan  
 ANGLAIS

### 3 AHU

FOUCAULT  
 FOUCAULT-FRUCHARD  
 MARLET  
 Amélie  
 Laura  
 Julien  
 HEMATOLOGIE  
 PHARMACIE CLINIQUE  
 MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 4 ATER

BILLET  
 DRIOUCH  
 LAKHRIF  
 VERGES  
 Kevin  
 Abderrazzak  
 Zineb  
 Valentin  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE  
 BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES  
 FORMATIONS BIO3 INSTITUTE  
 BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



## Remerciements

Je tiens à remercier M<sup>me</sup> Laurence Douziech-Eyrolles pour avoir accepté de présider ma thèse d'exercice ainsi que pour l'ensemble des cours et enseignements dispensés de réglementation durant toutes ces années d'étude de pharmacie.

Je tiens à remercier M<sup>me</sup> Jackie Vergote pour avoir accepté de diriger ma thèse d'exercice et de la juger ainsi que pour l'ensemble des travaux pratiques et enseignements dispensés par ses soins tout au long de mes années d'études de pharmacie.

Je tiens à remercier M Paul Guerre pour avoir accepté de juger ma thèse d'exercice ainsi que pour toutes ces années passées ensemble en études de pharmacie, des soirées aux révisions de partiels, des travaux pratiques aux sorties tourangelles.

Je tiens à remercier la Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas de Tours et l'ensemble de ses membres pour toutes ces années passées, ces cours reçus, ces travaux pratiques réalisés, et pour tous ces moments passés durant tant d'années d'études.

Je tiens à remercier toute ma famille, ma mère, mon père, mon frère, ma sœur et tout le reste de ma famille pour tout le soutien et l'affection apportés durant ces années d'études qui furent longues et intenses.

Je tiens à remercier tous mes amis, de Tours, de Montpellier, de Québec et de tant d'autres endroits pour tout leur soutien, leur gentillesse et les soirées passées ensemble au cours de mes études de Pharmacie, de Master 2 et de MBA.

Je tiens à remercier toute l'équipe du département Qualité – Réglementaire – Pharmacovigilance de Air Liquide Santé International pour m'avoir accueilli et permis de réaliser ma thèse d'exercice sur le sujet de mon stage.

# Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Remerciements .....   | 2  |
| Table des matières .....  | 6  |
| Table des figures et tableaux .....   | 8  |
| Table des définitions et abréviations (Glossaire) .....   | 9  |
| Introduction.....   | 11 |
| I. Réglementaire : défauts qualités et réglementation .....   | 14 |
| 1) Défauts Qualités : une obligation réglementaire .....  | 14 |
| i. BPF annexes 6 et directives Européennes : Défauts Qualité dans ce projet, recommandations, impératifs .....  | 14 |
| ii. FDA : position de la FDA relative aux Défauts Qualité .....   | 16 |
| iii. EMA : position de l'EMA relative aux Défauts Qualité .....   | 18 |
| 2) Impératifs liés aux défauts qualité .....  | 21 |
| i. Traçabilité et recherche des défauts qualités .....  | 21 |
| ii. Gestion documentaire liée aux Défauts Qualité .....   | 23 |
| iii. Ressources humaines impliquées dans les Défauts Qualité .....  | 25 |
| 3) Structure et Organisation de la remontée des défauts qualité .....   | 27 |
| i. Cadre légal de la remontée des Défauts Qualités : schéma et organisation .....   | 27 |
| ii. Remontée spécifique des Défauts Qualités pour ce projet : schéma, cadre et dispositifs mis en place spécifique et intégration par rapport aux demandes réglementaires ..... | 29 |
| iii. Explication et Justification des deux remontées et de leur imbrication .....   | 31 |
| II. Solution mise en place pour la consolidation des défauts qualités .....   | 34 |
| 1. Développement d'une solution adaptée aux besoins, quelle approche.....   | 34 |
| i. Identification des besoins : inscription de la remontée des QD dans une solution globalisée et adaptée à chacun .....  | 34 |
| ii. Accès des utilisateurs à leurs informations spécifiques .....   | 36 |
| iii. Anticipation des différentes étapes de développement.....  | 38 |
| 2. Réalisation des interfaces.....  | 41 |
| i. Présentation du schéma d'interface retenu et employé par les utilisateurs.....   | 41 |
| ii. Présentation des interfaces pour les personnes habilitées .....   | 44 |

|      |  |                                    |
|------|--|------------------------------------|
| iii. | Exemple de la création d'outils et d'interfaces à travers le développement d'un élément du système de remontée des défauts de qualité..... | 51                                 |
| 3.   | Optimisation des calculs et formules, futur .....  | 55                                 |
| i.   | Méthode et outils pour les développements et les modifications futures.....  | 55                                 |
| ii.  | Optimisation des calculs et formules, tests effectués au cours du développement .....  | 56                                 |
| iii. | Critères d'évaluation des formules .....   | 58                                 |
| III. | Validation des données et du système de la solution.....   | 62                                 |
| 1.   | Intérêt de la validation du système.....   | 62                                 |
| i.   | Avantages de procéder à une validation après développement du système .....  | 62                                 |
| ii.  | Nécessités de la validation et impératifs pour pouvoir déployer ce système .....   | 64                                 |
| iii. | Signification d'une version validée ou non validée, différences entre les versions.....  | 65                                 |
| 2.   | Méthode de validation .....  | 67                                 |
| i.   | Processus de validation : sélection des éléments et critères de validation .....   | 67                                 |
| ii.  | Processus de validation : sélection des procédés mis en place .....  | 69                                 |
| iii. | Processus de validation : vérification de la validation et pertinence.....   | 72                                 |
| 3.   | Outils nécessaires dans le cadre de la validation .....  | 73                                 |
| i.   | Schémas de validation : description des méthodes et outils de validation employés.....   | 73                                 |
| ii.  | Processus de sauvegarde des tests et de vérification des versions validées .....   | 76                                 |
| iii. | Erreurs rencontrées au cours des tests effectués et mise en place de CAPA appropriées.....   | 77                                 |
|      | Conclusion .....   | 79                                 |
|      | Bibliographie :.....   | 81                                 |
|      | Annexes .....  | 84                                 |
|      | <b>ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT .....</b>   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
|      | <b>SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN .....</b>  | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

## Table des figures et tableaux

|   |    |
|---|----|
| FIGURE 1: ORGANISATION DU GROUPE AIR LIQUIDE ET SECTEURS D'ACTIVITES DE SA COMPOSANTE SANTE ..... | 11 |
| FIGURE 2: LOGO DE LA FOOD AND DRUG AGENCY .....   | 16 |
| FIGURE 3: LOGO DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT .....   | 18 |
| FIGURE 4: SCHEMA PYRAMIDAL DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE .....                           | 23 |
| FIGURE 5: SCHEMA GLOBAL DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE .....                                  | 28 |
| FIGURE 6: SCHEMA DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE POUR ALSI .....                               | 31 |
| FIGURE 7: SCHEMA GLOBAL DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE .....                                  | 37 |
| FIGURE 8: INTERFACE UTILISATEUR DU SYSTEME NUMERIQUE .....  | 42 |
| FIGURE 9: TABLEAU D'IDENTIFICATION UTILISATEUR ET D'INFORMATIONS PRODUIT .....                    | 42 |
| FIGURE 10: EXEMPLE DE TABLEAU GLOBAL DES RESULTATS .....  | 43 |
| FIGURE 11: EXEMPLE DE GRAPHIQUE MIS EN PLACE ET PRESENTANT LES RESULTATS .....                    | 44 |
| FIGURE 12: TABLEAU 1 D'INFORMATIONS GLOBALES SUR LE PRODUIT .....                                 | 46 |
| FIGURE 13: SPARKLINES IMPLEMENTEES DANS LES TABLEAUX 1 ET 3 .....                                 | 46 |
| FIGURE 14: TABLEAU DU TOP 5 DES DEFAUTS QUALITE .....   | 47 |
| FIGURE 15: GRAPHIQUE DES DONNEES TRIEES POUR CHAQUE DEFAUT QUALITE .....                          | 48 |
| FIGURE 16: GRAPHIQUE 2, EVOLUTION DES DEFAUTS QUALITE POUR LES 12 DERNIERS MOIS .....             | 50 |
| FIGURE 17: ARCHITECTURE GLOBALE DU SYSTEME DEMANDE .....  | 53 |
| FIGURE 18: EXEMPLE DE SPECIFICATION TECHNIQUE CONCERNANT LES VISUELS DE L'INTERFACE .....         | 54 |
| FIGURE 19: EXEMPLE DE FORMULE EN QUERY UTILISEE POUR LE GRAPHIQUE 1 .....                         | 59 |
| FIGURE 20: FICHE DE TESTS DE ROBUSTESSE REALISES SUR LE DASHBOARD .....                           | 68 |
| FIGURE 21: FICHE DE TESTS DE ROBUSTESSE REALISES SUR LA DATABASE .....                            | 69 |
| FIGURE 22: FICHE DE TEST DE ROBUSTESSE POUR DASHBOARD .....                                       | 70 |



## Table des définitions et abréviations (Glossaire)

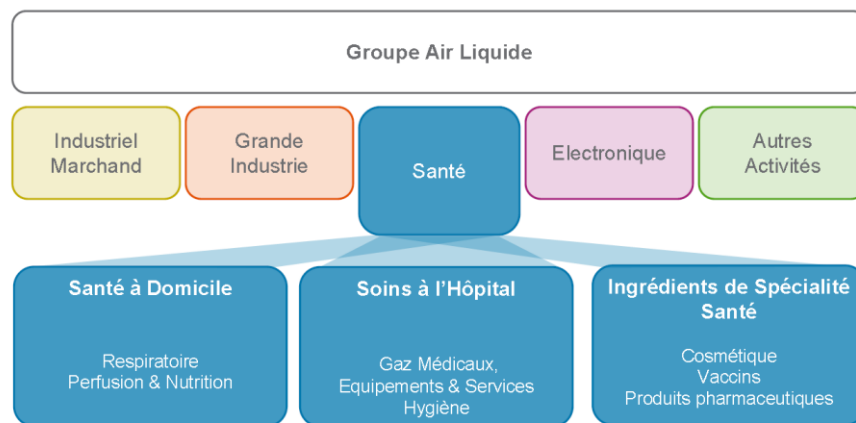
| <b><i>Abréviation</i></b>                | <b><i>Définition</i></b>  |
|--|---|
| AL : Air Liquide                         | Groupe Industriel Français International  |
| ALSI : Air Liquide Santé International   | Siège des activités Santé Monde du groupe Air Liquide   |
| AMM : Autorisation de Mise sur le Marché | Accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser |
| ANSM                                     | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé   |
| BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication    | Pratiques requises pour se conformer aux directives recommandées par les agences de Santé   |
| CAPA                                     | Action Corrective Action Préventive   |
| CFR                                      | Code of Federal Regulation  |
| Dashboard                                | Tableau de bord de suivi des tendances des défauts qualités.  |
| Database                                 | Base de données informatisée  |
| Datas                                    | Abréviation de « données »  |
| EMA                                      | European Medicine Agency  |
| ICH                                      | International Council of Harmonisation  |
| LBU : Liquid Base Unit                   | Réservoir Cryogénique Liquide   |

|   |  |
|---|--|
| LPU : Liquid Portable Unit                  | Unité Portable Cryogénique   |
| OMS   | Organisation Mondiale de la Santé  |
| QD : Quality Defect                         | <p>Attributs d'un médicament ou d'un composant pouvant affecter la qualité, la sécurité et / ou l'efficacité du produit et / ou qui ne sont pas conformes à l'autorisation de mise sur le marché et / ou aux réglementations en vigueur telles que les BPF.</p> <p>Ils peuvent se produire avec ou sans conséquences cliniques durant toute la vie du produit.</p> |
| QD Reports                                  | Feuille de calcul remplie par les entités opérationnelles pour remonter leurs données  |
| UE  | Union Européenne   |
| VIPR: Valve with Integrated Pressure Relief | Robinet possédant un détendeur intégré   |
| VIPR PM : VIPR Préventive Maintenance       | Maintenance périodique des robinets type VIPR  |

## Introduction

Le groupe Air Liquide est une société française fondée en 1902, leader mondial et spécialiste des gaz industriels dans les domaines de l'Industrie, la Santé, la Recherche et l'Environnement. L'entreprise a été créée par M. Paul Delorme à la suite des travaux menés par M. Georges Claude sur la liquéfaction de l'air, d'où elle tire son nom originel : L'Air Liquide. La société s'est ensuite progressivement développée dans le domaine des gaz industriels, pour répondre à la demande des activités et des applications nécessitant l'emploi de gaz. De fait, les produits et gaz Air Liquide se retrouvent dans des secteurs tels que l'Agro-Alimentaire, la Santé, le domaine du Spatial, l'Industrie de pointe et la Micro-Électronique, le Traitement de l'Eau, la Cryogénie<sup>1</sup> comme indiqué sur la Figure 1.

La société Air Liquide est cotée au CAC 40 à la Bourse de Paris avec une capitalisation atteignant les 46 milliards d'euros et un titre autour de 105€ à la date du mois d'août 2018. Le chiffre d'affaire du groupe est de 20 milliards d'euros en 2017, en hausse de 12% par rapport à l'exercice de 2016. Son Président Directeur Général actuel est M. Benoît Potier<sup>2</sup>.



**FIGURE 1: ORGANISATION DU GROUPE AIR LIQUIDE ET SECTEURS D'ACTIVITES DE SA COMPOSANTE SANTE**

Le groupe Air Liquide produit et commercialise des médicaments rattachés à son secteur d'activité : les gaz médicaux, comme l'Oxygène ( $O_2$ ), le Protoxyde d'Azote ( $N_2O$ ) et le Monoxyde d'Azote ( $NO$ )<sup>3</sup>.

Les gaz médicaux répondent à la définition du médicament définie par la directive 2001/83/CE et possèdent une AMM.

Un gaz médical est composé de trois éléments :

- Le fût de la bouteille
- Le robinet, qui seul est un dispositif médical
- Le gaz

Ainsi dans l'AMM du médicament gaz médical, le gaz, le fût et le robinet sont inscrits et sont parties intégrantes du médicament. La fabrication des gaz médicaux est définie et régie par l'annexe 6 des BPF.

Le groupe Air Liquide produit et commercialise également des gaz employés comme dispositifs médicaux et doivent donc porter un marquage CE (directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux). Parmi ces gaz dispositifs médicaux, on retrouve le Dioxyde de Carbone ( $CO_2$ ), le Diazote ( $N_2$ ).

D'après le référentiel BPF, Partie I Chapitre 8, des événements indésirables appelés défauts qualités peuvent survenir durant toute la vie du médicament. Ils doivent faire l'objet lors de leur détection d'un enregistrement, d'un traitement, et d'une déclaration appropriée aux autorités réglementaires compétentes, selon la réglementation en vigueur. Ces Défauts Qualité se définissent comme les attributs d'un médicament ou d'un composant pouvant affecter la qualité, la sécurité et / ou l'efficacité du produit et / ou qui ne sont pas conformes à l'autorisation de mise sur le marché et / ou aux réglementations en vigueur telles que les BPF. Ils peuvent se produire avec ou sans conséquences cliniques durant toute la vie du produit<sup>4</sup>.

Le thème de cette thèse d'exercice porte sur le sujet de ces Défauts Qualités, leur consolidation et les outils de traitement des données impliqués. Le système déployé par Air Liquide Santé International a pour vocation de globaliser la remontée de ces données afin de les analyser, les

traiter et anticiper plus rapidement les tendances qui s'en dégagent. A partir de ce travail, il sera possible de transmettre aux entités opérationnelles des recommandations et de définir des Actions Correctives et des Actions Préventives, ou CAPA, pour les défauts de qualité.

Aussi les objectifs de ce sujet sont de :

- Présenter le système développé permettant d'accompagner dans leur démarche qualité les entités opérationnelles
- Détailler la consolidation et le traitement de ces défauts qualités
- Expliquer le développement et la validation de ce système

La remontée des défauts de qualité était auparavant réalisée manuellement par les entités opérationnelles puis transmises aux autorités réglementaires de chaque pays en fonction des législations et vigueur. Avec les progrès du numérique et des traitements de données, il est devenu impératif d'obtenir un outil permettant une remontée et une analyse globale de ces défauts de qualités. Cependant le développement de cette solution numérique ouvre la porte à de nouvelles problématiques, dont l'harmonisation des défauts qualités recherchés, leur définition, leurs caractéristiques.

Ainsi dans un premier temps nous verrons les principales contraintes auxquelles nous sommes forcés de répondre dans le cadre de ce projet de développement d'un système de traitement et remontée des défauts qualité. Dans un second temps nous expliquerons le système mis en place, sa réalisation et les interactions entre les différents systèmes de traitement des données et des utilisateurs. Enfin dans un dernier temps nous détaillerons la validation du système, les contraintes qui nous ont été imposées, le schéma de validation et les protocoles mis en place.

## I. Réglementaire : défauts qualités et réglementation

Les gaz à usage médical doivent suivre les réglementations en vigueur dans le pays où ils sont fabriqués et conditionnés. A travers cette partie nous évoquerons différents textes réglementaires et impératifs se rapportant à la gestion des défauts de qualité dans le domaine des gaz médicaux puis leur mise en place.

### 1) Défauts Qualités : une obligation réglementaire

- i. BPF annexes 6 et directives Européennes : Défauts Qualité dans ce projet, recommandations, impératifs

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont une démarche de la Qualité « garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché sont le texte réglementaire » d'après l'OMS<sup>5</sup>. Les BPF sont organisées en 3 parties communes et presque identiques entre la FDA et l'EMA, pour cette première elles sont appelées cGMP et regroupées dans les textes GMP 21CFR Parts 210 and 211 tandis que pour la seconde les BPF sont regroupées dans le Volume 4 des Eudralex. La Partie 1 des BPF peut varier en fonction des pays, en effet des référentiels spécifiques s'appliquent en fonction des Etats. En France, les BPF sont contenues dans le texte appelé BPF France N° 2014/1 bis <sup>6, 7</sup>.

Les parties des BPF nous intéressant pour notre projet sont la Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et l'Annexe 6 : Fabrication des Gaz Médicinaux. La Partie 1 se décompose en 9 chapitres différents et l'annexe 6 en 45 recommandations différentes. A travers ces deux textes réglementaires plusieurs notions nous sont apparues comme importantes pour pouvoir mener à bien notre projet de système numérique : les défauts qualité, les données, l'intégrité des données et la qualité dans le cadre des gaz médicaux.



Pour les gaz médicaux, ces réglementations rendent par exemple obligatoire :

- L'apposition sur le corps de la bouteille d'une étiquette identifiant le gaz contenu
- La présence d'une notice d'utilisation, ainsi qu'un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) dans le cas des médicaments

Ces textes sont entre autres à l'origine de marques peintes, gravées ou apposées par étiquetage sur la bouteille, chaque marque correspondant à une information pour un destinataire cible. <sup>8</sup>

Les Bonnes Pratiques de Fabrication nous recommandent également de mettre en place et d'établir un système de suivi performant qui sera en partie réutilisé pour notre remontée des défauts de qualité. Ces directives imposent aussi aux industriels de recourir à des modèles de traçabilité et de gestion des Défauts de Qualité corrects, vérifiables et opérationnels. Selon les nouvelles dispositions de la Directive 2010/84/UE, l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament :

- Met en œuvre un système de gestion des risques pour chaque médicament ou chaque produit dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée après le 21 juillet 2012
- Surveille les résultats des mesures de réduction des risques décrites dans le plan de gestion des risques
- Tient à jour le système de gestion des risques et surveille les données de pharmacovigilance pour repérer des risques nouveaux, des changements de risques existants ou une modification du rapport entre les bénéfices et les risques liés aux médicaments ou aux produits
- Veille à ce que les notifications d'effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament et survenus dans un État membre de l'Union européenne ou un État de l'Espace économique européen ou un pays tiers soient accessibles dans la base « Eudravigilance ». <sup>9</sup>

ii. FDA : position de la FDA relative aux Défauts Qualité

Nous allons maintenant parler des réglementations et obligations concernant les défauts de qualité et l'intégrité des données faites par la Food and Drug Agency, FDA, l'agence américaine responsable de protection de la Santé Publique qui s'assure de la sécurité et l'efficacité des médicaments humains (Figure 2). Les données provenant de l'ensemble des sites d'Air Liquide Santé, certains sont situés aux Etats-Unis et doivent donc répondre aux réglementations en vigueur dans ce pays <sup>10</sup>. L'organisme en charge de la surveillance du domaine pharmaceutique est la FDA que nous avons présentée ci-dessus.



FIGURE 2: LOGO DE LA FOOD AND DRUG AGENCY

Le texte législatif des Bonnes Pratiques de Fabrication aux Etats-Unis est le cGMP <sup>11, 12</sup> ou Current Good Manufacturing Process, édictés sous le Title 21 CFR et qui regroupe les parties nous concernant, sur la qualité et les défauts de qualité, les gaz médicaux, et l'intégrité des données. Concernant les gaz médicaux et les défauts de qualité, nous avons vu l'harmonisation des textes réglementaires concernant les Bonnes Pratiques de Fabrication entre les Etats-Unis, l'Europe et le Japon avec l'adoption des normes communes ICH. De plus, depuis juillet 2019 il existe entre les Etats-Unis et l'Union Européenne la reconnaissance mutuelle des inspections sur les sites de fabrication des produits de Santé<sup>13</sup>.

Concernant les dispositifs médicaux associés aux gaz médicaux, c'est-à-dire les robinets et les bouteilles, il n'existe pas de différence entre les normes américaines et européennes et

correspondent à celles vues ci-dessus. La FDA impose une remontée des défauts de qualité rencontrés par les industriels exerçant aux Etats-Unis.

Pour notre projet, les données et les systèmes numériques jouent un rôle important et sont au cœur du traitement des informations. La question de l'intégrité des données nous est donc importante, nous devons la respecter et tout faire pour éviter d'altérer nos données. En effet, la FDA nous dit dans les cGMP et dans ses outils à l'adresse de l'industrie que <sup>14</sup>:

- Les données et informations soumises à la FDA doivent être justes et fiables en cas d'inspection par les autorités compétentes ou d'évaluation scientifique de ces éléments, notamment dans le cas d'une demande auprès des autorités.
- Tous les enregistrements et les documents en possession de l'industriel doivent être précis et l'authentique représentation :
  - Des tests et résultats des tests actuels
  - De la fabrication, des tests qualités réalisés à chaque étape de fabrication et des procédures associées
  - De toute autre action en relation avec le produit manufacturé
- Il ne doit pas exister de divergences inexplicables entre les données enregistrées soumises ou produites à la FDA ou à toute autre autorité et les données originelles conservées par l'industriel <sup>15</sup>.

L'industriel doit détenir les données complètes et précises comme indiquées dans les CGMP. Il a la possibilité de produire des "true copies", correspondant à toute reproduction "accurate". Si l'industrie soumet des données fausses à la FDA, ceci correspond à un acte criminel en violation du FD&C Act et du Title 18 U.S Code – various sections.

Des données n'étant pas intègre, donc ne respectant pas l'intégrité des données, ne sont pas fiables et imprécises. Cela signifie une rupture de la confiance accordée par les autorités et la mise en place d'actions administratives envers l'industriel. Les défauts d'intégrité des données les plus souvent observés sont le non-enregistrement journalier des activités, l'antidatage, la fabrication de données artificiels, la copie de données plus anciennes en nouvelles données, l'analyse plusieurs fois des mêmes échantillons et la défausse de données.

iii. EMA : position de l'EMA relative aux Défauts Qualité

L'EMA (Figure 3) est l'organisme européen en charge d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'Union Européenne. Les textes réglementaires nous intéressant sont les Eudralex, un ensemble de textes rédigés par la Commission Européenne comprenant l'ensemble des règles et réglementations régissant les médicaments dans l'Union Européenne <sup>16</sup>. Les Eudralex sont subdivisés en 10 volumes, chaque volume portant sur un sujet spécifique.



FIGURE 3: LOGO DE L'AGENCE EUROPEENNE MEDICAMENT

Dans le cadre des défauts des qualité et de notre sujet, le volume des Eudralex nous intéressant est le volume 4, celui comprenant les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces dernières sont similaires à celles déjà décrites dans les parties ci-dessus depuis les accords de reconnaissance mutuelle et l'harmonisation par les normes ICH entre les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon. Les notions de qualité, de défaut qualité, de donnée et d'intégrité des données sont eux aussi identiques à ceux vu précédemment, la France ayant adoptée pour l'ANSM les mêmes textes et les mêmes

notions, sauf certaines exceptions que nous avons expliqué ci-dessus dans la partie consacrée à l'ANSM<sup>17</sup>.

Les défauts qualité restent un sujet majeur pour l'Agence Européenne du Médicament, l'un de ses rôles étant de garantir la sécurité et le contrôle des médicaments. L'Union Européenne, pour prévenir l'apparition de risques liés à un défaut qualité et augmenter les données disponibles concernant l'ensemble des défauts survenant, a légiféré pour que les pays membres et les industriels aient l'obligation de reporter tous les défauts qualité rencontrés à l'EMA. Cette dernière peut alors alerter les autorités en cas de risque ou de survenue rapide et sert de coordinateur entre les différents pays.

Ainsi, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de fabrication sont tenus de signaler à l'EMA tout défaut qualité, même présumé, d'un médicament autorisé dans l'un des pays membre de l'UE et pouvant entraîner un rappel ou une restriction anormale de l'approvisionnement de ce médicament. Ce mécanisme comprend :

- Toute interdiction ou restriction imposée par l'autorité compétente du pays dans lequel le médicament est mis sur le marché
- Toute nouvelle information susceptible d'influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament, y compris des informations systématiques sur les avertissements liés à des problèmes de fabrication émises par les autorités compétentes en dehors de l'Espace économique européen (EEE)

En outre, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché doivent informer les autorités nationales compétentes des États membres ou des pays tiers où les produits présumés défectueux sont distribués ou doivent être livrés en cas de restriction de la fourniture<sup>18, 19</sup>.

