HAL open science

Digitalisation en production pharmaceutique : vers l'industrie 4.0

Thomas Dousson

To cite this version:

Thomas Dousson. Digitalisation en production pharmaceutique : vers l'industrie 4.0. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02532560

HAL Id: dumas-02532560

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02532560

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2020

DIGITALISATION EN PRODUCTION PHARMACEUTIQUE : VERS L'INDUSTRIE 4.0

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Thomas Dousson

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 21/02/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Denis Wouessidjewe

Membres :

M. Luc Choisnard, Directeur de thèse

M. César Deleuse, Pharmacien

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants à l'UFR de Pharmacie

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Liste des Abréviations :

AFSSAPS	Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé
ALCOA	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate
AMDEC	Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de la sécurité des médicaments et des produits de santé
APR	Annual Product Review
BCG	Boston Consulting Group
BPF	Bonne Pratiques de Fabrication
CFR	Code for Federal Regulations
CPV	Continuous Process Verification
DMAIC	Define, Measure, Analyze, Improve, Control
DPMO	Defects Per Million Opportunities
DS	Design Specification
EMA	European Medicine Agency
EMEA	European agency for the Evaluation of Medicinal Products
ERP	Enterprise Resource Planning (software)
FDA	Food and Drugs Agency
FRS	Functional Requirements Specification
GAMP	Good Automated Manufacturing Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Commission for Harmonization
IIRA	Industrial Internet Reference Architecture
IPC	In-Process Controls
ISA	International Society of Automation
ISO	International Organization for Standardization
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering
LIMS	Laboratory Information Management Software
MES	Manufacturing Execution Software
OPC	OLE for Process Control
PAF	Prevention Appraisal and Failure

PAT	Process Analytical Technology
PCS	Process Control