Les gaz médicaux, étant des médicaments, sont eux-aussi concernés par ces mesures. Pour notre projet, il nous a fallu tenir compte de cette remontée à l'EMA des défauts de qualité pour éviter d'imposer aux responsables qualité une nouvelle charge trop importante. Nous expliciterons notre raisonnement concernant cette double remontée dans les parties ci-après.



## 2) Impératifs liés aux défauts qualité

### i. Traçabilité et recherche des défauts qualités

Les diverses autorités réglementaires imposent de devoir rechercher et signaler les défauts de qualité. Ces défauts doivent correspondre à la définition citée précédemment en introduction : *attributs d'un médicament ou d'un composant pouvant affecter la qualité, la sécurité et / ou l'efficacité du produit et / ou qui ne sont pas conformes à l'autorisation de mise sur le marché et / ou aux réglementations en vigueur telles que les BPF.*

Cela signifie notamment qu'un important travail d'anticipation de ces défauts doit être réalisé en amont de la production ou du lancement d'un produit sur le marché afin de prévenir l'arrivée de ces défauts.

Aussi l'ensemble des défauts qualités connus et déjà traités doit être transposé et constamment actualisé pour conserver les compétences acquises lors de la survenue d'un défaut de qualité mais aussi bénéficier de l'expérience obtenue lors du traitement de défauts de qualité. Ces deux capacités peuvent être appliquées et prises en compte lors de la survenue de nouveaux défauts. Connaître les défauts de qualité c'est savoir les reconnaître, les rechercher et les identifier ; tous les défauts ne sont pas des défauts de qualité et il est nécessaire de savoir les discriminer et les isoler.

Les défauts qualités sont toujours détectés en aval de la chaîne d'information, au niveau des centres de production lors des différentes étapes du cycle de vie du médicament et des dispositifs médicaux permettant son conditionnement. Il devient dès lors important de pouvoir tracer le cycle de notre gaz médicinal composé du gaz, de son fût et de son robinet mais aussi de ces deux derniers. Pour cela, un numéro unique est apposé pour chaque fût et chaque robinet afin de toujours suivre leur parcours via le logiciel de gestion spécifique à Air Liquide. De plus pour chaque étape du cycle de vie du produit, une seconde étiquette est apposée en double et avec un code couleur afin de pouvoir toujours identifier sur site la situation du fût.

Avoir une traçabilité forte permet d'identifier facilement l'étape du cycle de vie du gaz médicinal, et de discriminer certains défauts de qualité ou en favoriser d'autres. En effet, tous les défauts ne surviennent pas forcément à tous les moments de vie de notre médicament.

La recherche des défauts de qualité est effectuée à chaque étape du cycle de vie du gaz médicinal par l'ensemble des acteurs de la chaîne de production, jusqu'au patient et à ALSI. L'implication des multiples ressources humaines et leur rôle sera vue dans l'une des parties ci-après. La détection d'un défaut entraîne obligatoirement la mise en place de mesures préventives sur le produit concerné. Cependant, en fonction du défaut détecté, le lot entier de fabrication peut être lui aussi mis en quarantaine en attendant le déploiement d'une action corrective appropriée. Ainsi, il nous est donc impératif d'avoir une traçabilité efficace et renforcée pour identifier d'une part les éléments défectueux, et éviter toute contamination des lots par ces mêmes produits.

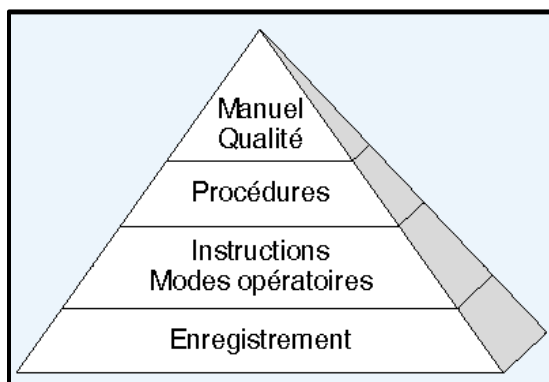
Un défaut qualité jusqu'à présent inconnu peut aussi survenir ou être détecté par l'une des personnes impliquées dans l'une des étapes de la vie du produit. Comme le défaut n'a jamais été rencontré jusqu'à présent une expertise plus poussée doit être mis en œuvre afin d'en comprendre l'origine et éviter qu'il ne survienne de nouveau où diminuer son risque de survenue. La traçabilité déployée permet de suivre l'évolution qu'à ce gaz médicinal, et les manipulations qu'il a subies. Elle permet une première phase importante de l'investigation menée en connaissant l'historique du produit ayant ce défaut de qualité.

L'investigation est coordonnée par les responsables qualité du site ou les personnels d'Air Liquide Santé International, ou ALSI, en fonction de la gravité du défaut, du nombre de produit présentant ce défaut, etc. Une coopération et un dialogue entre les personnels sera obligatoire pour permettre d'avoir les meilleurs résultats possibles. Après la détection et caractérisation du défaut de qualité, il faudra être capable de faire redescendre l'information concernant les suites à donner, transmettre l'analyse qui est faite du défaut qualité détecté et s'assurer que les mesures devant être prises soient bien appliquées. La traçabilité doit donc nous permettre de mieux gérer les défauts de qualité, dans leur recherche, détection, investigation et correctifs mis en place.

ii. Gestion documentaire liée aux Défauts Qualité

Dans cette partie nous allons parler de la gestion documentaire et des documents qualités liés à notre système numérique de remontée des défauts de qualité. La mise en place de ce nouveau système implique le déploiement d'une documentation qualité spécifique s'inscrivant dans la démarche qualité de l'entreprise, ici ALSI. L'entreprise étant certifiée ISO 9001, la maîtrise de la gestion documentaire est obligatoire.<sup>20</sup>

Le système documentaire employé est un Système de Management de la Qualité classique, comportant un Manuel Qualité, des Procédures, des Instructions et Modes Opératoires et l'Enregistrement comme présenté dans la figure 4.



**FIGURE 4: SCHEMA PYRAMIDAL DU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE**

- Le manuel qualité décrit la politique d'ALSI en matière de management de la qualité et la structure du système numérique. Il permet la communication externe et interne.
- Les procédures formalisent un ensemble de règles et d'actions pour obtenir un résultat défini. Elles définissent précisément qui fait quoi, comment, où et pourquoi. Elles ne

doivent pas être confondues avec les modes opératoires (voir ci-dessous). La norme ISO 9001 impose la production de certaines procédures dont la maîtrise de la documentation.

- Les instructions de travail, modes opératoires et formulaires codifient dans le détail les opérations à mener dans le cadre de ce système.
- Les enregistrements permettent de prouver les résultats des opérations et d'assurer leur traçabilité.

Ces nouveaux documents sont similaires pour toutes les personnes impliquées dans l'élaboration et l'utilisation de ce système. Ils permettent la normalisation de certains paramètres, comme la définition des différents défauts de qualité, ainsi que la description des processus, rôles de de tout élément présent<sup>21</sup>.

Ces documents sont conçus et rédigés par l'équipe en charge du développement du système numérique de remontée et traitement des défauts qualités, puis validés par les personnes habilitées ou auxquelles ces documents font référence en fonction de leurs postes. Afin de permettre une mise en place documentaire facilitée, les personnes concernées par les procédures mises en place sont invitées à participer à leur rédaction.

Au niveau des pays et des centres de remplissage, leurs procédures ne sont pas fondamentalement impactées par celles créées pour ce système par ALSI. Elles doivent être actualisées pour tenir compte du système, des modifications apportées par exemple aux défauts de qualité mais ALSI ne possède pas le droit de modifier à sa convenance les procédures des centres de remplissage.

Les formulaires permettant la remontée des défauts de qualité sont rédigés par ALSI et transmis aux différents centres de remplissage. Ces derniers remplissent les formulaires avec les données recueillies par leur soin durant le mois écoulé, puis transmis à ALSI. Ces formulaires sont ensuite enregistrés dans notre base de données et conservés au sein d'un dossier spécifique. Ils sont les seuls documents permettant de faire la liaison entre nos systèmes et leurs données. Les formulaires

sont tous créés ou modifiés uniquement par ALSI, les centres de remplissage ne pouvant que les compléter. ALSI de son côté ne peut modifier les données remontées et doit les enregistrer.

Concernant les documents annexes fournis aux centres de remplissage pour faciliter leur travail de collecte, ils sont également créés par ALSI et non modifiables par les centres de remplissage.

### iii. Ressources humaines impliquées dans les Défauts Qualité

Dans les défauts de qualités, plusieurs personnes sont impliquées dans leur détection, leur traitement et leur remontée, et ce à tous les niveaux depuis les personnes chargées du remplissage des bouteilles, de leur collecte chez les patients jusqu'aux membres de ALSI. Les instances réglementaires nous obligent de former toutes les personnes travaillant au contact des gaz médicaux dans les centres de remplissage sur le sujet des défauts de qualité.

L'ensemble de la chaîne de production se retrouve ainsi impliquée dans les Défauts de Qualité. Comme indiqué ci-dessus il convient de les former à leur détection et signalement. Les personnels d'ALSI également doivent recevoir une formation adaptée pour notamment comprendre et voir les opérations et manipulations sur site. Ceci est important puisqu'il est essentiel de maîtriser les différentes étapes du cycle de vie du médicament entre autres lorsque des investigations sur un Défaut de Qualité ou la définition d'un nouveau Défaut de Qualité sont menées.

Les responsables qualités des sites de production doivent eux-aussi être formés. Ils assurent le lien entre le centre de remplissage et ALSI et ont la responsabilité de traiter les sujets relatifs aux défauts de qualité. Ce sont eux qui sont chargés de collecter et transmettre les données des défauts de qualité aux instances réglementaires locales et à ALSI, mais aussi d'assurer les formations des opérateurs chargés des différentes opérations dans le site. Leur rôle est important et nécessite un dialogue important avec l'ensemble des membres prenant part dans les défauts de qualité.

Les dernières personnes à former sur les défauts de qualité sont les patients. Il est important de les informer de potentiels défauts et de les inciter à systématiquement les signaler aux personnes en charge de la maintenance et de la livraison du gaz médical. En effet, avec cette classe de

médicaments il existe des risques importants pour le patient, liés à l'air en raison du conditionnement en fût et d'avoir un gaz comprimé. Cette formation à destination du patient est dispensée par un professionnel agréé et effectuée en même temps que celle pour le bon usage du gaz médicinal.

Toutes les personnes en contact avec ces produits doivent donc être formées pour reconnaître, identifier et signaler les défauts de qualité, surtout en cas de données alarmantes pouvant mettre en jeu l'intégrité physique du patient, mais aussi des personnes amenées à manipuler le produit. Les personnes en charge de la définition et de l'établissement des différents défauts de qualité sont les membres d'ALSI en collaboration avec les responsables qualités des centres de remplissage.

Cependant tous les défauts n'ont pas la même « valeur », c'est-à-dire la même dangerosité vis-à-vis des différentes personnes amenées à devoir manipuler ce médicament. Aussi, les défauts présentant des données alarmantes doivent être immédiatement remontés afin d'être traités dans les délais les plus courts, tandis que tous les autres défauts doivent être remontés pour le mois suivant. Cela signifie qu'il est nécessaire de prioriser certains défauts de qualité par rapport à d'autres en termes de traitement d'information.

Cette priorisation des défauts n'est pas anodine et implique que les personnes formées soient aptes à évaluer les défauts de qualité à leur niveau et prendre les décisions correspondantes. En effet, tous les défauts de qualité n'ont pas le même impact sur le produit ou le patient. Ce sont les procédures rédigées par les responsables qualités du site ou par ALSI qui doivent permettre soit d'aider aux décisions soit d'indiquer la marche à suivre en fonction du défaut de qualité détecté.

Par exemple, entre une étiquette abîmée ou une fuite sur le robinet, la détection n'est pas faite au même moment ou par les mêmes personnes. Pour le premier défaut, sa détection peut être faite à n'importe quel moment de vie du gaz médicinal, depuis le nettoyage de la bouteille à son remplissage puis sa redistribution à un patient. De plus l'impact pour la sécurité du personnel et du patient est limité. Pour une fuite au niveau du robinet, elle ne peut être constatée que lors de



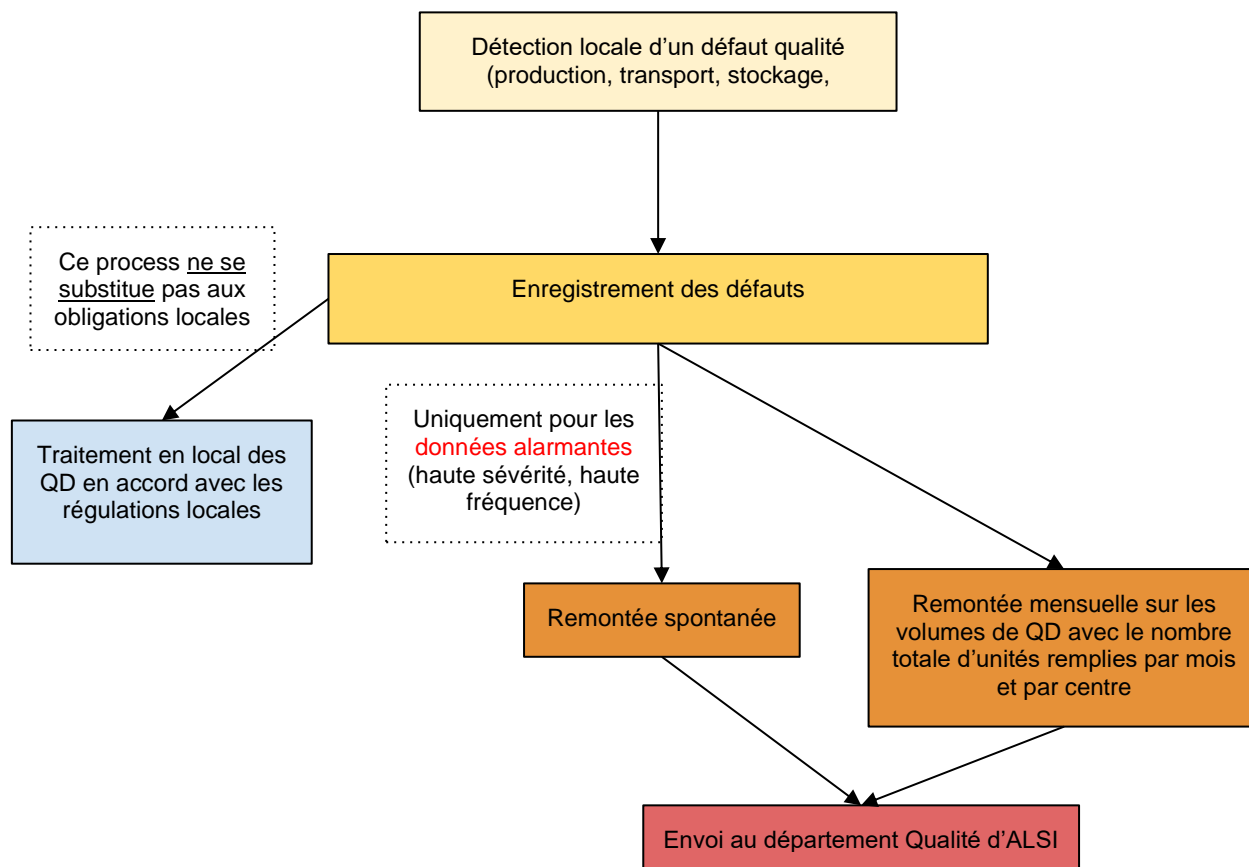
certaines étapes spécifiques, lors du retour de la bouteille par le patient, après le remplissage de la bouteille ou par le patient lui-même. L'impact pour la sécurité du personnel et du patient est plus important ici.

La détection de ces défauts a pu être faite parce que toutes les personnes impliquées ont été formées pour les reconnaitre. Les ressources humaines mises en place pour les défauts de qualité et même pour notre projet de système numérique sont nombreuses et touchent donc toutes les couches salariales.

### 3) Structure et Organisation de la remontée des défauts qualité

#### i. Cadre légal de la remontée des Défauts Qualités : schéma et organisation

Nous allons traiter du cadre de la remontée des défauts de qualité au niveau de son organisation mise en place pour notre projet et son intégration avec le cadre légal existant.



**FIGURE 5: SCHEMA GLOBAL DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE**

La Figure 5 représente le cadre de la remontée des défauts de Qualité tel qu'il est appliqué au sein d'ALSI. On peut remarquer deux voies principales, une pour les défauts de qualités en relation avec les régulations locales et une spécifique à ALSI.

Pour cette première transmission des défauts de qualité, toute entreprise pharmaceutique travaillant dans les gaz médicaux doit se conformer aux régulations locales émises par les autorités réglementaires du pays. Par exemple dans le cas d'une entreprise implantée en France les défauts de qualités doivent être transmis à l'EMA. Cet impératif réglementaire n'étant ni substituable ni facultatif, nous ne pouvons l'ignorer mais surtout nous devons éviter que notre système ne vienne le perturber. <sup>22, 23</sup>

La seconde voie de transmission est celle spécifique à ALSI et reprise pour ce projet de système numérique de remontée et traitement des données. Elle est composée de deux parties, une première concernant la remontée immédiate des défauts de qualité lorsqu'ils présentent des données alarmantes et une seconde qui est la remontée mensuelle de l'ensemble des défauts et correspond à notre projet. C'est cette dernière partie qui nous intéresse pour la suite de la présente thèse. Nous verrons plus précisément son ordonnancement dans les parties ci-dessous.

La remontée des défauts de qualité est un ensemble de données soumises à plusieurs contraintes, surtout en termes d'intégrité des données. Nos données ne doivent, bien sûr, pas sortir du groupe Air Liquide mais aussi nous devons nous assurer que nos données ne sont pas corrompues, périmées, etc. par notre système ou tout autre élément venant interagir avec ces dernières. Plusieurs scénarii ont été envisagés dans lesquelles les données sont altérées par une action. Aussi, en nous basant sur nos expériences et nos hypothèses, nous avons monté un schéma de remontée adoptant certaines mesures de sécurité et systèmes propres permettant de respecter cette intégrité des données lors de la transmission des données.

Un autre point important au niveau de l'intégrité des données est l'autorisation pour les différents utilisateurs des données et résultats qu'ils ont le droit ou pas de voir. Concernant les membres d'ALSI ces derniers ont le droit de consulter l'ensemble des données remontées pour tous les centres de remplissage. Concernant les membres des différents centres de remplissage ces derniers ne peuvent voir que les valeurs globales pour le monde ou leurs valeurs, et en aucun cas celles d'autres unités opérationnelles. Ici aussi certains contrôles et systèmes spécifiques ont dû être mis en place.

- ii. Remontée spécifique des Défauts Qualités pour ce projet : schéma, cadre et dispositifs mis en place spécifique et intégration par rapport aux demandes réglementaires

Au sein de cette partie, nous allons expliquer comment s'est organisé la remontée des défauts de qualité et quels dispositifs spécifiques à cette remontée ont été mis en place en conformité aux demandes réglementaires et des entités opérationnelles.

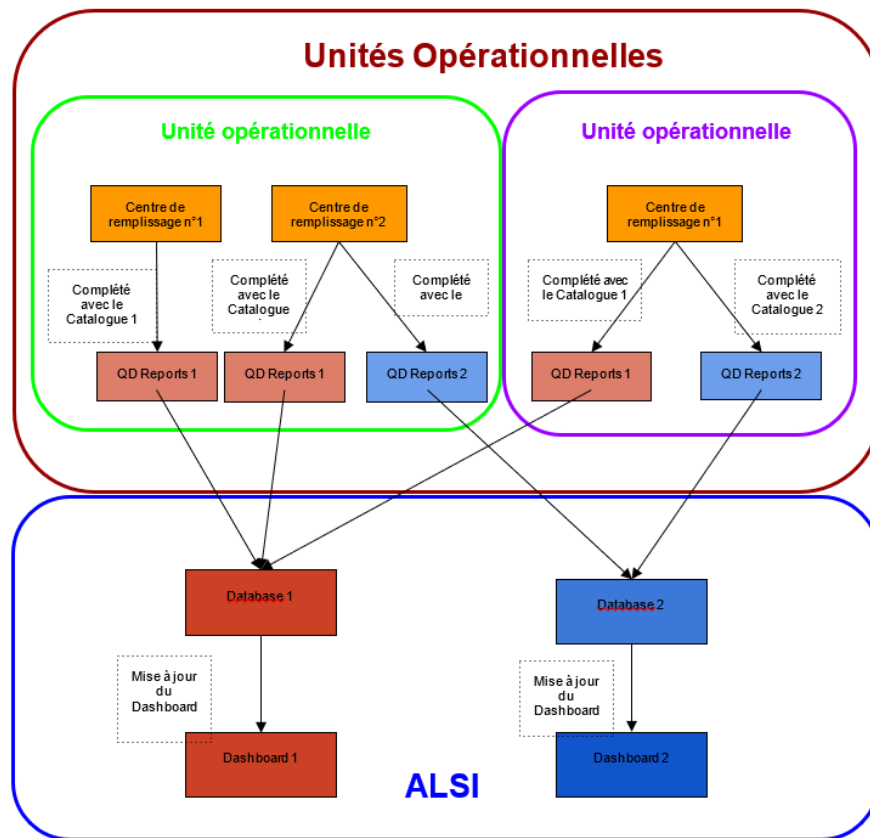
Comme montré dans la figure 5, la remontée des défauts de qualité déployée pour notre système de remontée et traitements des défauts de qualités est mensuelle et effectuée par chaque centre de remplissage.

Concernant la remontée mensuelle des défauts qualités à ALSI, le protocole mis en place est identique pour toutes les entités opérationnelles et centre de remplissage. Il se déroule selon le schéma suivant :

- Chaque centre de remplissage des entités opérationnelles compile ses données de défaut qualité sur les QD Reports de chaque catalogue
- Les QD Reports sont transmis à ALSI tous les mois par chaque centre de remplissage
- ALSI intègre dans la base de données de chaque catalogue les nouvelles données
- ALSI met à jour les Dashboard de chaque catalogue avec les données nouvellement intégrées
- Les entités opérationnelles, les centres de remplissage et ALSI peuvent venir consulter les Dashboard

Les visuels des éléments ci-dessus sont présents dans l'Annexe 2.

Une synthèse de cette remontée mensuelle des défauts de qualité est présenté dans la figure 6.



**FIGURE 6: SCHEMA DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE POUR ALSI**

Tous les trimestres, une réunion est organisée dans ALSI afin de discuter et analyser les tendances des défauts qualités. Ces séances de travail permettent de montrer l'efficacité des actions correctives mises en place, mais aussi d'aborder d'autres sujets en lien avec les défauts qualités. Il est ainsi question des mises à jour des définitions des défauts qualités, des procédés industriels, des nouveaux produits Air Liquide, des nouveaux défauts qualités, etc.

### iii. Explication et Justification des deux remontées et de leur imbrication

Afin de pouvoir justifier correctement les deux remontées et leur imbrication il convient d'expliquer pourquoi elles ont dû être mises en place et selon quelles contraintes ou obligations

sont ressorties. En effet, les unités opérationnelles collectent et remontent les défauts qualités rencontrés aux autorités réglementaires mais aussi à ALSI qui ensuite se charge de les analyser et de traiter les données.

Pour notre cas et pour notre position géographique, l'Europe et plus particulièrement la France, les défauts de qualité doivent tous être signalés aux autorités compétentes : l'EMA. Cette remontée est comme nous l'avons déjà rappelé obligatoire, et doit toujours procéder selon les réglementations en vigueur mises en place par les instances. Notre remontée mise en place pour ce projet est quant à elle issue de la politique de l'entreprise et de sa vision pour le futur en termes de gestion des données et de développement d'instruments de traitement des données. Ces deux voies de remontée des défauts de qualités ne doivent pas se substituer mais exister indépendamment l'une de l'autre.

Les données récoltées dans les deux cas sont identiques, puisque ce sont les défauts de qualité rencontrés et récoltés dans les unités de production par les mêmes personnes. Les outils de remontée vont ensuite différer ainsi que les temps de recueil ou d'envoi des données.

Pour l'EMA, l'envoi de ces données est géré directement depuis les unités de production par les personnes habilitées, normalement sans intervention d'ALSI. Afin d'éviter d'imposer une charge de travail trop contraignante, nous avons décidé que la transmission des données à ALSI serait mensuelle sauf en cas de données alarmantes ou ayant une survenue importante.

Cette remontée mensuelle des défauts de qualité ne doit pas impacter le processus d'envoi des données à l'EMA, et réciproquement la remontée des données à l'EMA ne doit pas empêcher la remontée des défauts de qualité à ALSI. Il s'agit donc de deux remontées distinctes pour deux entités différentes mais s'appuyant sur les mêmes données.

Si l'une des deux remontées était perturbée par l'autre, alors nous risquerions d'avoir une perte au niveau du suivi des données, de la cohérence et de la pertinence de l'un des systèmes. Aussi, avoir



une remontée mensuelle pour notre système numérique permet de diminuer pour les personnes en charge de recueillir et de transmettre les données la charge de travail qui leur incombe.

Il est cependant possible d'employer les mêmes outils pour recueillir toutes les données sur les sites de production ou les sauvegarder. Ce dénominateur commun, les outils de collecte et de sauvegarde, permet d'optimiser la partie de collecte et compilation des données, puisque ces dernières sont identiques entre les deux dispositifs susmentionnés : la remontée réglementaire à l'EMA et celle inhérente à ALSI.

## II. Solution mise en place pour la consolidation des défauts qualités

Nous allons parler dans cette seconde partie de la solution développée dans le cadre du projet de traitement et remontée numérique des données des défauts de qualité transmis par l'ensemble des centres de remplissages. L'objectif est de présenter la solution et les outils développés, ainsi que la méthodologie et la réflexion derrière ces outils.

### 1. Développement d'une solution adaptée aux besoins, quelle approche

Les visuels des éléments présentés (Dashboard, Base de Données, Graphiques, Tableaux, Onglets) se situent dans l'annexe 2.

- i. Identification des besoins : inscription de la remontée des QD dans une solution globalisée et adaptée à chacun

Avec l'augmentation des données récoltées dans les diverses unités de remplissage ainsi que le développement des solutions numériques pour le traitement des données, il nous est apparu nécessaire de disposer d'une solution permettant de répondre à cette problématique des données par des outils adaptés à ces nouveaux process. Un nouveau système doit donc être développé et approuvé par l'ensemble de ses futurs utilisateurs pour pouvoir être déployé et employé dans l'intégralité des centres de remplissage.

Pour pouvoir mettre en place cet outil de remontée et traitement des données, la première contrainte qui nous est apparue est la nécessité pour l'ensemble des utilisateurs d'avoir une normalisation des défauts de qualité entre eux, afin ensuite que nous puissions globaliser les données issues de ces mêmes défauts de qualité

Jusqu'à présent, chaque partie prenante possédait un système de gestion des défauts de qualités avec une liste des défauts qui lui était propre, ce qui implique des difficultés quant à savoir dans quelle mesure un défaut est similaire ou différent par rapport à celui d'une autre entité opérationnelle, voir dans certains cas la nature même du défaut de qualité comme les définitions de ces derniers pouvaient être différentes. Il devient dès lors obligatoire pour avoir des possibilités de traitement complet des données de posséder une liste et une description commune des défauts de qualité entre les différentes entités et unités de production.

Cette liste commune des défauts de qualité doit répondre à plusieurs notions pour toutes les parties prenantes :

- Uniformité pour tous
- Représentativité des défauts pour tous
- Répétabilité de la liste à tous

L'uniformisation pour tous passe aussi par l'adaptation à chacun de l'ensemble du système. Cette adaptation ne signifie pas de créer des listes, Dashboard ou Bases de Données spécifiques allant à l'encontre de la vision de ce projet ; mais que ces listes, Dashboard, Bases de Données communes comprennent certaines spécificités.

Il s'agit de traduire dans les langues des centres de remplissage les différents éléments composants notre système développé. Dans un premier temps, nous avons décidé d'avoir deux langues, le français et l'anglais, puis de faire traduire dans l'ensemble des langues de travail des différentes unités de production. Comme nous leur fournissons les visuels graphiques, les informations seront toujours saisies au même endroit et nous évitons ainsi des risques d'erreurs d'adressages lors de l'emploi de nos Dashboard ou de barrière de la langue.

Dans un second temps, nous devons implanter les spécificités de chaque pays dans nos éléments. Ces dernières peuvent consister en certains défauts de qualités retrouvés de façon sporadique, ou des produits qui ne se rencontrent que dans quelques unités de production par exemple. De plus,

au niveau des produits, les centres de production doivent nous fournir la liste de tous leurs produits avec leurs variations possibles au niveau notamment des robinets.

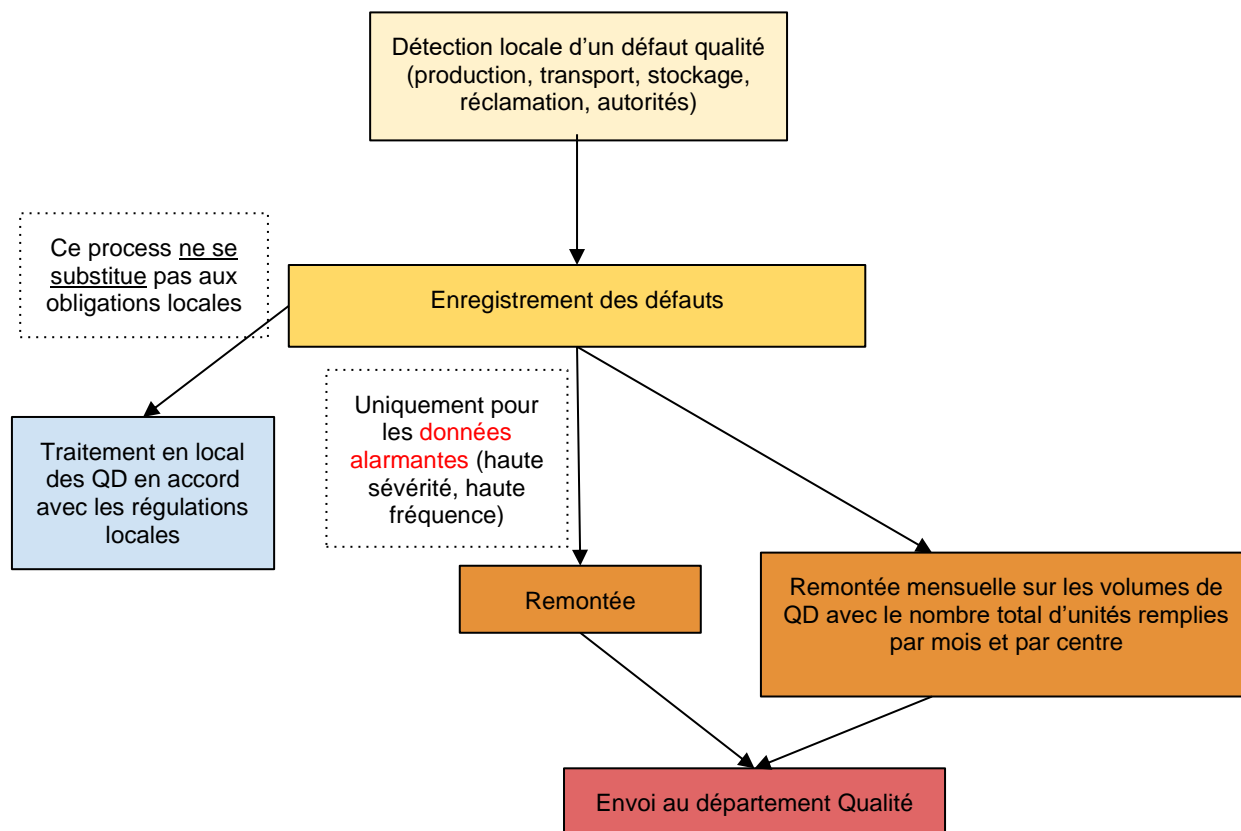
Chacune des informations présentées ci-dessus est ensuite validée par l'ensemble des parties prenantes avant d'être implémentée au sein du système développé. Cette étape de validation permet de nous assurer que tout le monde est d'accord sur la normalisation des différents paramètres d'une part et d'autre part nous indique si les spécificités de chaque unité de remplissage ont bien toutes été prises en comptes comme convenu lors du développement et des discussions avec nos collègues.

## ii. Accès des utilisateurs à leurs informations spécifiques

Nous allons nous intéresser ici à décrire certains des processus de sélection des utilisateurs, l'implication des différentes branches et leurs demandes afin d'expliquer de ce qu'on attend de chacun et chacune et de la répartition des rôles.

Toutes les personnes impliquées dans ce projet n'ont pas accès au même niveau d'informations ou de données ; de plus la demande pour chacun d'informations diffèrent en fonction de leur poste ou leur rôle. Ainsi, au niveau de la branche internationale, il est demandé par exemple de regrouper les différentes données, de fournir les outils de tri et d'analyses et de donner un bilan complet/vue d'ensemble. De plus, il s'agit d'émettre des alertes quand cela est nécessaire au vu des résultats, ainsi que de lancer des investigations pour expliquer la survenue ou la non-survenue de certains défauts de qualité.

Dans cette chaîne de relai de l'information, il est important de savoir qui remonte l'information et qui la redescend, soit de déterminer les rôles de chacun avant la mise en place et le développement globale de la solution envisagée. En effet, les personnes en unité de production ou chez ALSI n'auront pas les mêmes tâches ou compétences, chacun devant effectué ce qui lui incombe.



**FIGURE 7: SCHEMA GLOBAL DE LA REMONTEE DES DEFAUTS QUALITE**

Ainsi, selon la figure 7, les personnes en centre de remplissage doivent venir remonter les défauts de qualités trouvés sur site aux différentes étapes de la vie du médicament, c'est-à-dire depuis la réception du fût à sa délivrance au patient et son retour dans le centre. L'équipe du service qualité responsable de la collecte des défauts de qualité doit s'assurer que l'ensemble du personnel soit formé à ce sujet. Les personnes formées doivent pouvoir identifier et déclarer tous les défauts de qualité survenant qu'ils détectent.

L'équipe des centres de remplissage avec lesquelles nous travaillons pour notre projet compilent ensuite l'ensemble de ces données et nous les transmettent mensuellement tout en respectant les réglementations en vigueur dans leur pays. Dans le cadre de défauts présentant des données alarmantes (forte sévérité et/ou survenue) nous devons être immédiatement prévenu afin de les traiter le plus rapidement possible.

Les personnes des deux paragraphes ci-dessus n'ont accès qu'aux données de leur centre de remplissage ainsi qu'aux données mondes générales pour leur produit. Ils ne peuvent pas consulter celles d'autres pays ou centre de remplissage. Les défauts de qualités recherchés, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, sont ceux issus de la liste globale que tous ont accepté d'implémentés et que nous avons également déjà évoqué. Pour s'assurer que tous les centres de remplissages soient au courant des modifications apportées ou des décisions prises une communication doit être faite et transmise par l'équipe d'ALSI.

Les personnes en charge du projet localisés à ALSI ont comme responsabilités de recueillir les données de tous les centres de production et de les implémenter dans les bases de données. Ils doivent également mettre à jour et préparer les évolutions des différents éléments du système et procéder à leur validation. Les personnes d'ALSI ont accès à l'ensemble des données transmises par les centres de remplissage. Elles ne peuvent être modifiées ou altérées, ou communiquées à un autre centre de remplissage. L'équipe d'ALSI a la charge de l'intégrité des données et des systèmes, ainsi que de récupérer les informations en cas de survenues de cas présentant des données alarmantes.

Un autre rôle important pour l'équipe d'ALSI est celui de la communication. Ils doivent s'assurer que l'ensemble des centres de remplissages disposent et utilisent les dernières versions des documents ou des Dashboard mis à leurs dispositions. Ils sont également responsables du recueil des avis et des demandes concernant les futures mises à jour, de mettre en relation les centres entre eux dans certains cas. Enfin ALSI se charge de distribuer aux responsables des centres les mots de passe uniques pour leur accès aux Dashboard.

### iii. Anticipation des différentes étapes de développement et gestion du projet

Quand le développement de ce système numérique a été décidé, plusieurs étapes furent nécessaires pour sa réalisation. Cependant, avant de commencer à le réaliser il a fallu établir un planning des

différentes étapes nécessaires, les anticiper mais aussi répondre aux interrogations et demandes des différentes personnes devant être impliquées dans ce projet.

Pour anticiper les étapes importantes, nous avons dû réfléchir sur quelles étapes nécessiteraient plus de temps dessus, ou seraient les plus compliquées à réaliser. C'est pour cela que nous allons présenter comment avons-nous préparé certaines étapes ou quelle réflexion avons-nous adoptée avant de les lancer.

Tout d'abord, communiquer avec les utilisateurs futurs de ce système. Cela signifie que nous devons dès le début leur parler de ce projet afin de les y intéresser et qu'ils ne se retrouvent pas du jour au lendemain avec un outil nouveau qui leur est inconnu mais surtout qui a été développé pour eux sans qu'ils y participent. Cette communication initiale implique de leur expliquer ce que nous comptons réaliser, leur demander leurs attentes, leurs suggestions vis-à-vis de ce système. Nous avons une vision, une idée de ce que doit être ce système mais il faut qu'elle soit acceptée par l'ensemble des utilisateurs.

L'étape suivante est donc de prévoir en avance un planning de réunions et de questionnements sur les différents éléments à discuter ou travailler, en gardant toujours l'idée de départ du système. Puis le planning de développement. Ce planning doit être tenu dans un intervalle de temps défini au préalable dans lequel figure les dates butoirs retenues. Ainsi, le développement d'un Dashboard est évalué à un mois, avec 2 semaines de tests.

Les réunions et questions ou questionnaires envoyés aux différents utilisateurs sont préparés à l'avance et préfigure des demandes que nous avons vis-à-vis d'eux, de la marge de manœuvre que nous souhaitons leur donner mais aussi de ce que nous ne souhaitons pas négocier avec eux. En effet, certains points de ce système ne peuvent être modifiés ou changés en raison de nos contraintes mais aussi en ayant tenu compte auparavant des contraintes de tous les pays et en ayant un ensemble cohérent et convenable. Il ne faut pas multiplier les versions en ayant certaines spécifiquement pour un pays, sinon tout ce travail n'a plus d'intérêt en termes d'harmonisation.



Parmi les étapes identifiées comme pouvant entraîner des difficultés lors du développement, nous pouvons noter l'harmonisation des défauts de qualité entre les différentes entités opérationnelles. Cela signifie que toutes doivent partager une liste de défauts qualité commune, avec des définitions identiques pour tous. Une procédure a été établie afin de pouvoir retirer, modifier ou ajouter un défaut qualité sur la liste des défauts de qualité pour s'assurer que le système ne soit pas altéré par une mauvaise manipulation. La définition d'un défaut qualité doit être approuvée par l'ensemble des parties prenantes du projet, soit les personnes concernées de Air Liquide Santé International, et les personnes responsables des unités de remplissage. Cette étape nécessite un certain investissement en termes de temps, de réunions, de communication mais aussi de diplomatie.

Les étapes suivantes sont l'élaboration du planning de développement, ce dernier ne pouvant réellement commencer que lorsque la structure finale a été approuvée et figée par toutes les parties. Avant de lancer le développement, nous devons assurer d'avoir la maîtrise technique des différents éléments ou si nous ne la possédons pas soit de nous former dans le cas où nous d velopperions nous-même notre système soit de faire appel à un sous-traitant. Pour notre projet, une première partie comprenant les bases de données et les Dashboard a été exécutée par nos soins après nous être formés sur l'outil Google. Toutefois pour la partie interface que nous apercevrons dans la partie ci-après un appel d'offre pour une sous-traitance a été lancé. Dans ce cas, le planning du projet doit tenir compte de cet appel d'offre et du temps pour le développement du produit.

Cela nous amène donc à prévoir notre planning de développement, nous effectuons un développement en interne et un autre en externe, aussi nous devons savoir l'ordre dans lequel ils seront effectués. Plusieurs solutions s'offrent à nous ; les deux en même temps ou les deux séparément, chacun ayant ses avantages et inconvénients. L'important ici étant de maîtriser notre développement et prévoir, c'est pour cela qu'une première version d'un Dashboard et de bases de données est réalisée afin de pouvoir nous assurer de la maîtrise technique et appréhender certains problèmes avec le langage QUERY<sup>24</sup>, langage de l'interface de programmation ou API Google,

que nous n'aurions pu penser en lançant en même temps les deux développements ou en commençant par développer le produit en sous-traitance.

Ce planning de développement réalisé vient le planning de qualification et de validation, visant à estimer le temps nécessaire pour pouvoir le mettre en service une fois le développement terminé. Ce planning ne peut comprendre l'ensemble des tests à effectuer mais déjà nous pouvons réfléchir à certains tests que nous pourrions réaliser. Il permet aussi de figer l'esprit dans laquelle doit être effectuée cette validation.

En parallèle des développements de nos systèmes, l'un des points critiques identifié comme tel est celui de la régularité de la transmission des données par les centres de remplissage. Afin de les amener à coopérer et à toujours nous les transmettre en temps et en heure, le protocole d'envoi et réception des données défini au cours des premières réunions est appliqué sur toute la période du développement. Cela nous permet d'une part de pouvoir les habituer à utiliser ce système et nous assurer une remontée des données régulières et d'autre part cela nous assure d'avoir suffisamment de données pour pouvoir réaliser l'ensemble des tests que nous désirons mener.

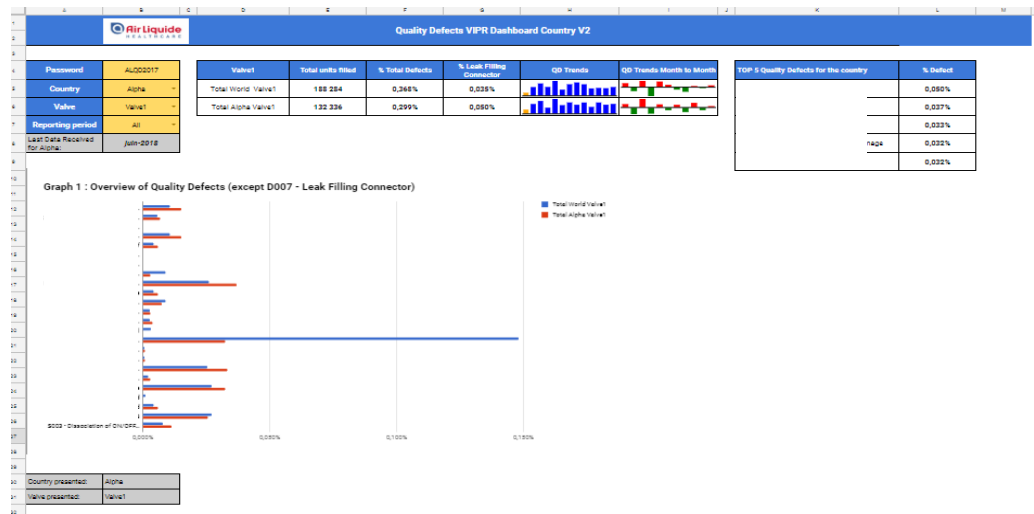
## 2. Réalisation des interfaces

Dans cette partie, nous allons présenter la réalisation des interfaces et est présenté à un utilisateur notre système numérique de remontée des défauts de qualité. Les tableaux et graphiques cités sont situés au niveau de l'annexe 2.

### i. Présentation du schéma d'interface retenu et employé par les utilisateurs

Cette première partie a pour objectif de présenter les différents éléments déployés au sein de notre solution numérique pour le traitement des données issues de la remontée des défauts de qualité.

Les interfaces retenues sont composées d'outils et d'objets permettant de présenter facilement et rapidement des informations à l'utilisateur (figure 8).



**FIGURE 8: INTERFACE UTILISATEUR DU SYSTEME NUMERIQUE**

La première partie de ces interfaces (figure 9) consiste en des tableaux permettant à l'utilisateur de sélectionner les données désirées pour pouvoir faire réaliser par notre système les opérations nécessaires pour l'obtention des données voulues. Ils se décomposent en plusieurs modules de sélections des critères de discrimination des données en fonction des informations précédemment rentrées<sup>25, 26</sup>.

Les informations demandées varient en fonction du pays rentré, puisque chacun possède des produits différents, mais aussi de l'origine des produits (VIPR, VIPR PM, LBU/LPU, etc.)

|   |                               |          |
|---|-------------------------------|----------|
| 1 |                               |          |
| 2 |                               |          |
| 3 |                               |          |
| 4 | Password                      | ALQD2017 |
| 5 | Country                       | Alpha    |
| 6 | Valve                         | Valve1   |
| 7 | Reporting period              | All      |
| 8 | Last Data Received for Alpha: | Jul-2018 |
| 9 |                               |          |

**FIGURE 9: TABLEAU D'IDENTIFICATION UTILISATEUR ET D'INFORMATIONS PRODUIT**

La seconde partie des interfaces (figure 8) consiste aussi en des tableaux mais eux présentant les résultats calculés à partir de notre base de données et triée d'après les éléments discriminants rentrés dans les premiers tableaux.

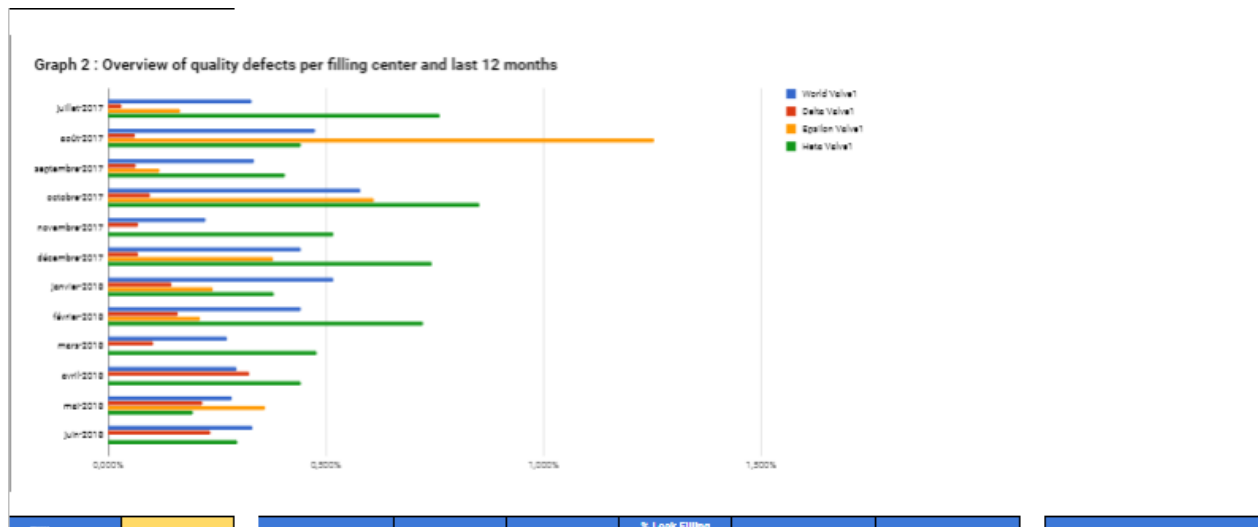
Ces tableaux vont être divisés en deux catégories, des tableaux globaux regroupant plusieurs données avec le nombre d'unités remplies, le pourcentage de défauts recensés, des sparklines (forme graphique dans une cellule de tableur de visualisation de l'évolution d'une variable à partir des données enregistrées de la variable) présentant l'évolution des défauts ; et des tableaux présentant les 5 défauts de qualité les plus fréquents pour la période sélectionnée (figure 10).

| TOP 5 Quality Defects for the filling center | % Defect |
|--|----------|
| D018 -                                       | 0,051%   |
| D015 -                                       | 0,044%   |
| D003 -                                       | 0,026%   |
| D020 -                                       | 0,018%   |
| S001 -                                       | 0,011%   |

**FIGURE 10: EXEMPLE DE TABLEAU GLOBAL DES RESULTATS**

La dernière partie de ces interfaces consiste en des graphiques (figure 11) présentant les informations calculées et regroupées ensemble. Ils permettent d'éviter un surplus de tableaux et d'avoir une visualisation facilitée des données calculées par notre système numérique.

Ces graphiques feront toujours référence à la valeur « monde » et au pays concerné. Ils sont toujours organisés avec l'axe des abscisses pour le temps et l'axe des ordonnées pour les valeurs calculées du monde, des pays ou centres de remplissage. Jamais un graphique cependant ne présente les données pour un autre pays que celui concerné, les valeurs de comparaison sont toujours avec le monde ou entre les centres de remplissage du pays.



**FIGURE 11: EXEMPLE DE GRAPHIQUE MIS EN PLACE ET PRESENTANT LES RESULTATS**

Le détail plus précis des différents éléments présentés ci-dessus sera faite dans la partie suivante, cette partie ayant servie à présenter de façon générale les différentes catégories et types d'interfaces retenues.

## ii. Présentation des interfaces pour les personnes habilitées

Dans cette partie nous allons présenter les interfaces et leur fonctionnement pour les personnes habilitées par ALSI à employer ce système numérique. Toute personne habilitée se voit donner un mot de passe spécifique se rattachant à son lieu de production.

Un Dashboard est une interface au sein d'une feuille de calcul permettant de traiter des données selon des paramètres prédéfinis et des paramètres sélectionnés par l'utilisateur. A partir de la base de données, les données doivent être extraites et traitées automatiquement afin de fournir des

indicateurs et des courbes de tendances sur les défauts qualités exploitables pour les différents utilisateurs.

Pour accéder à ces informations, et afin de respecter la confidentialité inter-entité, l'utilisateur doit entrer son mot de passe dans la cellule prévue à cet effet. Chaque mot de passe est spécifique à chaque entité opérationnelle et connu uniquement par eux et ALSI.

Dans la feuille de calcul, l'utilisateur a accès à deux onglets :



- Le Dashboard (Annexe 2)
- Les données brutes des paramètres sélectionnés pour l'entité

Les éléments présents dans l'onglet Dashboard ont été décrits dans la partie ci-dessus. Les éléments composants un Dashboard sont décrits dans la partie ci-après.

Le Dashboard présente les données sous plusieurs formes s'adaptant aux choix de l'utilisateur. Toute sélection nécessite au niveau de la feuille de calcul des formules capables de fonctionner et de présenter le résultat attendu.

Au niveau du Dashboard, le Tableau 1 (figure 12) est la comparaison des résultats entre le monde et l'entité, tandis que le Tableau 3 est la comparaison des résultats entre le monde et le centre de remplissage sélectionné.

Les tableaux sont calculés dans un autre onglet grâce à des formules de type QUERY<sup>27</sup>, permettant d'exécuter une requête directement dans le langage de l'API Google<sup>28</sup>.

| Valve1             | Total units filled | % Total Defects | % Leak Filling Connector |   |
|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|---|
| Total World Valve1 | 188 284            | 0,368%          | 0,035%                   |  |
| Total Alpha Valve1 | 132 336            | 0,299%          | 0,050%                   |  |

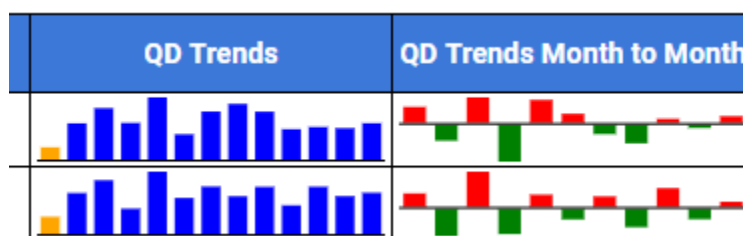
**FIGURE 12: TABLEAU 1 D'INFORMATIONS GLOBALES SUR LE PRODUIT**

Les Sparklines (figure 13) sont accessibles au niveau des Tableaux 1 et 3. Ce sont des graphiques simples compilés dans une seule cellule. Ils permettent d'avoir un objet visuel permettant une vue d'ensemble rapide des tendances des défauts qualités au cours des 12 derniers mois<sup>29,30</sup>. Deux types de sparklines ont été implémentées :

- Suivi du pourcentage de défauts qualités pour les 12 derniers mois
- Différence entre deux mois consécutifs des pourcentages des défauts qualités.

La période fixée à 12 mois permet de suivre sur une période élargie les tendances des défauts qualités globaux<sup>31</sup>.

La barre orange du premier type de Sparkline est un indicateur, sa valeur a été fixée arbitrairement à 0,010% à partir de l'expérience des spécialistes internes d'Air Liquide Santé International des différents départements (Qualité, Réglementaire, Pharmacovigilance, Gestion, Commerce, Matériaux et Produits). En effet, il n'existe pas de recommandation de valeur seuil par les autorités réglementaires. Les formules Sparklines nécessitent un paramétrage particulier au niveau des cellules pour leurs formules.



**FIGURE 13: SPARKLINES IMPLEMENTEES DANS LES TABLEAUX 1 ET 3**



Les Tableaux 2 et 4, présents à côté des Tableaux 1 et 3, montrent les cinq défauts ayant eu le plus fort pourcentage de survenue durant la période sélectionnée. Cette information est directement extraite des plages des Graphiques 1 et 3, présentés ci-dessus, et traitées avec la formule SORTN.

L'utilisation de plages de données extraites et traitées pour d'autres éléments du Dashboard permet de les recycler pour fournir une nouvelle indication. Ceci permet d'éviter une surcharge de formules dans les feuilles de calcul, entraînant alors des temps de latence et d'attente de la feuille de calcul.

Les tableaux du Top 5 des Défauts Qualités (figure 14) permettent de voir si les mêmes défauts qualités sont systématiquement retrouvés en premier, ou si au contraire des variations surviennent.

| TOP 5 Quality Defects for the country | % Defect |
|---------------------------------------|----------|
| D007 -                                | 0,050%   |
| D009 -                                | 0,037%   |
| D018 -                                | 0,033%   |
| D015 -                                | 0,032%   |
| D020 -                                | 0,032%   |

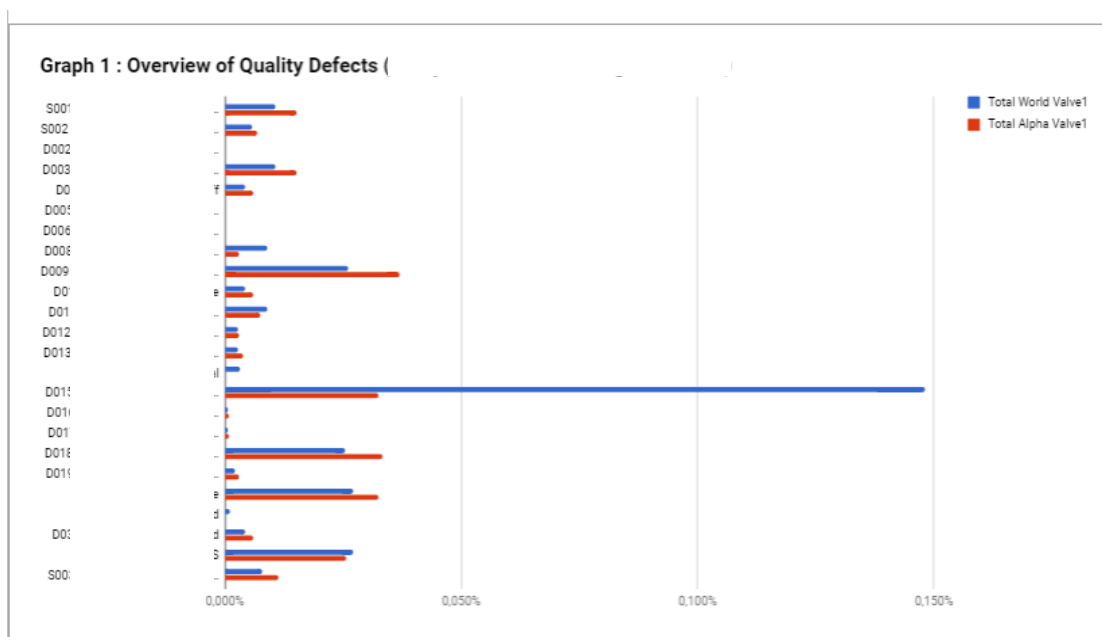
**FIGURE 14: TABLEAU DU TOP 5 DES DEFAUTS QUALITE**

Les graphiques disponibles sont de deux sortes, chacun permettant d'extraire des informations différentes sur les tendances des défauts qualités, afin de se faire une idée plus globale. Les deux types de graphiques sont décrits dans le paragraphe I) 4).

Le mode comparaison a été activé pour tous les graphiques. Il permet, quand la souris passe devant un défaut, d'afficher toutes les valeurs faisant référence à ce défaut.

La Figure 15 présente pour chaque défaut son pourcentage de survenue pour la période sélectionnée. Il permet ainsi de visualiser séparément l'incidence de chaque défaut qualité pour le monde et l'entité opérationnelle.

Le Graphique 3 est similaire au Graphique 1, avec le centre de remplissage sélectionné en comparaison supplémentaire.



**FIGURE 15: GRAPHIQUE DES DONNEES TRIEES POUR CHAQUE DEFAUT QUALITE**

Le Graphique 2 et le Graphique 4 présentent les données ordonnées pour les 12 derniers mois. Le Graphique 2 est l'évolution du pourcentage total des défauts qualités pour les douze derniers mois pour le monde et l'entité opérationnelle.

Le Graphique 4 est représenté après la sélection par l'utilisateur du centre de remplissage. Comme indiqué au paragraphe I) 4), le Graphique 4 montre pour les 12 derniers mois rapportés, le pourcentage du défaut qualité choisi pour l'intégralité des centres de remplissage de l'entité sélectionnée en comparaison avec le monde.

Pour mettre en place ce type de graphique, plusieurs manipulations ont été nécessaires au niveau des formules de calcul. Nous allons brièvement détailler le processus d'extraction et de calcul des résultats du Graphique 4 afin de montrer comment le traitement de données est réalisé.

Avant de détailler les opérations, il faut souligner qu'extraire directement l'information depuis notre base de données est impossible. Elle regroupe en ligne les informations requises pour identifier un élément isolé (nom de l'entité, du centre de remplissage, période, produit/gaz) et toutes les données des défauts associés à cet élément en colonne. Les fonctions FILTER ne peuvent pas venir chercher des données dans des colonnes et des lignes.

Ainsi, il faut venir extraire toutes les informations élémentaires dans une autre feuille de calcul en utilisant une fonction QUERY, sans lui demander d'action particulière de tri ou calcul.

Ensuite pour chaque élément et de la même façon est ajouté le nombre d'unités remplies. La prochaine étape est d'isoler la colonne contenant le défaut demandé.

Pour réaliser cette opération, on vient filtrer sur l'ensemble de notre base de données, avec une fonction FILTER, les titres des défauts pour trouver celui du défaut sélectionné. Ainsi, la colonne correspondant au défaut souhaité est isolée et ses valeurs transcrites.

L'étape suivante est d'extraire de cette feuille de calcul les données de ce défaut pour les douze derniers mois.

Une fonction QUERY est employée à cet effet, où une commande lui indique de calculer le pourcentage de ce défaut, puis de l'ordonner en fonction de la période et de ne sélectionner que les 12 dernières valeurs en respectant le gaz/produit choisi.

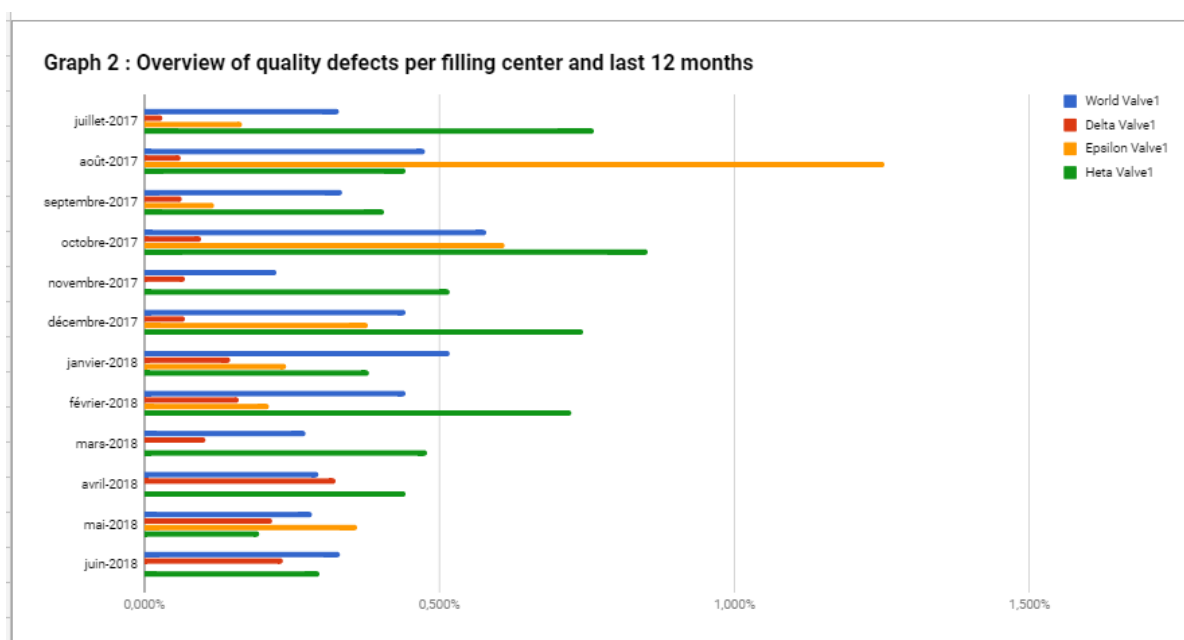
Pour les centres de remplissage, la même formule est appliquée, mais en plus du gaz/produit, l'entité opérationnelle doit être prise en compte. Les données sont triées en fonction du centre de remplissage et de leur période.

L'étape suivante est de venir aligner ces deux tableaux, monde et centres de remplissage du pays. Une fonction FILTER vient trier les valeurs des centres de remplissage, pour ne conserver que les dates identiques à celles du monde et créer un seul tableau.

Les titres des colonnes sont créés en concaténant les noms des centres de remplissage et le nom du produit ou du gaz. Pour éviter de voir apparaître sur notre graphique le symbole d'erreur #NA, une autre fonction est utilisée, la fonction SI couplée à la fonction ESTERREUR. Si la cellule contient #NA, ce qui est possible quand les fonctions filter ne trouvent pas de données pour la période, rien n'est affiché. A l'inverse, si la cellule ne contient pas le symbole #NA, le résultat de la fonction filter est affiché.

Enfin, toutes les valeurs du tableau sont mises sous forme de pourcentages.

La plage de données contenant ces valeurs est sélectionnée et le graphique tracé (figure 16).



**FIGURE 16: GRAPHIQUE 2, EVOLUTION DES DEFAUTS QUALITE POUR LES 12 DERNIERS MOIS**

Un tableau de suivi des données est complété et tenu à jour afin de suivre la remontée des défauts qualités pour tous les produits de chaque centre de remplissage.

Ce tableau est conçu à partir de mise en forme conditionnelle, de façon à servir d'indicateur visuel si une entité opérationnelle n'a pas remonté ses défauts récemment. La mise en forme

conditionnelle des cellules est obtenue avec l'emploi de la formule =TODAY()-[Nombre de jours], puis en fonction des nombres de jours la couleur de la cellule est sélectionnée.

Les couleurs utilisées pour les cellules de la mise en forme conditionnelle sont :

- Vert, défauts remontés depuis moins de trois mois
- Rouge, défauts remontés depuis plus de trois mois
- Violet, erreur de saisie dans la date
- Grise, cellule vide

iii. Exemple de la création d'outils et d'interfaces à travers le développement d'un élément du système de remontée des défauts de qualité

Nous allons, à travers cette section, expliquer et montrer comment nous avons réalisé la conception et la création d'outils et d'interfaces en nous appuyant sur l'un des éléments constitutifs du système pour lequel un appel d'offre a été lancé. Cet élément est une application pour mobile, ordinateur et tablette permettant de rentrer de façon simplifiée les défauts de qualité par l'utilisation de codes-barres puis de les transmettre instantanément sur le fichier de recueil des données du centre de remplissage concerné.

Avant de lancer l'appel d'offres pour cette application et comme pour chaque élément devant être développé, des réunions sont organisées pour déterminer les besoins et attentes de chaque partie prenante dans l'entreprise.

Les principales contraintes qui ont été identifiées et jugées non substituables sont les suivantes :

- Doit être réalisé sous Google Site <sup>32</sup>
- Doit être simple, intuitif à utiliser et avec un design adaptatif aux tailles d'écran
- Peut être utilisé hors connexion internet

Ces réunions ont permis de définir une première approche de l'organisation du système et de son architecture

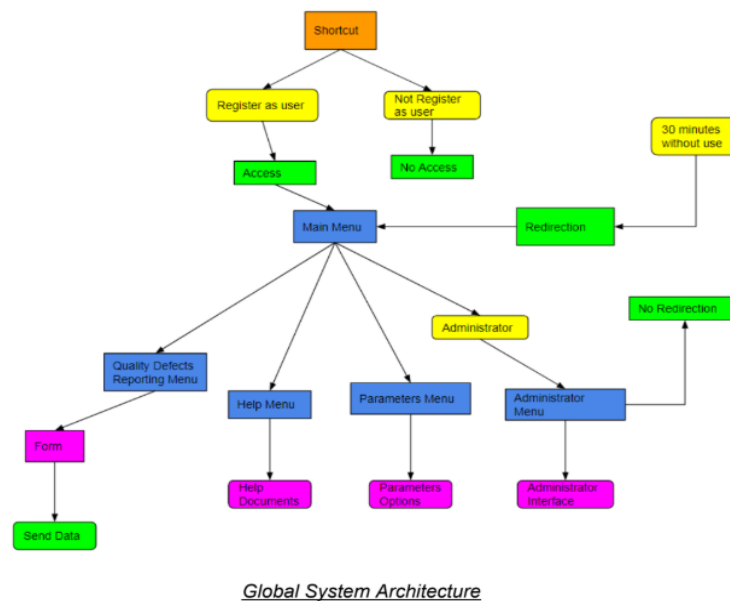
La seconde partie du développement porte sur l'architecture du système (figure 17), afin de définir l'agencement et le fonctionnement du système dans son environnement. L'objectif est de concevoir et valider les différents contenus et organisations des pages, raccourcis, boutons, agencements.

Plusieurs solutions ont été proposées et envisagées avant de se tourner vers la solution finale suivante :

- La personne ne pourra se connecter qu'avec son compte Air Liquide, le lien lui sera donné personnellement
- Une première page lui sera présentée, qui servira de menu pour choisir les différentes options possibles
- Premier choix : formulaire pour enregistrer les défauts
- Second choix : page contenant les informations sur les différents éléments à reporter. Cette page permet à l'opérateur de consulter les documents en vigueur en cas de doute sur la nature du défaut qualité rencontré
- Page Paramètres : elle permet de sélectionner différents paramètres pour l'utilisateur, par exemple la langue
- Page Administrateur : page permettant pour les comptes désignés comme administrateur de mettre à jour les différentes bases de données et menus déroulants.

Au cours de l'étude, il a été montré que Google ne fournissait pas encore les outils nécessaires pour développer la fonction Administrateur mais étaient en cours de développement.

Enfin, il a été estimé que le développement de ce système jusqu'à la fin des tests de validation prendrait de 5 à 6 mois. Un premier calendrier prévisionnel a été mis en place avec les différentes étapes du développement. Ce dernier a été communiqué aux Junior-Entreprises ayant répondu à l'appel d'offre. Le cahier des charges est disponible à l'Annexe 1.



**FIGURE 17: ARCHITECTURE GLOBALE DU SYSTEME DEMANDE**

Le cahier des charges a ensuite été rédigé, en accord avec les différentes décisions prises au cours des réunions vues ci-dessus. Le cahier des charges a été intégralement écrit en anglais et comporte plusieurs parties :

- Présentation du projet : présentation du contexte du projet et ses objectifs, résultats attendus et propriétés
- Spécifications : spécifications du système demandé, composé de deux parties :
  - Spécifications techniques : détail des différentes pages et interfaces demandées, leur agencement et fonctionnalités (figure 18)
  - Spécifications système : détail des demandes globales du système : langue, charte graphique, envoi des données, etc.
- Contraintes





*Example of Quality Defect Recording Form Screens*

**FIGURE 18: EXEMPLE DE SPECIFICATION TECHNIQUE CONCERNANT LES VISUELS DE L'INTERFACE**

Des options ont été indiquées dans le cahier des charges. Ce sont des demandes que nous souhaitons voir aboutir ou réaliser dans le futur, mais qui ne sont pas contraignantes ou nécessaires dans l'immédiat. Les entreprises répondant à notre appel d'offre peuvent ainsi décider de proposer une tarification pour ces options, et ALSI décider de la levée ou non de ces options.

Le cahier des charges rédigé doit maintenant être validé au cours d'une réunion, avec l'ensemble des personnes impliquées dans ce développement. Des ajustements mineurs ont dû être faits sur certains points mais l'ensemble a été validé sans réajustement profond.

Pour conclure, à travers la présentation de cette application nous avons souhaité montrer ici les travaux menés en amont des phases de développement sur les phases d'architecture-système, d'ergonomie et de conception générale pour notre système et ses composants<sup>33</sup>.

### 3. Optimisation des calculs et formules, futur

Dans cette partie, nous allons traiter des formules employées dans notre système numérique et plus particulièrement au sein des Dashboard. Ces formules doivent répondre à certains critères et nous devons nous assurer de leur fiabilité et leur pertinence ce que nous allons tacher de montrer. Pour cette partie, il est nécessaire de s'appuyer sur les documents de l'annexe 2 montrant les visuels des différents éléments du Dashboard.

#### i. Méthode et outils pour les développements et les modifications futures

Afin de permettre la poursuite du développement de ce projet, mais aussi de pouvoir mettre à jour les différents systèmes (Dashboard, bases de données) créés, il devient nécessaire d'avoir la documentation nécessaire permettant d'expliquer leur fonctionnement et de collecter et communiquer sur ces derniers pour commencer à préparer leur futur.

Pour nous assurer de préparer les futures mises à jour du système et savoir ce que nous devons implémenter ou ce que les utilisateurs souhaitent des réunions sont régulièrement organisées et des questionnaires sont régulièrement envoyés. Cela nous permet de posséder un pool d'idées et de demandes que nous étudierons lors des prochaines mises à jour. De plus, nous communiquons de façon régulière avec l'ensemble des utilisateurs sur les différentes mises à jour, défauts qualités rencontrés ou avancées dans le projet. Cette communication nous permet de maintenir les personnes impliquées dans ce système et de toujours les inciter à nous communiquer les idées qu'ils pourraient avoir pour l'améliorer. Par exemple, ces améliorations peuvent porter sur des modifications des définitions des défauts de qualité pour les préciser, ou améliorer la formation que nous dispensons à chaque utilisateur sur le Dashboard ou le système de remontée pour compléter notre base de données. Ainsi, des procédures ont été créées afin de pouvoir expliquer les

étapes nécessaires pour la modification, la suppression ou l'ajout d'un ou plusieurs défauts de qualité.

Afin de s'assurer que les personnes du service autorisées à avoir accès aux formules de calculs effectuent des mises à jour n'altérant pas l'outil numérique, des formations doivent être réalisées pour toutes les personnes. Ces formations incluent toutes les façons de procéder pour créer, modifier, ou agencer les Dashboards et bases de données. Ainsi, au cours de ce projet un guide sous la forme de procédures a été réalisé à leur attention. Il permet d'expliquer comment les formules ont été conçues, quelle est leur langage, à quoi correspondent les éléments les composant. Ce guide permet aussi de pouvoir expliquer comment apporter une modification sur une formule, en détaillant les étapes à effectuer pas-à-pas de façon simplifiée. L'objectif derrière ce guide est de montrer :

- comment une formule est faite
- comment apporter des modifications à une formule
- comment ajouter ou supprimer des formules afin d'obtenir certaines actions
- comment fonctionnent certaines fonctions

## ii. Optimisation des calculs et formules, tests effectués au cours du développement

Nous allons discuter de l'optimisation des calculs et formules, comment s'est-elle faite et quels tests ont pu être effectués au cours du développement. Au cours du développement de nos systèmes, Dashboard et bases de données entre autres, nous avons été amenés à devoir tester nos formules et systèmes et s'interroger sur eux. Ces tests et réflexions quant au choix des solutions retenues s'inscrivent dans une même pensée : robustesse, simplicité et efficacité.

La robustesse, cela signifie que nos calculs et formules ont la capacité de ne pas être modifiés par une petite modification dans les données ou dans les paramètres du modèle choisi pour l'estimation. Ils ne doivent pas être sujet à de potentielles erreurs lors des demandes de traitement des données par les utilisateurs.

La simplicité, cela signifie que nos calculs et formules doivent être libérées au maximum des étapes ou des process non indispensables pour que quelqu'un devant travailler dessus puisse facilement comprendre leur fonctionnement et agencement et travailler dessus.

L'efficacité, cela signifie que nos calculs et formules doivent parvenir à fournir les résultats demandés par les utilisateurs sur les données de manière rapide avec le juste besoin de moyens. Ils ne doivent pas être surchargés d'opérations inutiles ou superflues faisant perdre du temps à l'utilisateur et pouvant augmenter le risque d'erreurs.

Lors de la création des formules, nous devons nous interroger sur l'agencement de ces dernières afin d'obtenir le résultat demandé lors de la définition du système. Pour ce faire, plusieurs modes d'actions sont envisagés, chacun étant une solution potentielle pour réaliser les opérations souhaitées. Les formules sont toutes testées en gardant en tête les principes énoncés ci-dessus.

Au cours des divers essais de tri ou de formules simples de tri nous nous sommes aperçus que le langage de l'API Google, le QUERY, ne pouvait pas faire la combinaison de certaines opérations dans la même formule. De plus, nous ne souhaitons pas avoir trop de feuilles et regrouper au maximum l'ensemble des informations et calculs. Enfin il fallait éviter que les calculs ne soient trop volumineux avec une répétition des formules au risque de bloquer les pages internet.

Dans un premier temps, afin d'alléger toutes nos formules et afin d'effectuer un premier tri nous avons décidé de faire une feuille de base de données d'où les données sélectionnées le sont en fonction des paramètres remplis par l'utilisateur. Cela permet d'éviter une surcharge de formules avec des risques de blocages du système mais aussi d'erreurs lors de la rédaction des formules. De plus, les calculs réalisés ensuite le sont sur une base de données ayant subi un premier filtre donc ne comportant que les valeurs comprises dans les paramètres spécifiés.

Au niveau de la gestion des feuilles de calcul, cette dernière est faite en fonction des regroupements potentiels des calculs d'éléments et de leur lisibilité. En effet, nous considérons que certains

 l ments se recoupent dans leur nature permettant de les rassembler, par exemple entre les tableaux 1, 3 et 5. De plus, nous devons séparer les outils de travail pour les utilisateurs et les outils de calculs masqués aux utilisateurs.

Pour optimiser les formules, il nous faut faire en une formule le plus d'étapes possibles et de façon simplifiée afin de s'approcher au maximum du résultat final. Toutefois, cette formule unique ne doit pas comme indiqué ci-dessus être trop lourde pour le système ou compliquée, ce qui impacterait le développement futur des Dashboard ou les corrections à apporter en cas de dysfonctionnement. C'est pour cela que s'est posée la question de la nature des formules : une unique formule importante ou plusieurs formules plus petites. Pour ces parties, les éléments sont adoptés en fonction des différentes demandes de tableaux ou calculs, en fonction des éléments discriminants ou de la résilience des outils Google.

Les tests réalisés au cours du développement sont des tests de faisabilité et de robustesse simplifiés. L'objectif de ces tests est de savoir si les solutions devant être réalisées sont implémentables et se faire une première idée de leur robustesse. Au niveau des tests de faisabilité, des essais sont réalisés en fonction de certains paramètres en s'appuyant sur le modèle d'architecture souhaité. Pour les autres tests, ils sont réalisés selon les protocoles décrits ci-dessous dans la Partie III.

### iii. Critères d'évaluation des formules

Dans cette partie, nous allons expliquer comment une formule peut être évaluée. Autrement dit, de quels moyens nous disposons pour pouvoir juger de son rôle, son intérêt et ses caractéristiques techniques.

Pour expliquer notre démarche nous allons prendre en exemple la formule ci-dessous (figure 19) employée pour le Graphique 1 (Overview of Quality Defects over the selected period) :

```
=TRANPOSE(QUERY(DB_Period!$46:$1045;"SELECT
SUM(Y)/sum(BA),SUM(Z)/sum(BA),SUM(AA)/sum(BA),SUM(AB)/sum(BA),SUM(AC)/sum(BA)
,SUM(AD)/sum(BA),SUM(AE)/sum(BA),SUM(AF)/sum(BA),SUM(AG)/sum(BA),SUM(AH)/sum(
BA),SUM(AI)/sum(BA),SUM(AJ)/sum(BA),SUM(AK)/sum(BA),SUM(AL)/sum(BA),SUM(AM)/s
um(BA),SUM(AN)/sum(BA),SUM(AO)/sum(BA),SUM(AP)/sum(BA),SUM(AQ)/sum(BA),SUM(AR
)/sum(BA),SUM(AS)/sum(BA),SUM(AT)/sum(BA),SUM(AU)/sum(BA),SUM(AV)/sum(BA),SUM
(AW)/sum(BA),SUM(AX)/sum(BA),SUM(AY)/sum(BA),SUM(AZ)/sum(BA) WHERE
T=' "&Dashboard!$B$6&" '") )
```

**FIGURE 19: EXEMPLE DE FORMULE EN QUERY UTILISEE POUR LE GRAPHIQUE 1**

Pour évaluer une formule, nous nous référons toujours aux spécifications demandées au niveau du traitement des données, au temps nécessaire au système pour fournir cette donnée et au nombre d'étapes en œuvre pour traiter les données.

Dans notre cas pour une période donnée, nous voulons avoir un graphique avec un produit sélectionné, le pays de l'utilisateur, le pourcentage de survenue de chaque défaut de qualité. Cette formule est employée pour fournir la partie pourcentage de survenue.

La première étape est de regarder les éléments nécessaires pour avoir un graphique et ce que nous possédons déjà comme outils de tris des données brutes et s'il est possible de les réutiliser dans ce cas. Lors du développement de notre Dashboard, il a été décidé de réaliser une feuille de calcul triant directement les données en fonction de la période sélectionnée et le produit voulu par l'utilisateur. Aussi, plutôt que de recréer ces calculs au sein de notre formule, nous allons employer ces données déjà triées. Ce sera notre plage de donnée initiale pour tous les calculs que nous aurons à réaliser sur ce graphique.

Pour notre graphique, nous avons besoin des pourcentages de défauts survenus rapportés au nombre total d'unités remplies durant la période sélectionnée pour le produit et le pays choisi. Nous avons ici plusieurs possibilités, soit nous faisons une formule différente pour chaque défaut, soit nous regroupons tous nos calculs au sein de la même formule. Les deux solutions sont réalisables, cependant en termes de robustesse et d'évaluation des formules employées, avoir une multitude de

formules augmente le risque d'erreur au sein de nos calculs et multiplie le temps nécessaire à la validation du système. De plus, nous avons les outils nécessaires, par la fonction QUERY, pour venir regrouper ces calculs et en même temps ne sélectionner que les données pour le pays sélectionné. La seule condition est de rentrer manuellement dans la formule l'ensemble des calculs à effectuer, chacun occupant ensuite une ligne. C'est cette solution qui a été choisie, nous allégeons notre Dashboard au niveau des formules, nous diminuons les risques d'erreur et de temps de validation.

Les résultats sont ensuite présentés en colonne, les défauts étants sur l'axe des ordonnées. D'un point de vue esthétique et pratique, il est plus facile ensuite de venir les étudier ainsi. Cependant, les résultats sont présentés sur deux colonnes, la première étant un résumé des actions réalisées et la seconde nos pourcentages. Il ne nous a pas été possible de venir modifier l'aspect de cette première colonne pour ne faire apparaître que les noms des défauts de qualité. Aussi, nous avons regard  la pertinence de notre formule de nouveau. Si nous voulions voir uniquement le nom de nos défauts de qualité, il nous aurait fallu mettre une formule pour chaque élément, soit passer d'une formule à 28 formules et alourdir le système. Nous avons décidé de venir chercher les noms des défauts de qualité, les placer en colonne puis de chercher nos pourcentages pour les juxtaposés avec le défaut de qualité correspondant.

Pour cette dernière étape, nous avons dû valider notre formule en nous assurant notamment que les sorties des défauts de qualité, pour leur nom ou leur pourcentage, s'effectuait toujours dans le même ordre et ainsi ne pas avoir l'apparition d'erreurs.

Pour créer ce graphique, même si la liste des défauts de qualité était présente sur une autre feuille de calcul, nous nous sommes aperçus que l'outil de calcul Google avait des difficultés à venir chercher les informations sur deux feuilles différentes. C'est pour cela que nous sommes venus rechercher les noms de nos défauts de qualité et les avons mis dans notre feuille de calcul.

Donc pour évaluer une formule et savoir si nous pouvons ou pas l'intégrer ou continuer de l'utiliser nous allons venir regarder :

-ce que nous devons obtenir

-ce qui existe déjà

-ce que nous pouvons regrouper

-sa pertinence

-les différentes méthodes possibles

-le temps de calcul et son poids

-sa robustesse

C'est en regardant ces sept critères que nous sommes en mesure de savoir ce que nous faisons avec les formules que nous développons.



### III. Validation des données et du système de la solution

Dans cette partie, nous allons parler de la validation de notre système numérique de traitement des données, de son importance, ses étapes, certaines spécificités et détailler les points qui nous paraissent important.

#### 1. Intérêt de la validation du système

##### i. Avantages de procéder à une validation après développement du système

La définition de la validation est la suivante : « La validation est une opération destinée à démontrer, documents à l'appui, qu'une procédure, un procédé ou une activité conduit effectivement aux résultats escomptés. Elle comprend la qualification des systèmes et des équipements. Dans le cas d'une validation d'un procédé, il s'agit d'établir, avec un niveau d'assurance élevé, une preuve documentée qu'un procédé particulier donnera constamment un produit conforme à ses spécifications et à des caractéristiques de qualité prédéterminées. » <sup>34</sup>

L'objectif de la validation de notre système numérique de traitement des données est de montrer à travers un protocole décrit dans les parties ci-dessous que l'outil développé fonctionne pour toutes les situations prévues. Elle intervient après la phase de développement avant de le sortir et le rendre accessible à tous les utilisateurs habilités. Plusieurs raisons autres que réglementaires nous imposent de valider le système.

Premièrement, un système validé est un système dont nous sommes sûrs. A travers les tests effectués, nous pouvons vérifier en accord avec nos prévisions que le résultat produit sera similaire au résultat attendu. Les données présentées et traitées à partir des données récoltées sont en accord avec les résultats escomptés prévus au cours de notre campagne de validation.

Deuxièmement, un système validé est un système qui au cours de sa validation s'est vu soumettre à un panel de tests permettant de vérifier sa conformité vis-à-vis du cahier des charges et des

prévisions initiales. Nous nous assurons que les données présentées ont été traitées selon le modus operandi prévu, c'est-à-dire que les formules de calculs ont effectué correctement les opérations rentrées lors du développement. Cela nous assure de ne pas avoir au cours de nos tests de faux positifs, c'est-à-dire des résultats justes mais ayant été traités par un système erroné.

Troisièmement, un système validé est un système dont les erreurs potentiellement présentent ont été corrigées. Lors de la campagne de validation, des erreurs peuvent apparaître qui auraient été oubliées ou non prévues lors de la campagne de développement. Détecter ces erreurs hypothétiques est essentiel lors d'une campagne de validation pour ne pas avoir de résultats faussés. Lors de la détection de l'une de ces erreurs, une action corrective doit ensuite être ouverte afin de la corriger pour qu'elle ne survienne plus puis revalider les sous-systèmes concernés pour s'assurer qu'aucune nouvelle erreur ne soit apparue.

Quatrièmement, un système validé est un système dont on s'assure qu'il réponde en tout point et en toute conformité aux demandes définies lors de la conception du système. Ainsi, la validation doit montrer que le système développé répond à l'intégralité du cahier des charges approuvé lors de la demande de développement

Comme montré ci-dessus, un système qui a été validé nous apporte plusieurs avantages significatifs par rapport à un système qui n'aurait pas été validé. En effet, la validation nous permet de regarder le produit développé avec l'objectif de chercher à détecter les non-conformités et vérifier les conformités. Dans le cadre pharmaceutique et de ce projet, une erreur non détectée sur un système peut avoir des conséquences désastreuses sur le patient ou les opérateurs.

Si un défaut de qualité survient et que sa survenue augmente, est présent dans les données récoltées mais que le système est erroné ou ne répond pas comme il devrait en conditions normales d'utilisation alors une information fausse sera donnée à la personne utilisant ce système de traitement numérique des données. Un résultat faux entraîne une potentielle non-détection de l'évolution du défaut de qualité, empêchant de prendre les actions appropriées à temps. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement des gaz médicinaux, un défaut de

qualité non détecté peut mettre en jeu l'intégrité des patients mais aussi des personnes amenées à manipuler ces produits depuis le remplissage des bouteilles jusqu'à leur distribution.

Un système validé nous permet aussi de posséder une version définitive et opérationnelle de notre système sans multiplier des sous-versions réalisées pour pallier les détections d'erreurs pouvant entraîner des fautes lors de leur emploi par les différents utilisateurs.

Enfin, un système validé est un système dont, comme il répond aux spécifications exigées, ne doit pas faire intervenir de surcoût supplémentaire pour l'entreprise ou le patient. Il permet donc de maîtriser les coûts.

## ii. Nécessités de la validation et impératifs pour pouvoir déployer ce système

Tout système déployé doit être validé, les BPF nous imposent d'employer des systèmes validés en respect des normes et politiques mises en place par l'Etat et l'entreprise. Dans le domaine de l'industrie pharmaceutique et plus encore des gaz médicaux, la validation est d'autant plus nécessaire que la sécurité du patient et des opérateurs est mise en jeu si un défaut de qualité survient au cours de la vie du médicament.

La validation de notre système numérique, Dashboard, bases de données, possède plusieurs impératifs et nécessité afin que cette dernière puisse être réalisée dans des conditions optimales. Ces éléments sont primordiaux pour mener une validation correcte puis ensuite être en mesure de venir déployer notre système numérique de traitement des données.

Lors de la validation, il est important de mettre en place un protocole sûr et connu répondant aux contraintes que nous avons, rien ne doit être laissé au hasard ou passé sous silence. Ce protocole sera détaillé ultérieurement dans cette troisième partie portant sur la validation.

Un premier impératif rencontré est au niveau réglementaire. Nous devons respecter les lois et normes en vigueur dans le pays où est implanté le centre de remplissage ainsi que celui où le médicament est ensuite distribué. La première partie de cette thèse d'exercice détaille plus certaines contraintes réglementaires relatives aux gaz médicaux. Cet aspect législatif ne peut être remis en cause, et lors de la validation nous devons en tenir compte. Ainsi, si des éléments spécifiques de

notre système nécessitent la mise en place de solutions adaptées au cadre légal, nous devons montrer au cours de la validation qu'ils respectent bien ce cadre dans le pays concerné.

Un second impératif est celui de la politique de l'entreprise, nous devons respecter cette dernière en accord avec les réglementations du pays où se situe le centre de remplissage et le patient. Cet élément n'est pas substituable et doit s'inscrire dans la continuité des valeurs défendues ici par Air Liquide Santé International.

Un troisième impératif est de ne rien laisser au hasard lors de nos tests et de conserver des preuves documentées de la validation

Après la validation, lors du déploiement de cette solution il est nécessaire de prévenir les différents utilisateurs de l'existence de ce système. C'est un travail d'information des personnels et de mise en place au sein des différents centres de remplissage de ce système que l'équipe doit mener. Dans ce travail avec les futurs utilisateurs, il faut mettre en place des formations à ce système, adaptées au rôle et responsabilité de chacun. Les formations doivent être claires, documentées, prouvant que la personne est capable de l'utiliser et a été formée dessus. Ainsi, un document daté et signé par le formateur et la personne formée doit être rempli afin de montrer que la formation en vigueur a bien été réalisée. La formation comprend une partie théorique sur les défauts qualités et le système, puis une partie pratique sur l'utilisation du système. En cas de modification de la formation ou des outils, il est prévu par les procédures d'informer sur les changements ou de refaire la formation. Les outils liés à cette formation doivent être crées en aval et conçus par les équipes travaillant sur ce projet de traitement des données par un système numérique.

### iii. Signification d'une version validée ou non validée, différences entre les versions

Une version validée est une version dont nous sommes sûrs qu'elle fournira le résultat escompté, preuves documentées à l'appui, conformément aux spécifications demandées. Les preuves documentées comprennent les tests de qualification réalisés sur les différents systèmes et sous-systèmes, les documents relatifs à ces tests et à notre système et cela jusqu'à obtention de la validation.

Une version non validée est une version dont ne nous pouvons pas être sûr pas être sûr qu'elle fournira les résultats escomptés en accord avec les spécifications souhaitées. Aucuns tests de qualification n'ont été réalisé, aucun document n'est présent et notre système peut produire des erreurs sans qu'elles aient été recherchées.

Ainsi, la différence majeure entre une version validée et une version non-validée est la sûreté que l'on peut avoir dans la première par rapport à la seconde. En effet, lorsqu'on utilise un outil, une méthode qui a été validée alors nous nous sommes assurés par la réalisation de tests de qualification que même en présence du pire cas les résultats obtenus seront toujours conformes aux spécifications. A l'inverse, dans une version non validée nous ne pouvons pas savoir si les résultats obtenus seront toujours dans les spécifications demandées.

Pour notre base de données, la version validée est celle déployée et partagée avec l'ensemble des utilisateurs qui y ont accès.

Pour notre système numérique de traitement des données, le Dashboard, la version validée est celle déployée et partagée avec l'ensemble des utilisateurs possédant un accès.

Pour ces deux éléments, la version validée correspond à la version la plus récente mise en service, cela permet d'éviter les  v nements où plusieurs versions cohabiteraient. Lorsque la version en service n'est plus à jour, elle est alors déclassée et archivée. Elle est considérée comme ayant été valide sur une période de temps, indiquée lors de son archivage et n'est plus valide alors. La nouvelle version à jour et validée est alors déployée, rendue publique jusqu'à la prochaine mise à jour.

Les versions non validées ou valides de nos Dashboard ou bases de données sont celles comme vu ci-dessus qui ont été déclassées et archiv es ou celles toujours en cours de réalisation.

Dans le cas d'une version précédente retirée et archivée, les informations qu'elle comporte sont alors p rim es. On considère qu'elle n'est plus à jour et donc ne doit plus être utilisée pour traiter les données récoltées. Cette version diffère de celle validée et en cours puisqu'elle fut validée mais a perdu ce statut à la suite de l'évolution des éléments implémentés. Aussi, elle ne doit pas être confondue ensuite avec la version actuelle.

Dans le cas d'une version en cours de réalisation, les informations qu'elle comporte ne sont pas encore validées. Il s'agit de versions en cours de développement ou de travaux sur des parties pour savoir s'il est possible de les implémenter ultérieurement. Ce type de versions devra peut-être être validée si les travaux menés dessus sont jugés implémentables ou si le besoin d'une nouvelle version est demandé à la suite de l'évolution des Défauts de Qualité, des réglementations ou des politiques en vigueur. Cependant, ce type de version de travail ou en cours de développement ne peut pas être partagée avec le reste des utilisateurs puisque ses systèmes ou sous-systèmes n'ont pas été validées et peuvent entraîner des risques supplémentaires.

## 2. Méthode de validation

### i. Processus de validation : sélection des éléments et critères de validation

Pour valider l'intégrité des Dashboard et des bases de données, des tests de robustesse sont réalisés tous les trois mois. Ces tests sont réalisés par les personnes du service Qualité de ALSI, et portent sur différentes combinaisons d'éléments sélectionnées aléatoirement. L'un des objectifs de ces tests est aussi de diminuer le risque de faux positifs.

En fonction des documents sur lesquels sont effectués les tests de validation, les éléments à tester ne seront pas identiques, on distingue les tests conduits sur une base de données et les tests conduits sur un Dashboard (figure 20).

Pour l'implémentation d'une nouvelle base de données et/ou d'un nouveau Dashboard, les tests sont effectués à chaque étape majeure du développement. Une étape majeure est une étape correspondant à un certain niveau de traitement des données et de présentation de l'information. Par exemple, on va venir valider les éléments de calculs permettant d'obtenir les résultats pour l'un des tableaux de données.

Si des éléments sont similaires entre plusieurs outils de calculs, au niveau des formules entre autres, alors nous allons pouvoir considérer que, puisque les éléments sont similaires, alors nous n'avons pas besoin de valider l'entièreté de la formule sur le second. Cela ne signifie en aucune façon

qu'une validation n'est pas effectuée, comme s'assurer que les plages de données sélectionnées soient correctes. Cela signifie que la validation concernera surtout les quelques éléments pouvant diverger entre les deux formules.

Une dernière campagne de tests est réalisée avant la sortie de ces documents. Elle porte sur l'ensemble du Dashboard ou de la base de données et nous assure que tout fonctionne normalement de manière optimale.

Si aucune erreur n'est constatée, alors les tests sont notés comme conformes dans la fiche de validation de l'opérateur.

Si une erreur est constatée alors une CAPA doit être mise en place, une investigation est réalisée pour empêcher sa récurrence. Quand une CAPA est ouverte, une solution doit être mise en œuvre et implémentée puis le système concerné doit de nouveau être validé.

#### Test de robustesse Country Dashboard

##### Tableau de tests:

Les tests sont effectués dans l'ordre ci-dessous selon la procédure WPG QA/ALSI 04/01

| N°/code | Pays | Robinet   | Période   | Filling center | Défaut    | Conformité |
|---------|------|-----------|-----------|----------------|-----------|------------|
| 1)/UW55 |      | Liberator | 12 months |                | D208      | OK         |
| 2)/UW55 |      | Liberator | 6 months  |                | D214      | OK         |
| 3)/UW55 |      | Helios    | All       |                | D208      | OK         |
| 4)/UW55 |      | Companion | 6 months  |                | D208-D209 | OK         |
| 5)/UW55 |      | Freelox   | All       |                | D208      | OK         |

Remarques (si aucune remarque mettre RAS):

FIGURE 20: FICHE DE TESTS DE ROBUSTESSE REALISEES SUR LE DASHBOARD

Les tests sont donc effectués pour valider le développement.

Au niveau des tests sur la base de données (figure 21), dix valeurs sont sélectionnées au hasard puis sont contrôlées avec les QD Reports. On vérifie que les données de la base de données sont identiques à celles inscrites dans le QD Report rempli par l'entité opérationnelle puis transmis à ALSI.

Test de robustesse Country Database

**Tableau de tests:**

Les tests sont effectués dans l'ordre ci-dessous selon la procédure WPG QA/ALSI 04/01

| N°  | Pays | Filling Center | Robinet | Date | Conformité |
|-----|------|----------------|---------|------|------------|
| 1)  |      |                |         |      |            |
| 2)  |      |                |         |      |            |
| 3)  |      |                |         |      |            |
| 4)  |      |                |         |      |            |
| 5)  |      |                |         |      |            |
| 6)  |      |                |         |      |            |
| 7)  |      |                |         |      |            |
| 8)  |      |                |         |      |            |
| 9)  |      |                |         |      |            |
| 10) |      |                |         |      |            |

Remarques (si aucune remarque mettre RAS):

**FIGURE 21: FICHE DE TESTS DE ROBUSTESSE REALISEES SUR LA BASE DE DONNEES**

Le QD Report n'est modifié que par l'entité opérationnelle, donc si une erreur est détectée ou si des données nous semblent incohérentes alors nous demandons confirmation des valeurs.

ii. Processus de validation : sélection des procédés mis en place

Nous distinguons deux éléments à valider : les éléments intrinsèques au Dashboard et le Dashboard dans sa globalité. Pour le premier, il correspond à vérifier qu'il fonctionne correctement dans des conditions normales d'utilisation. Pour le second, il correspond à vérifier que tous les éléments présents dans le Dashboard afin de lui permettre de fonctionner normalement sont conformes.



Si nous faisons la distinction entre ces deux éléments, c'est pour permettre de valider plus rapidement notre système. Il est plus facile et rapide de valider chaque sous-système de façon séparée toujours à partir des mêmes bases de données puis de valider l'ensemble que de faire les deux simultanément.

La forme des procédés de validation avant la sortie de nos Dashboard ou bases de données mis en place reprend celle vu ci-dessus avec une liste d'essais à réaliser correspondant aux différents paramètres et cas envisagé et en fonction des spécificités de chaque produit, centre de remplissage, défaut, pays et/ou période des données.

Comme présenté sur la figure 22, les personnes habilitées à valider le système reçoivent chacune une fiche sur laquelle est inscrite les différents paramètres à rentrer dans le système pour test. Chaque test est créé en accord avec les personnes responsables chez ALSI puis, une fois le protocole de test établi et validé, ces derniers sont transmis.

**Tableau de tests:**

Les tests sont effectués dans l'ordre ci-dessous selon la procédure WPG QA/ALSI 04/01

| N°  | Pays | Filling Center | Robinet | Date | Conformité |
|-----|------|----------------|---------|------|------------|
| 1)  |      |                |         |      |            |
| 2)  |      |                |         |      |            |
| 3)  |      |                |         |      |            |
| 4)  |      |                |         |      |            |
| 5)  |      |                |         |      |            |
| 6)  |      |                |         |      |            |
| 7)  |      |                |         |      |            |
| 8)  |      |                |         |      |            |
| 9)  |      |                |         |      |            |
| 10) |      |                |         |      |            |

**Remarques (si aucune remarque mettre RAS):**

**FIGURE 22: FICHE DE TEST DE ROBUSTESSE POUR DASHBOARD**

L'avantage de procéder ainsi est de :

- faire gagner du temps à la validation
- s'assurer que la confidentialité inter utilisateurs et intra-système est présente
- pouvoir étudier la reproductibilité
- s'assurer de la répétabilité
- avoir un  il critique diff rent pour chaque élément du système

Les paramètres à tester sont conçus de deux manières distinctes. Certains sont jugés critiques ou difficilement observables et font l'objet d'un test implémenté manuellement, tandis que les autres sont créés de façon randomisée.

La randomisation lors de la sélection de tests permet d'éviter des biais de sélection opérateur-dépendant et nous garantit une impartialité dans le choix des essais à réaliser. Chaque opérateur réalise ensuite sa partie de validation à partir d'une copie de la version en test qui lui a été remise par la personne responsable de ces essais. Ces copies seront ensuite conservées dans le dossier spécifique de l'opérateur, regroupant également sa fiche de tests.

Pour valider les différents sous-systèmes, moins d'opérateurs sont nécessaires. Cette validation concerne surtout le Dashboard et est plus technique que celle présentée précédemment. Au niveau de cette validation, à partir de plages de données issues de notre base de données et significatives nous allons pouvoir effectuer nos tests.

Dans un premier temps nous allons revoir l'écriture des formules de calculs, afin de vérifier que tous ses éléments permettent les actions supposées demandées sur la plage d'action souhaité.

L'écriture des formules vérifiée vient ensuite leur test pour valider leur bon fonctionnement dans toutes les conditions pouvant arriver, de la pire possibilité à celle optimale. Pour cela avant de commencer les essais des données issues de notre base de données ou créée par nous-mêmes sont utilisées.

De notre côté, pour nous assurer que les résultats présentés sont corrects, nous les calculons tous manuellement à partir de nos données brutes.

Si une erreur est constatée au cours de la validation, alors une CAPA doit être ouverte afin de venir la corriger et éviter qu'elle ne se reproduise. Un intérêt de valider les sous-systèmes avant le système global est d'éviter de répercuter certaines des erreurs sur notre Dashboard, et de ne les remarquer qu'après.

Lorsque l'erreur sur notre sous-système est corrigée et que la CAPA est fermée, la validation doit recommencer. Nous devons toujours nous assurer que corriger l'erreur n'entraîne pas la création de nouvelles erreurs. Ce n'est qu'après avoir fini de valider ces correctifs que le sous-système peut être déclaré comme conforme.

La validation de notre Dashboard s'effectue donc en deux parties, une première consistant à valider chaque sous-système composant le Dashboard et une seconde consistant à valider le système Dashboard. Ce n'est qu'après ces deux étapes franchies que nous pouvons déclarer notre système validé, cependant il nous faut être sûr que la validation effectuée soit correcte et effectivement valide.

### iii. Processus de validation : vérification de la validation et pertinence

La validation de notre système, Dashboard et bases de données, reposent sur plusieurs principes et systèmes. Pour nous assurer que notre validation est correcte des procédés et méthodes sont employées tout au long des différentes opérations.

Au niveau de la base de données, en suivant le protocole de validation décrit au-dessus, les données sont étudiées par plusieurs opérateurs sur des plages partiellement différentes entre elles. Cela permet une double vérification des données et en même temps de traiter de plus grandes plages de données. Les données étudiées sont la comparaison entre les données brutes envoyées directement par les centres de remplissage et les données entrées dans notre base de données. Il est important au cours de cette étape de ne surtout pas altérer d'une quelconque manière les données brutes, au risque de venir corrompre l'intégralité et de nos bases de données, et de nos essais, et des résultats des centres de remplissage.

La validation de nos bases de données ne sera effective que si l'ensemble des tests est déclaré positif par les responsables de la validation. La base de données validée sera ensuite soumise régulièrement à des tests de robustesse qui seront décrits dans les parties ci-après. La validation de la base de données se fait toujours avant la validation du Dashboard ou de ses éléments. En effet, les données qu'elle comprend permettent la validation de ce dernier.

Au niveau de nos Dashboard, nous suivons le protocole de validation décrit ci-dessus. Comme nous l'avons expliqué, la validation est faite de deux parties, les sous-systèmes et le système global. Pour s'assurer d'effectuer une validation correcte, sans erreurs, elle est aussi faite avec plusieurs opérateurs sur des listes de tests se recoupant pour certains d'entre eux.

Les bases de données ayant été validées auparavant, nous pouvons travailler avec elles comme nous sommes sûrs de cet élément de notre système de traitement des données. Un Dashboard, comme nous l'expliquons, est divisé en plusieurs sous-parties constituant un ensemble plus large de système. Pour être sûr que chaque sous-système soit correct, les tests de validation comme décrit ci-dessus sont mis en place avec les données issues de notre base de données et qui a elle-même été validée. Ces mêmes tests sur le même principe que ci-dessus sont enfin repris pour valider notre système global de Dashboard et, par leur façon d'être, nous assurer de sa validation.

L'ensemble du protocole de test est quant à lui compilé au sein d'une procédure devant être respectée et le détaillant. Cette procédure comprend les différentes étapes à réaliser, les modèles de tests et de documents à rédiger, les personnes pouvant faire ces tests, les emplacements des dossiers de stockage des archives de test au sein des serveurs etc. Il s'agit de la preuve que la validation respecte le protocole établi, et qu'elle est considérée comme valide au sein de l'entreprise Air Liquide Santé International.

### 3. Outils nécessaires dans le cadre de la validation

- i. Schémas de validation : description des méthodes et outils de validation employés

Afin de valider les différents éléments du système, chaque opération réalisée par les tableurs est testée selon un protocole défini à l'avance. L'objectif derrière ces tests de robustesse est de s'assurer que peu importe les données à analyser rentrées par l'opérateur, le tableur fournira ainsi toujours le résultat correct. Chaque opérateur possède une liste de test à effectuer qui lui est propre et définie selon le schéma que nous allons présenter ci-dessous.

Pour un opérateur, une série de tests lui est transmise par le service Qualité de ALSI de la personne responsable de la validation. Cette série de test peut porter sur un élément spécifique au sein des différentes formules ou à l'inverse sur un élément global du système de traitement des données.

Pour la première possibilité, la liste transmise sera composée d'éléments impactés par cette modification spécifique. Des variations seront faites dans la liste pour être sûr d'englober les possibilités.

Pour la seconde possibilité, la liste transmise sera composée de plus d'éléments différents avec des variations au sein de la liste plus importante. Lors de la validation d'un élément global du système, plus de paramètres sont pris en jeu aussi il est nécessaire de croiser les paramètres étudiés en fonction des tests. Ces paramètres modifiés portent sur la période étudiée, le produit, le centre de remplissage, le défaut recherché comme présentés sur la Figure 22.

Pour valider, nous sommes donc obligés de vérifier les paramètres spécifiques à chaque centre de remplissage comme certains produits. Ensuite nous prenons une gamme randomisée de centres de remplissages, de période, de produit et de défaut. Le nombre de tests à effectuer est en fonction de l'élément à valider et des paramètres à faire varier.

Une fois les tests préparés, ces derniers sont répartis entre chaque opérateur habilité à effectuer ces tests de robustesse. Pour ce faire, une copie de la version à valider de notre système numérique de traitement des données est créé et stockée dans le dossier des tests prévu à cet effet. Chaque utilisateur devra réaliser ses tests à partir de cette copie pour ne pas risquer d'altérer la version originale.

Les paramètres de tests sont rentrés et l'utilisateur peut ensuite voir afficher les résultats fournis par la version mise en test. A partir de la base de données, l'opérateur en train d'effectuer ces essais doit manuellement calculer chaque élément puis les comparer avec les résultats présentés dans les tableaux ou graphiques. Si une erreur apparaît, alors elle doit être compilée dans la fiche de test afin de pouvoir mettre en œuvre une action corrective, et l'opérateur doit poursuivre les tests jusqu'à les avoir terminés.

Pour pouvoir valider les graphiques et tableaux de la feuille utilisateur au niveau de leur présentation, des ébauches et esquisses ont été réalisées pour chacun. Cette solution permet d'anticiper les éléments à vérifier et de savoir ce qui doit être correcte.

Pour les tableaux au niveau de la forme, nous retrouvons comme informations à vérifier :

- la typographie
- les informations dans les menus déroulants
- la présentation des informations contenues dans les cellules
- la présentation dans les cellules des titres de lignes et colonnes

Pour les graphiques au niveau de la forme, nous retrouvons comme informations à vérifier :

- la typographie
- l'ordonnancement des éléments de l'axe des abscisses
- l'ordonnancement des éléments de l'axe des ordonnées
- les éléments présentés et leur nombre
- l'échelle des axes
- les titres des axes

Ces informations esthétiques sont vérifiées lors des tests effectués présentés ci-dessus pour chaque modification de paramètres. Si les tests sur les formules de calcul s'avèrent conformes mais pas l'esthétisme le test est considéré comme Non Conforme et une action correctrice est là aussi mise en œuvre afin d'avoir le correctif nécessaire.

ii. Processus de sauvegarde des tests et de vérification des versions validées

Afin de s'assurer que la version validée soit la bonne, les tests de validation ne sont lancés qu'après une réunion présentant les modifications mises en œuvre et leur approbation. La dernière version mise en œuvre est indiquée au niveau de la procédure et signalée sous la forme d'un numéro de version. Les versions précédentes sont archivées dans le dossier correspondant avec la date de fin d'application. Ce numéro de version est renseigné dans la procédure traitant de ce système et indique la version en cours.

Une fois la validation effectuée, la version précédente doit être archivée dans le dossier spécifique des versions antérieures, puis la nouvelle version mise en place en lieu et place de la version précédente. Ce système de sauvegarde et d'archivage est détaillé dans la procédure prévue à cet effet.

Pour chaque test effectué, une trace doit être conservée. Cette trace correspond en la version de notre système numérique de traitement des données sur laquelle le test a été appliqué et les différents tests effectués avec les résultats. Le système de sauvegarde des tests a été mentionné précédemment, il est fait d'un dossier contenant les différents tests effectués et ordonnés en fonction de l'historique des versions validé. Chaque résultat de test est compilé dans ce dossier par la personne en charge des validations. Seuls quelques utilisateurs ont accès à la possibilité de modifier ce dossier.

A travers ce dossier, nous allons retrouver toutes les conditions de tests, leurs résultats et quelles CAPAs ont été ouvertes par quelles personnes. Lorsque la CAPA est ouverte, les personnes en charge du développement travaillent à la résoudre puis celles en charge de la validation, par la réalisation de nouveaux tests, disent si cette action corrective peut être fermée ou pas. Quand des corrections sont apportées, ces dernières sont indiquées sur la fiche prévue à cet effet qui est ensuite archivée dans le dossier des tests.

iii. Erreurs rencontrées au cours des tests effectuées et mise en place de CAPA appropriées

L'ensemble des tests a été concluant, cependant des erreurs mineures ont été rencontrées nous ayant amené à la mise en place de CAPA pour les corriger. Les erreurs présentées ci-après sont celles ayant eu la plus forte survenue ou les plus représentatives de ce qui a pu être rencontré lors de la conduite des tests.

Quand une erreur est constatée, elle sera consignée sur le rapport de test et une action corrective est immédiatement appliquée sur le document concerné. Une fois le correctif d'erreur réalisé, de nouveaux tests sont refaits avec d'abord les paramètres ayant amené à la découverte de l'erreur et ensuite de nouveaux paramètres pour lesquels aucune erreur n'avait été constaté. Ces nouveaux tests effectués après la mise en place de la CAPA sont eux-aussi consignés.

L'objectif de ces nouveaux tests est triple :

- S'assurer que l'erreur a disparu
- S'assurer que la correction apportée n'a pas généré de nouvelle(s) erreur(s)
- S'assurer qu'une erreur n'a pas été masquée ou passée inaperçue à la suite de la découverte de la première erreur.

Quelques exemples d'erreurs rencontrées lors des tests au niveau de :

- Formules, des erreurs pour la sélection des plages de données
- Report, au niveau de leur forme des problèmes sont survenus lors de leur intégration
- Harmonie au niveau des textes dans les formules, des erreurs sont survenus par des disparités au niveau de l'orthographe ou des caractères
- Format des données, données non paramétrées en pourcentage
- Problèmes de conformité des noms des données ou des dates
- Formules inadaptées ou redondantes



Les erreurs rencontrées sont compilées dans les documents prévus à cet effet et présenté sous la forme de tableaux similaires à ceux des figures 20 et 21 des tests de robustesse. Une investigation a été menée pour déterminer l'origine de ces erreurs et décider des CAPA à mettre en place. Les actions correctives immédiates prises ont été :

- Mise à jour des formules concernées avec une plage conforme
- Correction au niveau de la base de données de ces QD Reports
- Correction orthographique
- Mise à jour avec les pourcentages
-  valuation des formules

Le fait de réaliser des tests de validation et de robustesse a un autre intérêt, qui est de mettre en place des actions correctives à long terme. Ces actions correctives sont les suivantes :

- Après évaluation, les formules :
  - Redondantes sont supprimées, un r  adressage des données est mis en place si nécessaire
  - Utilisées pour avoir des valeurs précédemment calculées sont supprimées
  - Inadaptées sont mises à jour ou remplacées par une formule adaptée ou jugée plus pertinente
- Après la correction des données : mise en place d'un plan d'action pour s'assurer de toujours détecter ces erreurs, identifier leur provenance et origine, puis informer l'ensemble des utilisateurs de leur survenue et comment les prévenir.

Les Tests de robustesse sont ensuite regroupés dans le document correspondant, puis archivés dans le dossier prévu à cet effet.

## Conclusion

Pour conclure, le développement d'un système informatique de consolidation des défauts qualités a permis de répondre aux demandes d'outil global et harmonisé pour les entités opérationnelles.

Il s'agit d'un produit adapté aux changements numériques et aux contraintes rencontrées par l'entreprise avec le développement de la collecte de données et sa gestion globale. Le projet mené a été conduit en respect des règles édictés par les instances réglementaires, EMA, FDA, ANSM entre autres, mais également des politiques conduites au sein de l'entreprise.

L'adaptation des entreprises au numérique et au traitement des données est un sujet primordial pour leur permettre de pouvoir stocker et utiliser ces mêmes données dans le cadre de leur travail afin d'avoir un meilleur visuel par exemple de leurs performances notamment pour les défauts de qualité. L'évaluation menée auprès des différents responsables après développement a permis de conclure que le dispositif proposé répondait à leurs attentes et besoins évoqués lors des premières discussions. Avoir une solution numérique modulaire et souple permet également de maintenir un niveau d'adaptation afin de suivre les changements et avancées rapides rencontrées dans les outils numériques.

Ces changements au sein des méthodes de travail doivent être faites de concert avec les personnes impliquées dans ces projets et celles devant utiliser dans leur travail quotidien ces nouveaux systèmes. Il faut les fidéliser avec ces nouveaux outils, leur apprendre à s'en servir, leur en faire comprendre l'intérêt et pour eux et pour l'entreprise. Le déploiement de ce type de dispositif dans les centres de production doit être fortement accompagné par ALSI, avec un important travail de formation pour les personnels concernés.

Enfin, il est apparu que cette solution puisse servir de modèle pour d'autres services et divisions de l'entreprise, et ne pas la cantonner uniquement au service Qualité de Air Liquide Santé International et aux services Qualités des centres de production. Il deviendrait nécessaire de réaliser certaines modifications, rendues possibles par la conception de ce système numérique de remontée

des défauts de qualité. Son déploiement serait facilité par la connaissance des challenges qui lui sont liés et de l'existence des formations. Ce système numérique est donc un dispositif moderne en accord avec son temps permettant de répondre aux besoins de l'entreprise et de l'industrie pharmaceutique. Il peut être déployé et adapté à d'autres service, et ainsi servir de base ou de modèle pour l'analyse de résultats en lien ou pas avec les gaz médicinaux et toujours dans le domaine de la pharmacie.

## Bibliographie :

- 1 Air Liquide. (2019). *Notre Histoire*. Récupéré sur Air Liquide: <https://www.airliquide.com/fr/groupe/notre-histoire>
- 2 Boursorama. (2019, août). Récupéré sur Cours action AI, cours cotation Euronext Paris: <https://www.boursorama.com/cours/1rPAI/>
- 3 Air Liquide Healthcare. (2019). *Les Gaz Médicaments*. Récupéré sur [airliquidehealthcare](https://www.airliquidehealthcare.fr/gaz-medicaments): <https://www.airliquidehealthcare.fr/gaz-medicaments>
- 4 ANSM. (2019, Mai 6). *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication*. Récupéré sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF\\_Mai+2019\\_4.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf)
- 5 Organisation Mondiale de la Santé. (2014). *Medecines Quality Assurance*. Récupéré sur WHO: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FR-TRS986annex2.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf)
- 6 ANSM. (2019, Mai 6). *Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain*. Récupéré sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3)
- 7 McGee Pharma International. (2016, Novembre). *EU and US GMP/GDP: Similarities and Differences*. Récupéré sur PDA: <https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/new-england/eu-and-us-gmp-gdp-similarities-and-differences.pdf?sfvrsn=8>
- 8 ANSM. (2019). *Gaz à Usage Médical*. Récupéré sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Gaz-a-usage-Medical/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Gaz-a-usage-Medical/Gaz-a-usage-Medical/(offset)/0)
- 9 ANSM. (2019). *Qualité et Sécurité du médicament: les obligations*. Récupéré sur ANSM: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qualite-et-securite-des-medicaments-les-obligations/(offset)/2)
- 10 FDA. (s.d.). *About-FDA*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/about-fda>
- 11 FDA. (2017, Juin). *Current Good Manufacturing Practice for Medical Gases*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/media/70973/download>
- 12 FDA. (2018, Mars 30). *Q&A on CGMPs*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/qa-cgmps>
- 13 FDA. (2018, Mars 30). *Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>

- 14 FDA. (2014, Juin). *FDA Drug Quality Regulations: Current Topics*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/media/89237/download>
- 15 FDA. (2018, Décembre). *Data Integrity and Compliance*. Récupéré sur FDA: <https://www.fda.gov/media/119267/download>
- 16 Agence Européenne du Médicament. (2019). *Informations*. Récupéré sur EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us>
- 17 Agence Européenne du Médicament. (2019). *Agence européenne des médicaments (EMA)*. Récupéré sur EMA: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_fr](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr)
- 18 Agence Européenne du Médicament. (2019, Juillet 24). *Good Manufacturing and Distribution Practices*. Récupéré sur EMA: [https://ec.europa.eu/health/human-use/good\\_manufacturing\\_distribution\\_practices\\_fr](https://ec.europa.eu/health/human-use/good_manufacturing_distribution_practices_fr)
- 19 Agence Européenne du Médicament. (2019). *Coopération internationale en matière de produits pharmaceutiques*. Récupéré sur EMA: [https://ec.europa.eu/health/international\\_cooperation/pharmaceuticals\\_f](https://ec.europa.eu/health/international_cooperation/pharmaceuticals_f)
- 20 Organisation internationale de normalisation. (2015). *ISO 9000 – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ*. Récupéré sur ISO: <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
- 21 *Référentiels de management : l'ISO 9001, le management de la Qualité*. (2015). Récupéré sur Qualite Performance: <http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/referentiels-de-management-l-iso-9001-le-management-de-la-qualite>
- 22 ANSM. (2019, Mars). *GUIDE D'AIDE à la déclaration des signalements de défauts de qualité sur un médicament au pôle DQRS/Défauts Qualité du Médicament de la Direction de la Surveillance de l'ANSM*. Récupéré sur ANSM: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/42971fc75aa06fc0e5612cae73293ee6.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/42971fc75aa06fc0e5612cae73293ee6.pdf)
- 23 Agence Européenne du Médicament. (2019). *Reporting a quality defect to EMA*. Récupéré sur EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/quality-defects-recalls/reporting-quality-defect-ema>
- 24 JOURDAN, J.-P. (2017). *Google Tableur : la fonction QUERY !* Récupéré sur thierryvanoffe: <https://thierryvanoffe.com/google-tableur-la-fonction-query/>
- 25 Google. (2019). *Utiliser Google Sheets*. Récupéré sur Support Google: <https://support.google.com/docs/answer/6000292?co=GENIE.Platform%3DDesktop&hl=fr>
- 26 Google. (2019). *Ajouter des formules et des fonctions*. Récupéré sur Support Google: [https://support.google.com/docs/answer/46977?hl%3Dfr%26ref\\_topic%3D1361471](https://support.google.com/docs/answer/46977?hl%3Dfr%26ref_topic%3D1361471)
- 27 Collins, B. (2016, Janvier 6). *Google Sheets Query function*. Récupéré sur Ben Collins: <https://www.benclcollins.com/spreadsheets/google-sheets-query-sql/>
- 28 Google. (2019). *QUERY*. Récupéré sur Support Google: <https://support.google.com/docs/answer/3093343?hl=fr>

- 29 Microsoft. (2019). *Utiliser des graphiques sparkline pour afficher les tendances des données*. Récupéré sur Support Microsoft: <https://support.office.com/fr-fr/article/utiliser-des-graphiques-sparkline-pour-afficher-les-tendances-des-donn%C3%A9es-1474e169-008c-4783-926b-5c60e620f5ca>
- 30 Fernandez, A. (2019, Mars 26). *Comment utiliser les Sparklines ?* Récupéré sur Piloter: <https://www.piloter.org/excel/kpi-excel/sparkline-excel.htm>
- 31 Google. (2019). *SPARKLINE*. Récupéré sur Support Google: <https://support.google.com/docs/answer/3093289?hl=fr>
- 32 Google. (2019). *Premiers pas avec un site Web Google My Business*. Récupéré sur Support Google: <https://support.google.com/business/answer/7032839?hl=fr>
- 33 OOREKA. (2019, Août). *Appel d'offres*. Récupéré sur Création Entreprise OOREKA: <https://creation-entreprise.ooreka.fr/astuce/voir/585459/appe-d-offres>
- 34 Santé Canada (2009, Décembre 1) *Directives sur la validation des formes posologiques pharmaceutiques (GUI-0029)* Récupéré sur Santé Canada: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directives-validation-formes-posologiques-pharmaceutiques-0029.html>

## Annexes

*Cahier des charges rédigé dans le cadre du développement d'un système de remontée des défauts pour ALSI:*

### Introduction

Defects Recording is required for safety, quality and in order to comply with the Good Manufacturing Practices (GMPs). All defects having consequences on the quality of the product and potentially on the safety of the patients must be recorded, including the defects identified on the cylinder, gas and valve especially on Valves with Integrated Pressure Reducer (VIPR) and reported in order to identify deviations, technical issues and to be able to take appropriate actions when required.

**ALSI (Air Liquide Santé International)** to improve its quality defects recording, reporting and monitoring processes wants to implement a digital tool which will enable to harvest data from its production plants and store it in a specific sheet.

The user shall be able to record the defects identified on the cylinders and then the system shall automatically store it into a database.

This system will be used in a larger term on all ALSI's Production Sites through the world.

## Project Presentation

### Scope

- This demand includes:

- the design and development of the tool and the system, in accordance with these specifications

- the total property to ALSI of the tools, codes sources and systems developed

- the intellectual property

- the supply of the following documents:

- Descriptions of the software (architecture, data access, right management, languages, structure of

- codes.)

- Administration manual (how to use the system as an administrator)

- Operator Manual (how to use the system as an operator)

- a 3-month guarantee for bug review

- when the system is delivered, at least one ALSI administrator must be registered within the system.

a) Language

- This system will be used in different countries so language must be selected and registered with the user profile.

- First languages implemented will be French and English.

- The system must be developed in English.

b) Operating System

- The system must be developed in a Google Site.

- The system in its design must be progressive to screen size.

- The system must be compatible with android-based cellphone and touch pad.

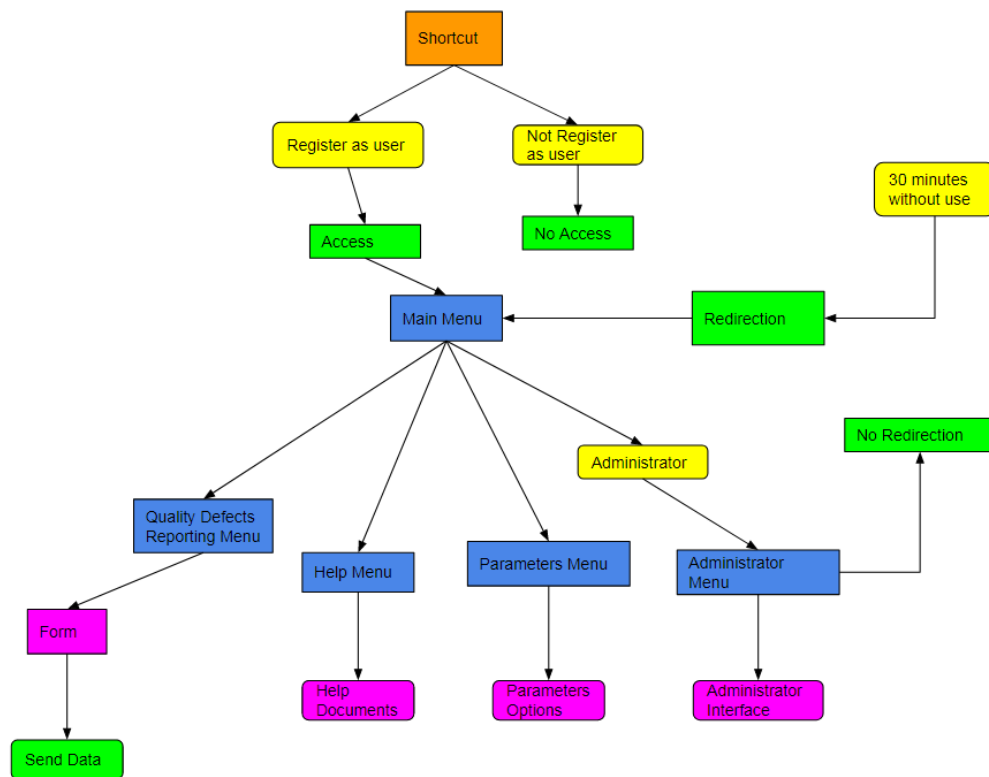
- The system must store a daily extract (PDF) of all defects recorded into a define location.

- **(option)** When the system is offline, the user must be able to record data and then the system must synchronise when it is back online.

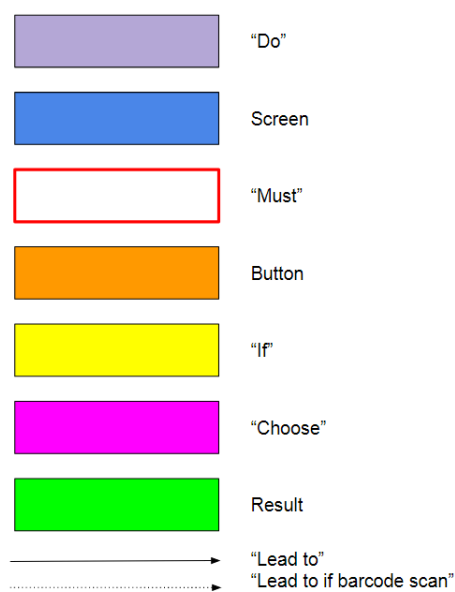
c) Global System Architecture

- Those flowcharts are not definitive and modification by the contractor may be implemented after approval by ALSI.





### Global System Architecture



## Project Reference

The project reference is ALSI Quality Defects Recording Digital System.

# Specifications

## Technical Specifications

### 2.1.1. Main Menu

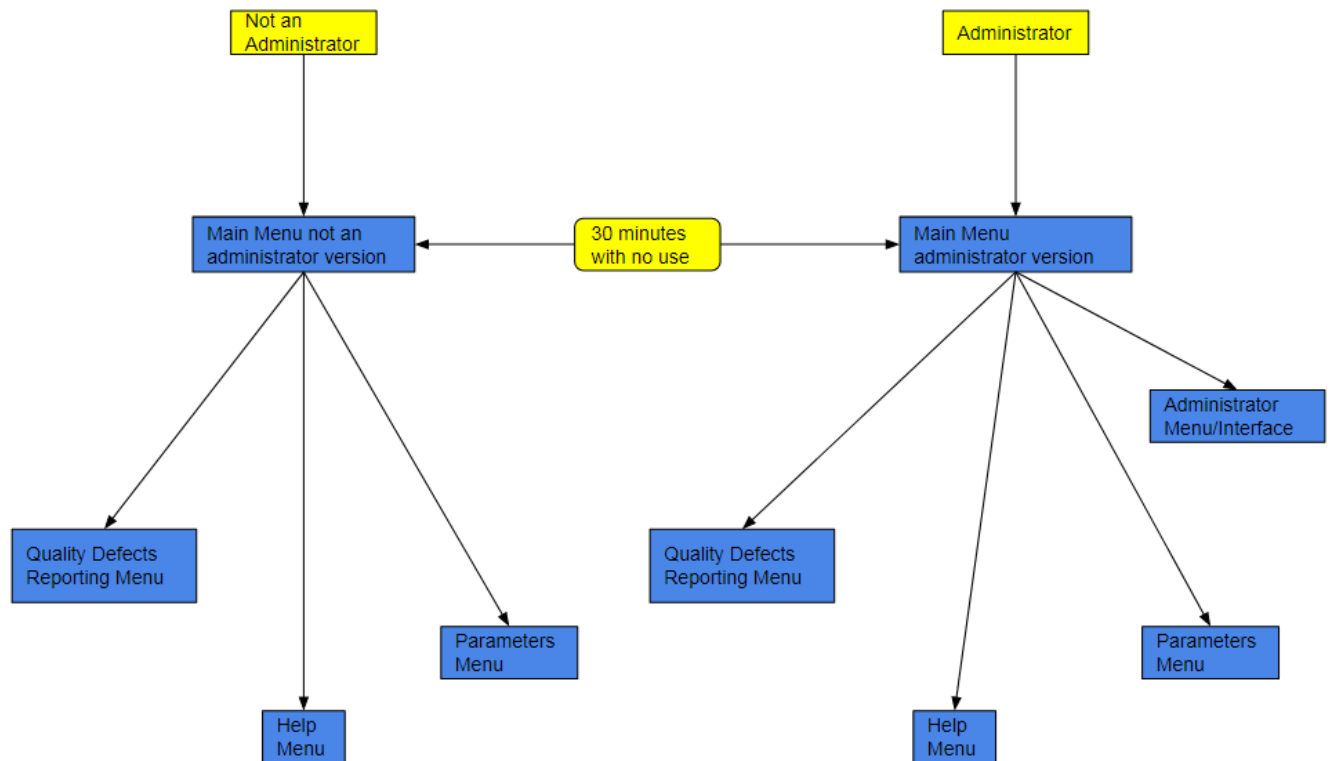
#### a) System flow

- The Main Menu is where the user is directed after being connected to the system on the page to the Quality Defects Recording Menu at start.
- The operator accesses to the Help Menu or the Parameters Menu by swiping or scrolling on the screen.

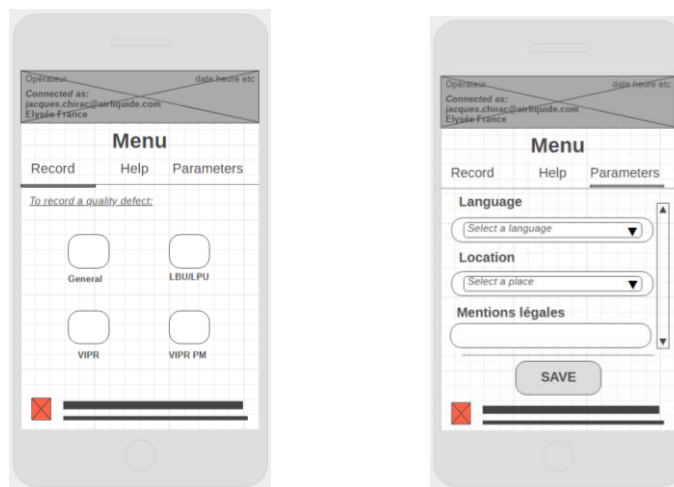
#### b) System specificity

- The Main Menu must display the operator's ID and his location linked to his google account.
- (option)** If the user is not registered within the system, he must not have access to it
- The operator identifiant and location associated to his account must be displayed on the screen.
- The operator must have access to the Quality Defects Recording Menu, the Help Menu and the Parameters Menu through the Main Menu.
- Administrators must have access through the Main Menu to another Menu which is the Administrator Menu/Interface.
- The Administrator Menu/ Interface must appear only to accounts registered as administrator within the system.

#### c) Architecture and Examples



Main Menu Architecture



Examples of Main Menu Screen

### 2.1.2 Quality Defects Recording Menu

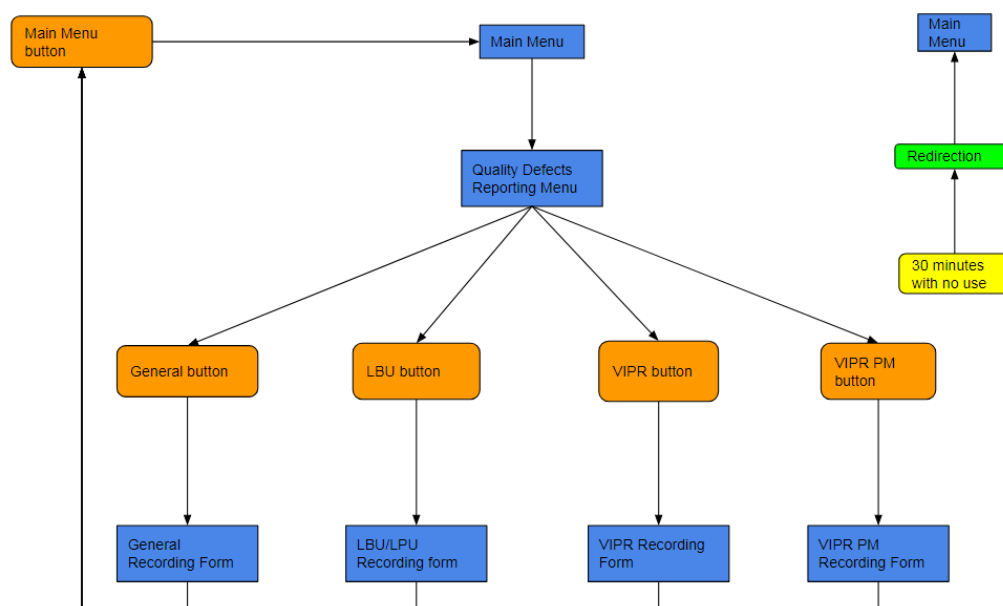
#### a) System flow

- The Main Menu gives access to the operator to the Quality Defects Recording Menu.
- The operator chooses the form which he wants by clicking on a **button**.

■The **buttons** available are:

- General
- LBU/LPU
- VIPR
- VIPR PM

#### b) Architecture and Example



Recording Quality Defects Menu Architecture

### 2.1.3 Quality Defect Recording Form

#### a) Required Information

- The required information for defects recording is:

- the type of gas and valve
- the type of quality defect
- the cylinder barcode(s)

- The username/login, the date/time of the record must be saved in the system and associated to the data form sent.

#### b) System Flow

- The operator has access to the Defect Recording Form through the Main Menu in “Record a New Quality Defect”

- Then he clicks on the wanted **button**.

- He has now access to the right form.

- ▣ Cursor is automatically in the first field.

- ▣ He fills the three entries in the order he wants.

- ▣ If the operator only scans barcodes, the system fills automatically entries in the following order:

Gas and Valve, Quality Defect, Cylinder Barcode(s).

oGas and Valve entry is filled by a selection in a drop-down menu or a barcode scan. If the operator makes an error by clicking on the drop-down menu icon he shall be able to modify his choice. He then selects a new entry or scan a new barcode.

oQuality Defect entry is filled by a selection in a drop-down menu or a barcode scan. If the operator makes an error by clicking on the drop-down menu icon, he shall be able to modify his choice. He then selects a new entry or scan a new barcode.

-If the operator selects the “OTHER” option within the list then a blank field

appears which is manually filled by the operator. This data shall be transmitted too.

**(option)** The operator can fill several Quality Defect for a same form. If the operator makes an error, he shall be able to delete this quality defect by clicking on the cross icon near the quality defect reference (i.e.)

oCylinder entry is filled by a barcode scan. If the operator makes an error, he shall be able to delete this barcode by clicking on the cross icon near the cylinder reference.

Then, he can scan a new barcode or submit the form.

- When all entries are filled, the operator clicks on the **Send button** and data is sent.
- The form is reset automatically after clicking the **Send button**.
- When the **Reset button** is selected, the form is automatically reset to its initial state and no data must be sent even if entries have been made.
- When the **Main Menu button** is selected, the operator is redirected to the main menu and no data must be sent even if entries have been made.
- When **Help button** is selected, the help info appears on the screen. The operator closes it by clicking on the cross icon and returns to the form. The form must contain data already entered before clicking on the **Help button**.

c) System specificity

- The fields entry order must be flexible; it shall be possible to start with any fields. However, the data can only be sent when all fields are entered (i.e. all three fields are mandatory).
  - The gas and valve are selected by a drop-down menu or a barcode. It means a unique entry for Gas and Valve field. This drop-down database must be modified or updated only by an administrator.
  - The quality defect is selected by a barcode scan or a drop-down menu. The quality defects database must be modified or updated only by an administrator.
- (option)** The number of quality defects entered is limited to five.
- The blank field for the "OTHER" option does not need to be filled to send data.
  - The cylinder ID is selected by a barcode scan.

- The system must enable the operator to scan multiple cylinder barcodes for the same quality defect. The system sends separate data for each cylinder in this case (further explanation in §2.2.c)

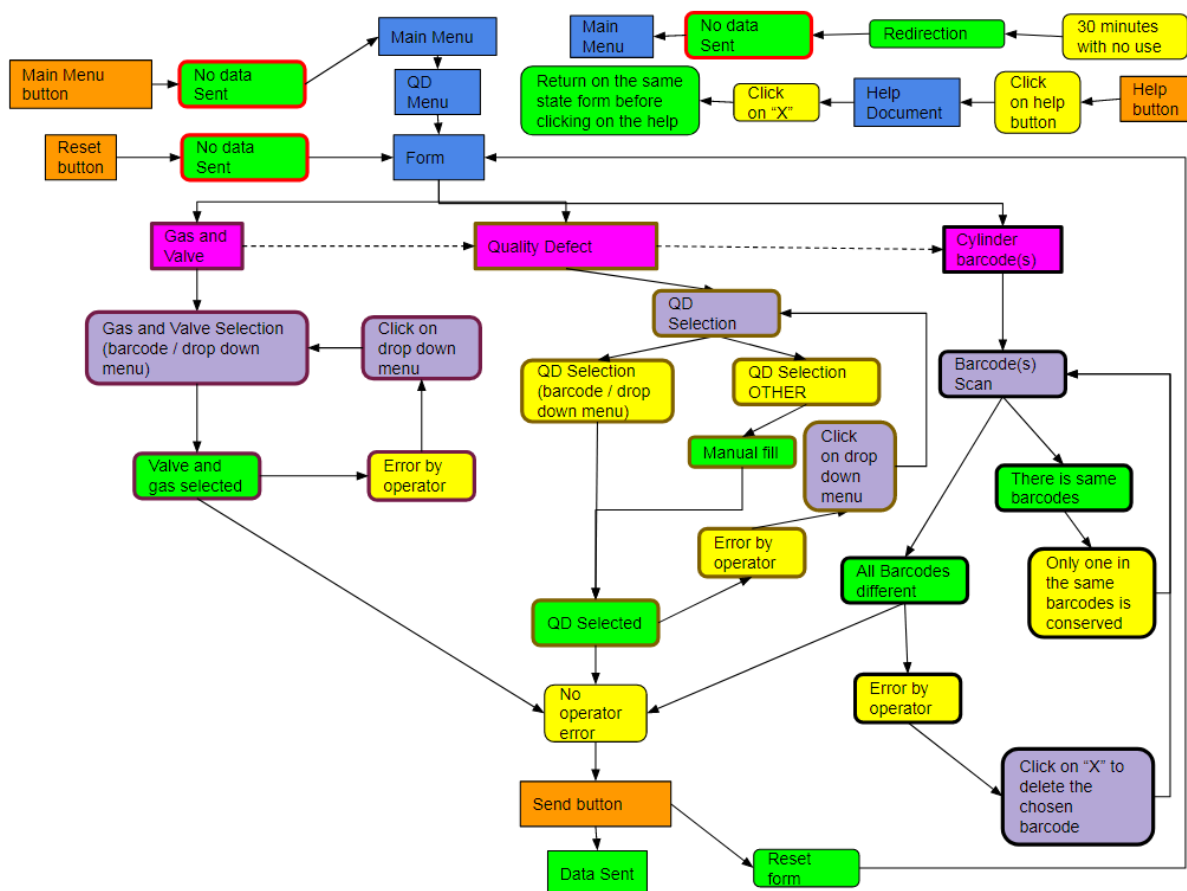
The number of barcodes entered is limited to fifteen. However, if the operator records for the same form the same cylinder twice or more this is considered as an operator's error. The system must detect it and delete automatically redundant barcodes.

- Administrator must have the possibility to inactive, add, delete or update drop down menu databases, drop down menus through the administrator interface.

- Administrator must have the possibility to inactive, add, delete or update forms.

- When the system is not used for 30 minutes, the user must be redirected to the Main Menu and data from the form in progress must not be sent.

#### d) System Architecture and Examples



### Form Architecture



Example of Quality Defect Recording Form Screens

#### 2.1.4 Help Menu

##### a) System flow

- The Main Menu gives access to the operator to the Help Menu.
- The operator chooses the document he wants by clicking on a **button**.
  - The documents available are:
    - PDF
    - Pictures
    - External Links
    - *(options may be considered)*
- The operator closes the document and returns to the Help Menu.

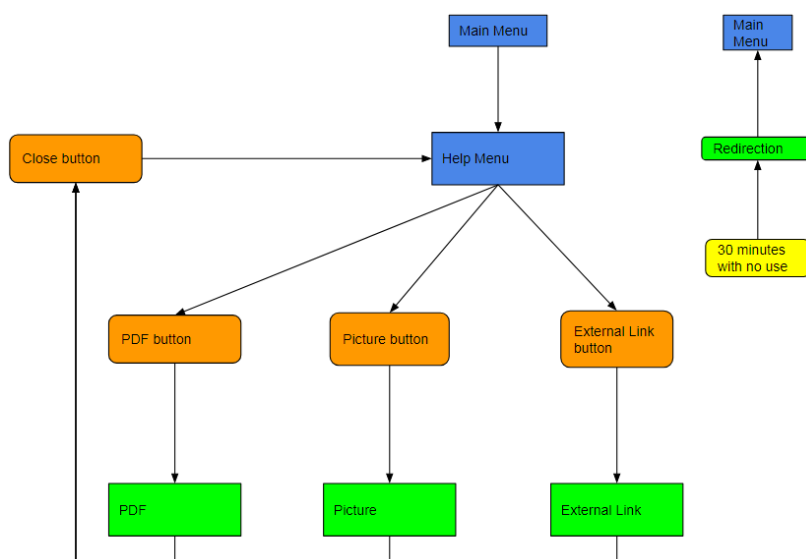
##### b) System specificity



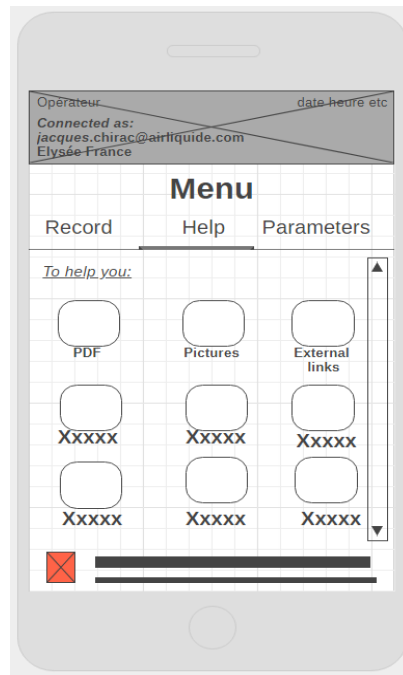
•Administrators must have the possibility to inactive, delete, add or update a **button** and its link to the object.

c) Architecture and Example

Those pictures and flowcharts are not definitive and modification by the contractor may be implemented after approval by ALSI.



Help Menu Architecture



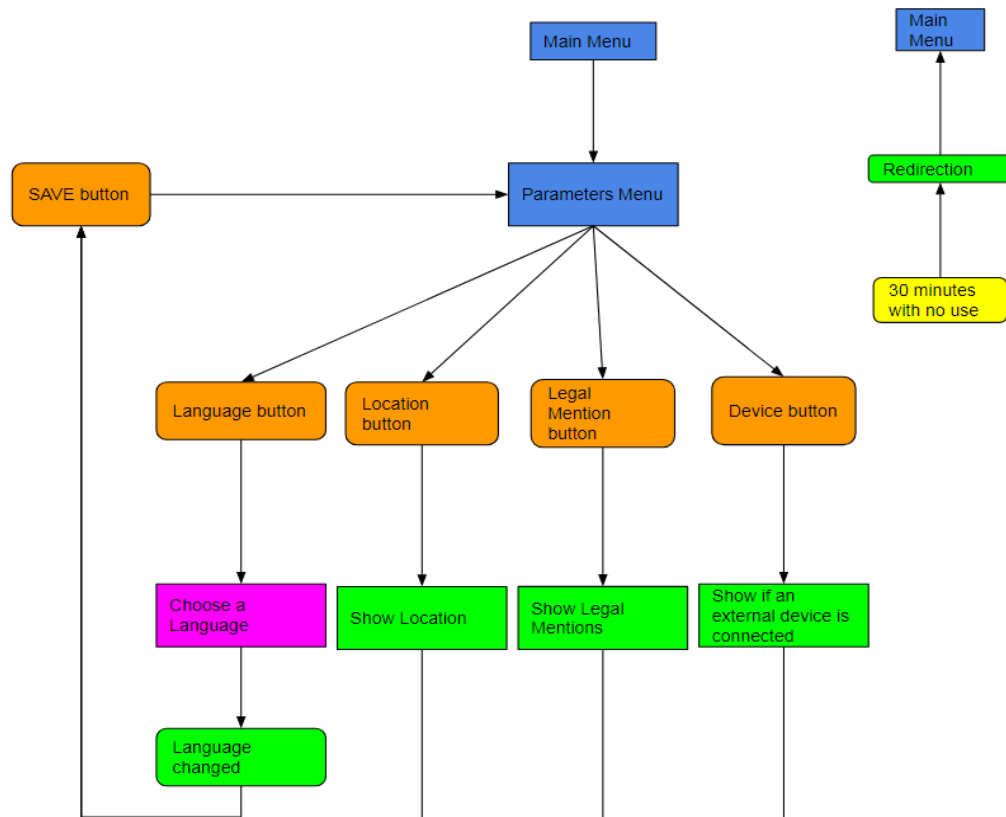
Example of Help Menu Screen

### 2.1.5 Parameters Menu

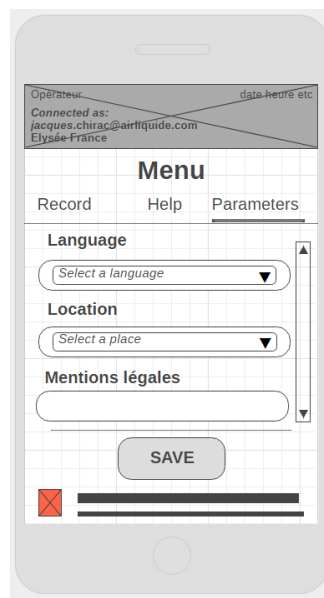
#### a) System flow

- The Main Menu gives access to the operator to the Parameters Menu.
- The operator chooses what he wants by clicking on a **button**.
  - The actions available are:
    - o changing the language
    - o showing the location
    - o showing the legal mentions and version number of the system
    - o (**option**) showing which external device is connected
- The operator clicks on the **“SAVE” button** to return to the Parameters Menu.

#### b) Architecture and Example



Parameters Menu Architecture



Example of Parameters Menu Screen

#### 2.1.6 Administrator Interface/Menu

- The Administrator Interface/Menu will be developed in close relationship with the contractor.

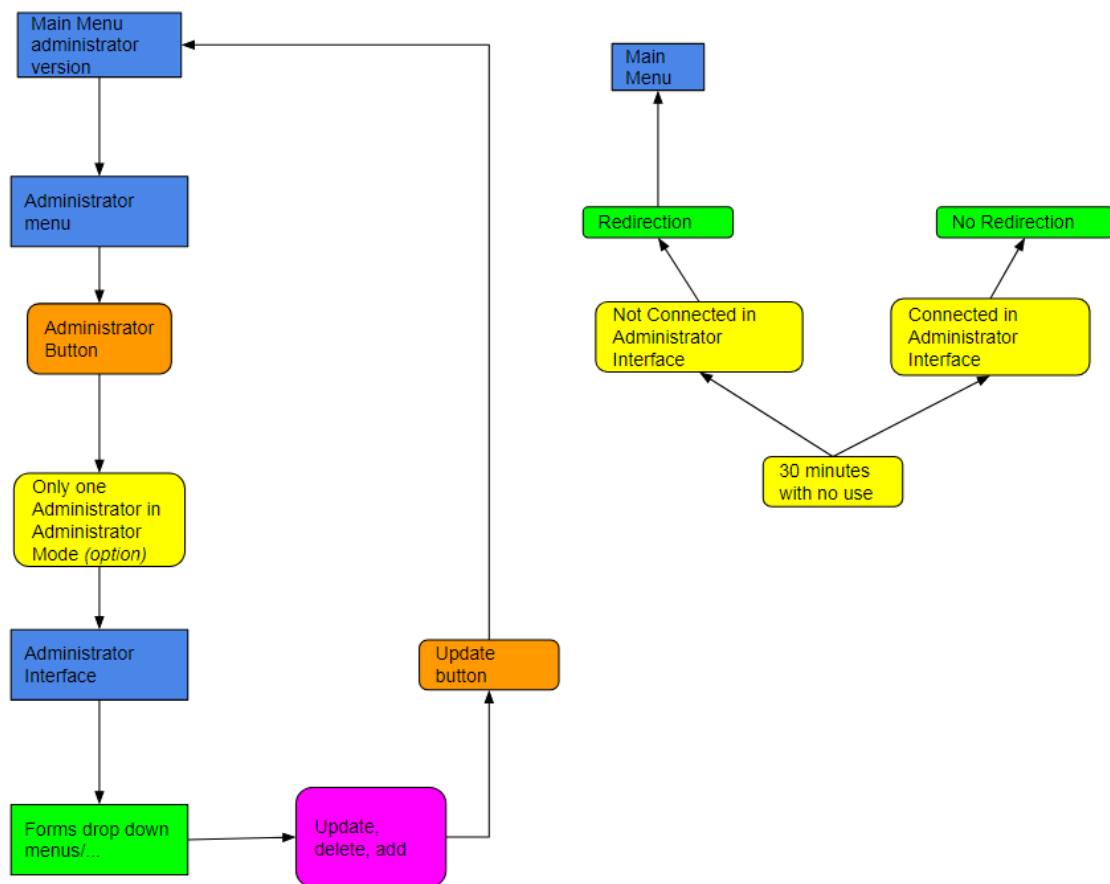
##### a) System flow

- The Main Menu gives access to the operator to the Administrator Interface/Menu.
- The operator clicks on the **Administrator button** to access the Administrator Mode.
- The administrator accesses to a screen where he can delete, add, update, activate or inactive any database and entry related to a form (at a minimum Gas and Valve, specific Quality Defect Form for each form, language, location, upload document for Help Menu, list of administrator, list of registered users with their location)
- The administrator clicks on the **“SAVE” button** to update the system and quit the Administrator Mode.
- The administrator is redirected to the Administrator Menu.

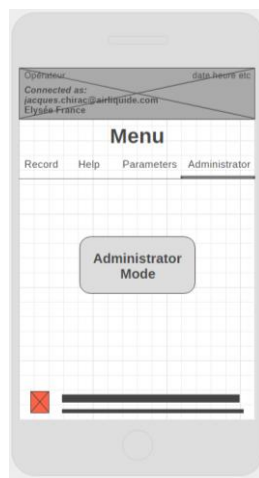
##### b) System specificity

- If the operator is connected into the administrator interface he must never be disconnected.
- Each drop down menu database is set by default as blank.
- Administrator must have the means to designate 3 favourites entries to be displayed at first for each drop down menu.
- (option)** Only one administrator at the same time can be in the Administrator Interface.
- There must be the possibility to have one or several administrator(s) registered.
- Only administrator must add or remove anyone from administrator account.

##### c) Architecture and Example



Administrator Menu/Interface Architecture



Example of Administrator Menu Screen






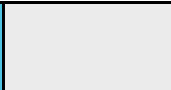
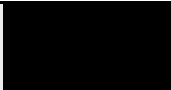
## System Specifications

### a) Ergonomics

- A shortcut must be implemented on the device display
- The system must follow the display rotation.
- The system must be progressive in function of the device used.
- The system must be fluid and fast.
- **(option)** Administrators shall be able to have access to an audit trail of all actions performed on Administrator Menu.

### b) Design

- Designs will be validated by ALSI in regards of the contractor's proposals and ALSI requests.
- ALSI graphical charter must be respected:
  - police: Roboto
  - size: 10
  - background: colours as specified below

|             |   |   |   |  |   |   |   |
|-------------|---|---|---|--|---|---|---|
| Color       |  |  |  |  |  |  |  |
| Hexadecimal | #375F9B   | #D7001E   | #FFFFFF   | #003264  | #50C3E1   | #EBEBEB   | #000000   |

- The version number must be displayed on the Menu Parameter screen.

### c) Data and Databases

- A blank field must be implemented in each form and set inactive by default.

- Only one administrator can be able to activate or inactivate this field.
- Databases for each form are automatically created at the first use of the system in one location. Those databases are a Google sheet. Naming convention of the files: DB "Form Name" - Location - Creation Date.
- Data must be sent to fill the google sheet in the following order for each form.

| Date & Time          | Operator e-mail               | Location      | Gas and valve | Defect | Cylinder Barcode | Comments            |
|----------------------|-------------------------------|---------------|---------------|--------|------------------|---------------------|
| 02/03/2018 13 :36:19 | jacques.chirac@airliquide.com | France-Elysée | O2-Presence   | D031   | FXXX1            | It turns rainbowish |
| 02/03/2018 13 :36:19 | jacques.chirac@airliquide.com | France-Elysée | O2-Presence   | D031   | FXXX6            |                     |
| 02/03/2018 13 :47:26 | jacques.chirac@airliquide.com | France-Elysée | O2-Presence   | D012   | FXXX1            |                     |
| 02/03/2018 13 :47:26 | jacques.chirac@airliquide.com | France-Elysée | O2-Presence   | D012   | FXXX6            |                     |

*In this example, D031 is the "OTHER" choice. The "Comments" column refers only to that choice.*

#### d) Updates

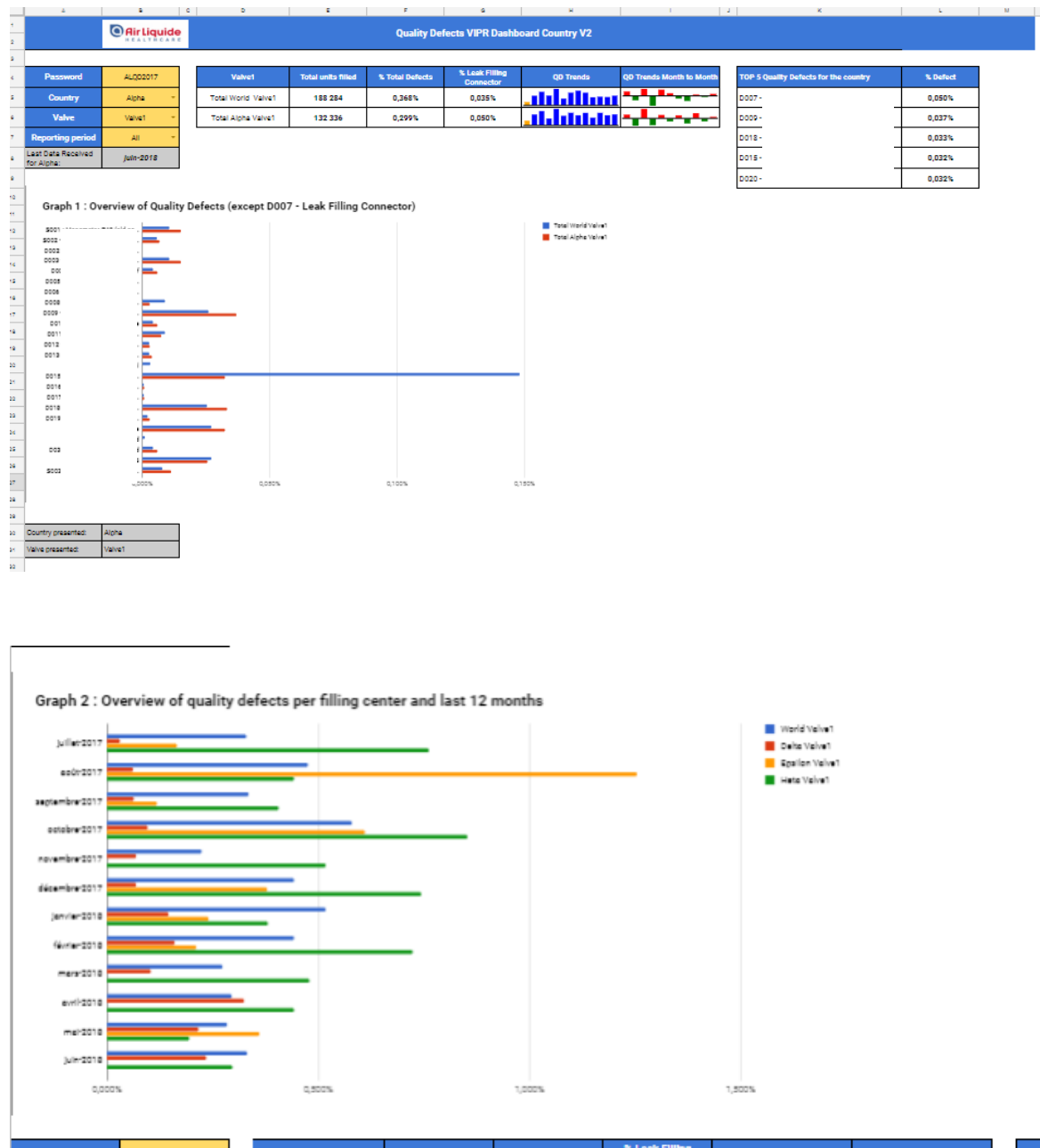
- When a system update is available, a notification must appear on the Main Menu Screen.
- Then, the system must be updated to be launched.

## Constraints

- The quotation must detail the development costs, softwares used, services provided, programming language used, development duration.
- **(option)** Support to qualification and validation tests in accordance with pharmaceutical regulation.

*Visuels du Dashboard développé par ALSI, il s'agit ici du Dashboard de démonstration, avec des données fictives.*

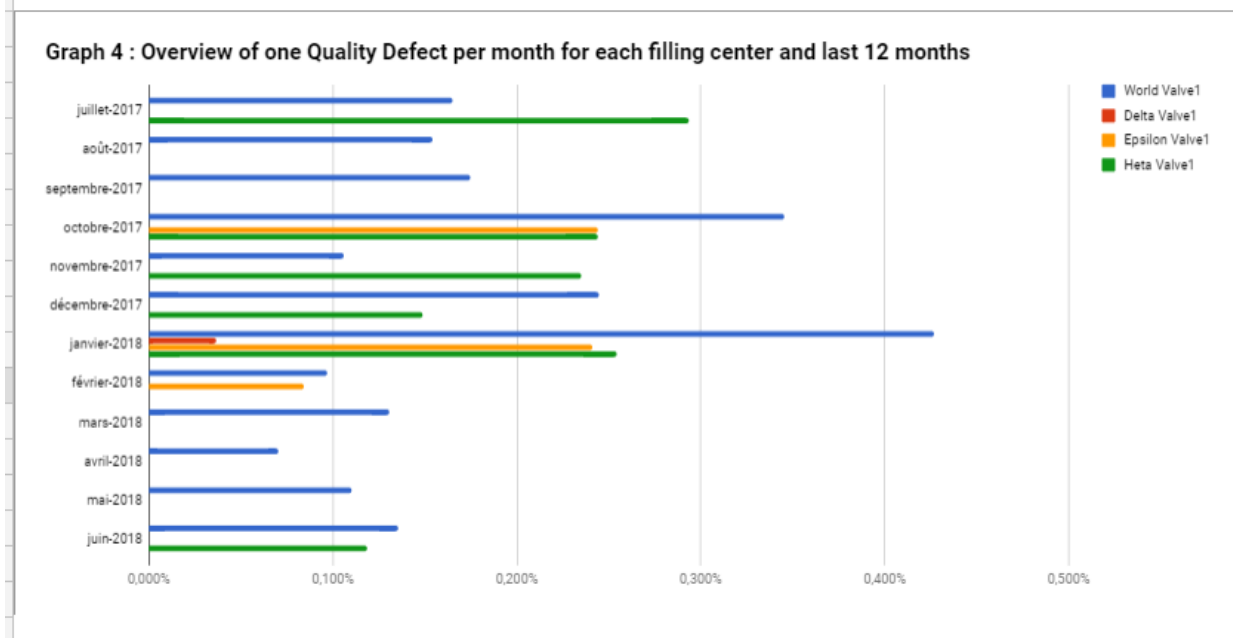
Onglet du Dashboard :







| Defect                  |
|-------------------------|
| Valve presented: Valve1 |







Onglet de sélection des données du défaut pour le Graphique 4 :

| Country | Filing center | Product | Valve  | Reporting period | Digital Measurements /flow | Total units filed |
|---------|---------------|---------|--------|------------------|----------------------------|-------------------|
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | avril/2016       | 0                          | 1646              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | mai-2016         | 0                          | 1734              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | juin/2016        | 0                          | 16649             |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | juillet/2016     | 0                          | 1679              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | août/2016        | 0                          | 1694              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | septembre/2016   | 0                          | 1673              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | octobre/2016     | 0                          | 1670              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | décembre/2016    | 0                          | 1646              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | janvier/2017     | 0                          | 1792              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | février/2017     | 0                          | 1634              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | mars/2017        | 0                          | 1696              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | avril/2017       | 0                          | 1643              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | mai/2017         | 0                          | 1647              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | juin/2017        | 0                          | 1764              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | juillet/2017     | 0                          | 1613              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | août-2017        | 0                          | 1647              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | septembre/2017   | 0                          | 1637              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | octobre/2017     | 0                          | 1690              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | décembre/2017    | 0                          | 1607              |
| Beta    | Theta         | O2      | Valvet | novembre/2017    | 0                          | 1746              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | janvier/2017     | 0                          | 1664              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | février/2017     | 0                          | 1634              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | mars/2017        | 0                          | 1787              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | avril/2017       | 0                          | 1697              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | mai/2017         | 0                          | 1374              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | juin/2017        | 0                          | 1976              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | juillet/2017     | 0                          | 1673              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | août/2017        | 0                          | 1476              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | septembre/2017   | 0                          | 1974              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | octobre/2017     | 0                          | 1497              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | novembre/2017    | 0                          | 1379              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | décembre/2017    | 0                          | 1616              |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | novembre/2016    | 0                          | 436               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | décembre/2016    | 0                          | 274               |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | décembre/2016    | 0                          | 1660              |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | janvier/2017     | 0                          | 774               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | février/2017     | 0                          | 846               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | mars/2017        | 0                          | 369               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | avril/2017       | 0                          | 336               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | mai/2017         | 0                          | 373               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | juin/2017        | 0                          | 624               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | juillet/2017     | 0                          | 396               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | août/2017        | 0                          | 270               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | septembre/2017   | 0                          | 276               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | octobre/2017     | 0                          | 262               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | novembre/2017    | 0                          | 271               |
| Alpha   | Epsilon       | O2      | Valvet | décembre/2017    | 0                          | 267               |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | janvier/2017     | 0                          | 4249              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | février/2017     | 0                          | 1492              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | mars/2017        | 0                          | 1166              |
| Alpha   | Delta         | O2      | Valvet | avril/2017       | 0                          | 1642              |

[illegible][illegible]

*Base de données du document :*

| Country | Poling center | Phasid | Year | Reporting period | Year | Month | total Deaths | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | 2031 | 2032 | 2033 | 2034 | 2035 | 2036 | 2037 | 2038 | 2039 | 2040 | 2041 | 2042 | 2043 | 2044 | 2045 | 2046 | 2047 | 2048 | 2049 | 2050 | 2051 | 2052 | 2053 | 2054 | 2055 | 2056 | 2057 | 2058 | 2059 | 2060 | 2061 | 2062 | 2063 | 2064 | 2065 | 2066 | 2067 | 2068 | 2069 | 2070 | 2071 | 2072 | 2073 | 2074 | 2075 | 2076 | 2077 | 2078 | 2079 | 2080 | 2081 | 2082 | 2083 | 2084 | 2085 | 2086 | 2087 | 2088 | 2089 | 2090 | 2091 | 2092 | 2093 | 2094 | 2095 | 2096 | 2097 | 2098 | 2099 | 2100 | 2101 | 2102 | 2103 | 2104 | 2105 | 2106 | 2107 | 2108 | 2109 | 2110 | 2111 | 2112 | 2113 | 2114 | 2115 | 2116 | 2117 | 2118 | 2119 | 2120 | 2121 | 2122 | 2123 | 2124 | 2125 | 2126 | 2127 | 2128 | 2129 | 2130 | 2131 | 2132 | 2133 | 2134 | 2135 | 2136 | 2137 | 2138 | 2139 | 2140 | 2141 | 2142 | 2143 | 2144 | 2145 | 2146 | 2147 | 2148 | 2149 | 2150 | 2151 | 2152 | 2153 | 2154 | 2155 | 2156 | 2157 | 2158 | 2159 | 2160 | 2161 | 2162 | 2163 | 2164 | 2165 | 2166 | 2167 | 2168 | 2169 | 2170 | 2171 | 2172 | 2173 | 2174 | 2175 | 2176 | 2177 | 2178 | 2179 | 2180 | 2181 | 2182 | 2183 | 2184 | 2185 | 2186 | 2187 | 2188 | 2189 | 2190 | 2191 | 2192 | 2193 | 2194 | 2195 | 2196 | 2197 | 2198 | 2199 | 2200 | 2201 | 2202 | 2203 | 2204 | 2205 | 2206 | 2207 | 2208 | 2209 | 2210 | 2211 | 2212 | 2213 | 2214 | 2215 | 2216 | 2217 | 2218 | 2219 | 2220 | 2221 | 2222 | 2223 | 2224 | 2225 | 2226 | 2227 | 2228 | 2229 | 2230 | 2231 | 2232 | 2233 | 2234 | 2235 | 2236 | 2237 | 2238 | 2239 | 2240 | 2241 | 2242 | 2243 | 2244 | 2245 | 2246 | 2247 | 2248 | 2249 | 2250 | 2251 | 2252 | 2253 | 2254 | 2255 | 2256 | 2257 | 2258 | 2259 | 2260 | 2261 | 2262 | 2263 | 2264 | 2265 | 2266 | 2267 | 2268 | 2269 | 2270 | 2271 | 2272 | 2273 | 2274 | 2275 | 2276 | 2277 | 2278 | 2279 | 2280 | 2281 | 2282 | 2283 | 2284 | 2285 | 2286 | 2287 | 2288 | 2289 | 2290 | 2291 | 2292 | 2293 | 2294 | 2295 | 2296 | 2297 | 2298 | 2299 | 2300 | 2301 | 2302 | 2303 | 2304 | 2305 | 2306 | 2307 | 2308 | 2309 | 2310 | 2311 | 2312 | 2313 | 2314 | 2315 | 2316 | 2317 | 2318 | 2319 | 2320 | 2321 | 2322 | 2323 | 2324 | 2325 | 2326 | 2327 | 2328 | 2329 | 2330 | 2331 | 2332 | 2333 | 2334 | 2335 | 2336 | 2337 | 2338 | 2339 | 2340 | 2341 | 2342 | 2343 | 2344 | 2345 | 2346 | 2347 | 2348 | 2349 | 2350 | 2351 | 2352 | 2353 | 2354 | 2355 | 2356 | 2357 | 2358 | 2359 | 2360 | 2361 | 2362 | 2363 | 2364 | 2365 | 2366 | 2367 | 2368 | 2369 | 2370 | 2371 | 2372 | 2373 | 2374 | 2375 | 2376 | 2377 | 2378 | 2379 | 2380 | 2381 | 2382 | 2383 | 2384 | 2385 | 2386 | 2387 | 2388 | 2389 | 2390 | 2391 | 2392 | 2393 | 2394 | 2395 | 2396 | 2397 | 2398 | 2399 | 2400 | 2401 | 2402 | 2403 | 2404 | 2405 | 2406 | 2407 | 2408 | 2409 | 2410 | 2411 | 2412 | 2413 | 2414 | 2415 | 2416 | 2417 | 2418 | 2419 | 2420 | 2421 | 2422 | 2423 | 2424 | 2425 | 2426 | 2427 | 2428 | 2429 | 2430 | 2431 | 2432 | 2433 | 2434 | 2435 | 2436 | 2437 | 2438 | 2439 | 2440 | 2441 | 2442 | 2443 | 2444 | 2445 | 2446 | 2447 | 2448 | 2449 | 2450 | 2451 | 2452 | 2453 | 2454 | 2455 | 2456 | 2457 | 2458 | 2459 | 2460 | 2461 | 2462 | 2463 | 2464 | 2465 | 2466 | 2467 | 2468 | 2469 | 2470 | 2471 | 2472 | 2473 | 2474 | 2475 | 2476 | 2477 | 2478 | 2479 | 2480 | 2481 | 2482 | 2483 | 2484 | 2485 | 2486 | 2487 | 2488 | 2489 | 2490 | 2491 | 2492 | 2493 | 2494 | 2495 | 2496 | 2497 | 2498 | 2499 | 2500 | 2501 | 2502 | 2503 | 2504 | 2505 | 2506 | 2507 | 2508 | 2509 | 2510 | 2511 | 2512 | 2513 | 2514 | 2515 | 2516 | 2517 | 2518 | 2519 | 2520 | 2521 | 2522 | 2523 | 2524 | 2525 | 2526 | 2527 | 2528 | 2529 | 2530 | 2531 | 2532 | 2533 | 2534 | 2535 | 2536 | 2537 | 2538 | 2539 | 2540 | 2541 | 2542 | 2543 | 2544 | 2545 | 2546 | 2547 | 2548 | 2549 | 2550 | 2551 | 2552 | 2553 | 2554 | 2555 | 2556 | 2557 | 2558 | 2559 | 2560 | 2561 | 2562 | 2563 | 2564 | 2565 | 2566 | 2567 | 2568 | 2569 | 2570 | 2571 | 2572 | 2573 | 2574 | 2575 | 2576 | 2577 | 2578 | 2579 | 2580 | 2581 | 2582 | 2583 | 2584 | 2585 | 2586 | 2587 | 2588 | 2589 | 2590 | 2591 | 2592 | 2593 | 2594 | 2595 | 2596 | 2597 | 2598 | 2599 | 2600 | 2601 | 2602 | 2603 | 2604 | 2605 | 2606 | 2607 | 2608 | 2609 | 2610 | 2611 | 2612 | 2613 | 2614 | 2615 | 2616 | 2617 | 2618 | 2619 | 2620 | 2621 | 2622 | 2623 | 2624 | 2625 | 2626 | 2627 | 2628 | 2629 | 2630 | 2631 | 2632 | 2633 | 2634 | 2635 | 2636 | 2637 | 2638 | 2639 | 2640 | 2641 | 2642 | 2643 | 2644 | 2645 | 2646 | 2647 | 2648 | 2649 | 2650 | 2651 | 2652 | 2653 | 2654 | 2655 | 2656 | 2657 | 2658 | 2659 | 2660 | 2661 | 2662 | 2663 | 2664 | 2665 | 2666 | 2667 | 2668 | 2669 | 2670 | 2671 | 2672 | 2673 | 2674 | 2675 | 2676 | 2677 | 2678 | 2679 | 2680 | 2681 | 2682 | 2683 | 2684 | 2685 | 2686 | 2687 | 2688 | 2689 | 2690 | 2691 | 2692 | 2693 | 2694 | 2695 | 2696 | 2697 | 2698 | 2699 | 2700 | 2701 | 2702 | 2703 | 2704 | 2705 | 2706 | 2707 | 2708 | 2709 | 2710 | 2711 | 2712 | 2713 | 2714 | 2715 | 2716 | 2717 | 2718 | 2719 | 2720 | 2721 | 2722 | 2723 | 2724 | 2725 | 2726 | 2727 | 2728 | 2729 | 2730 | 2731 | 2732 | 2733 | 2734 | 2735 | 2736 | 2737 | 2738 | 2739 | 2740 | 2741 | 2742 | 2743 | 2744 | 2745 | 2746 | 2747 | 2748 | 2749 | 2750 | 2751 | 2752 | 2753 | 2754 | 2755 | 2756 | 2757 | 2758 | 2759 | 2760 | 2761 | 2762 | 2763 | 2764 | 2765 | 2766 | 2767 | 2768 | 2769 | 2770 | 2771 | 2772 | 2773 | 2774 | 2775 | 2776 | 2777 | 2778 | 2779 | 2780 | 2781 | 2782 | 2783 | 2784 | 2785 | 2786 | 2787 | 2788 | 2789 | 2790 | 2791 | 2792 | 2793 | 2794 | 2795 | 2796 | 2797 | 2798 | 2799 | 2800 | 2801 | 2802 | 2803 | 2804 | 2805 | 2806 | 2807 | 2808 | 2809 | 2810 | 2811 | 2812 | 2813 | 2814 | 2815 | 2816 | 2817 | 2818 | 2819 | 2820 | 2821 | 2822 | 2823 | 2824 | 2825 | 2826 | 2827 | 2828 | 2829 | 2830 | 2831 | 2832 | 2833 | 2834 | 2835 | 2836 | 2837 | 2838 | 2839 | 2840 | 2841 | 2842 | 2843 | 2844 | 2845 | 2846 | 2847 | 2848 | 2849 | 2850 | 2851 | 2852 | 2853 | 2854 | 2855 | 2856 | 2857 | 2858 | 2859 | 2860 | 2861 | 2862 | 2863 | 2864 | 2865 | 2866 | 2867 | 2868 | 2869 | 2870 | 2871 | 2872 | 2873 | 2874 | 2875 | 2876 | 2877 | 2878 | 2879 | 2880 | 2881 | 2882 | 2883 | 2884 | 2885 | 2886 | 2887 | 2888 | 2889 | 2890 | 2891 | 2892 | 2893 | 2894 | 2895 | 2896 | 2897 | 2898 | 2899 | 2900 | 2901 | 2902 | 2903 | 2904 | 2905 | 2906 | 2907 | 2908 | 2909 | 2910 | 2911 | 2912 | 2913 | 2914 | 2915 | 2916 | 2917 | 2918 | 2919 | 2920 | 2921 | 2922 | 2923 | 2924 | 2925 | 2926 | 2927 | 2928 | 2929 | 2930 | 2931 | 2932 | 2933 | 2934 | 2935 | 2936 | 2937 | 2938 | 2939 | 2940 | 2941 | 2942 | 2943 | 2944 | 2945 | 2946 | 2947 | 2948 | 2949 | 2950 | 2951 | 2952 | 2953 | 2954 | 2955 | 2956 | 2957 | 2958 | 2959 | 2960 | 2961 | 2962 | 2963 | 2964 | 2965 | 2966 | 2967 | 2968 | 2969 | 2970 | 2971 | 2972 | 2973 | 2974 | 2975 | 2976 | 2977 | 2978 | 2979 | 2980 | 2981 | 2982 | 2983 | 2984 | 2985 | 2986 | 2987 | 2988 | 2989 | 2990 | 2991 | 2992 | 2993 | 2994 | 2995 | 2996 | 2997 | 2998 | 2999 | 3000 | 3001 | 3002 | 3003 | 3004 | 3005 | 3006 | 3007 | 3008 | 3009 | 3010 | 3011 | 3012 | 3013 | 3014 | 3015 | 3016 | 3017 | 3018 | 3019 | 3020 | 3021 | 3022 | 3023 | 3024 | 3025 | 3026 | 3027 | 3028 | 3029 | 3030 | 3031 | 3032 | 3033 | 3034 | 3035 | 3036 | 3037 | 3038 | 3039 | 3040 | 3041 | 3042 | 3043 | 3044 | 3045 | 3046 | 3047 | 3048 | 3049 | 3050 | 3051 | 3052 | 3053 | 3054 | 3055 | 3056 | 3057 | 3058 | 3059 | 3060 | 3061 | 3062 | 3063 | 3064 | 3065 | 3066 | 3067 | 3068 | 3069 | 3070 | 3071 | 3072 | 3073 | 3074 | 3075 | 3076 | 3077 | 3078 | 3079 | 3080 | 3081 | 3082 | 3083 | 3084 | 3085 | 3086 | 3087 | 3088 | 3089 | 3090 | 3091 | 3092 | 3093 | 3094 | 3095 | 3096 | 3097 | 3098 | 3099 | 3100 | 3101 | 3102 | 3103 | 3104 | 3105 | 3106 | 3107 | 3108 | 3109 | 3110 | 3111 | 3112 | 3113 | 3114 | 3115 | 3116 | 3117 | 3118 | 3119 | 3120 | 3121 | 3122 | 3123 | 3124 | 3125 | 3126 | 3127 | 3128 | 3129 | 3130 | 3131 | 3132 | 3133 | 3134 | 3135 | 3136 | 3137 | 3138 | 3139 | 3140 | 3141 | 3142 | 3143 | 3144 | 3145 | 3146 | 3147 | 3148 | 3149 | 3150 | 3151 | 3152 | 3153 | 3154 | 3155 | 3156 | 3157 | 3158 | 3159 | 3160 | 3161 | 3162 | 3163 | 3164 | 3165 | 3166 | 3167 | 3168 | 3169 | 3170 | 3171 | 3172 | 3173 | 3174 | 3175 | 3176 | 3177 | 3178 | 3179 | 3180 | 3181 | 3182 | 3183 | 3184 | 3185 | 3186 | 3187 | 3188 | 3189 | 3190 | 3191 | 3192 | 3193 | 3194 | 3195 | 3196 | 3197 | 3198 | 3199 | 3200 | 3201 | 3202 | 3203 | 3204 | 3205 | 3206 | 3207 | 3208 | 3209 | 3210 | 3211 | 3212 | 3213 | 3214 | 3215 | 3216 | 3217 | 3218 | 3219 | 3220 | 3221 | 3222 | 3223 | 3224 | 3225 | 3226 | 3227 | 3228 | 3229 | 3230 | 3231 | 3232 | 3233 | 3234 | 3235 | 3236 | 3237 | 3238 | 3239 | 3240 | 3241 | 3242 | 3243 | 3244 | 3245 | 3246 | 3247 | 3248 | 3249 | 3250 | 3251 | 3252 | 3253 | 3254 | 3255 | 3256 | 3257 | 3258 | 3259 | 3260 | 3261 | 3262 | 3263 | 3264 | 3265 | 3266 | 3267 | 3268 | 3269 | 3270 | 3271 | 3272 | 3273 | 3274 | 3275 | 3276 | 3277 | 3278 | 3279 | 3280 | 3281 | 3282 | 3283 | 3284 | 3285 | 3286 | 3287 | 3288 | 3289 | 3290 | 3291 | 3292 | 3293 | 3294 | 3295 | 3296 | 3297 | 3298 | 3299 | 3300 | 3301 | 3302 | 3303 | 3304 | 3305 | 3306 | 3307 | 3308 | 3309 | 3310 | 3311 | 3312 | 3313 | 3314 | 3315 | 3316 | 3317 | 3318 | 3319 | 3320 | 3321 | 3322 | 3323 | 3324 | 3325 | 3326 | 3327 | 3328 | 3329 | 3330 | 3331 | 3332 | 3333 | 3334 | 3335 | 3336 | 3337 | 3338 | 3339 | 3340 | 3341 | 3342 | 3343 | 3344 | 3345 | 3346 | 3347 | 3348 | 3349 | 3350 | 3351 | 3352 | 3353 | 3354 | 3355 | 3356 | 3357 | 3358 | 3359 | 33 |
|---------|---------------|--------|------|------------------|------|-------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
|---------|---------------|--------|------|------------------|------|-------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Alexandre Drouet déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992) En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21102121

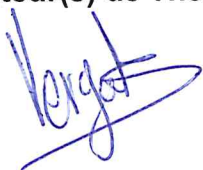
N° Thèse : 3

Nom et Prénom : Drouet Alexandre

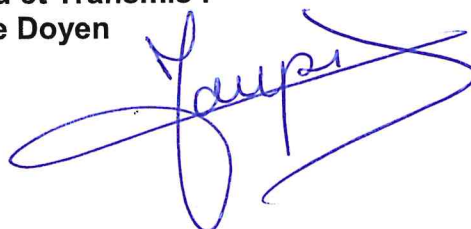
Sujet : Emploi d'un Système Numérique dans le Cadre de la Consolidation  
des Défauts Qualités pour les Gaz Médicinaux

Tours, le : 25/06/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :  
Le Doyen





|   |     |
|---|-----|
| DROUET Alexandre  | N°3 |
| EMPLOI D'UN SYSTEME NUMERIQUE DANS LE CADRE DE LA CONSOLIDATION DES DEFAUTS QUALITE<br>POUR LES GAZ MEDICINAUX  |     |
| <p>La thèse porte sur le développement d'un système numérique pour la consolidation des défauts qualité lors de leur remontée et appliqué aux gaz médicaux. Elle se compose de trois parties.</p> <p>La première partie est une revue réglementaire sur les défauts qualité, et plus particulièrement liés aux gaz médicaux, pour les instances françaises, européennes et américaines.</p> <p>La seconde partie est la présentation de la réalisation dudit système. Elle se compose de la présentation de l'approche employée pour développer une solution répondant aux besoins exprimés, des outils et de certaines méthodes pour réaliser les différentes interfaces. Elle se termine par l'optimisation des formules utilisées ainsi que de l'évolution future envisagée.</p> <p>La troisième et dernière partie porte sur la validation des données et du système réalisé. L'intérêt de valider un système est rappelé, puis la méthode de validation employée est décrite et enfin les outils nécessaires pour mener à bien cette validation.</p> |     |
| MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY  |     |
| <p style="text-align: center;"><u>JURY</u></p> <p>Président : Mme Laurence Douziech-Eyrolles, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie – TOURS</p> <p>Membres : Mme Jackie Vergote, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie – TOURS</p> <p>M Paul Guerre, Pharmacien Chargé d'Affaires Réglementaires, Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP) – COURNON D'AUVERGNE</p>   |     |
| DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 8 JANVIER 2020 FACULTE DE PHARMACIE PHILIPPE-MAUPAS  |     |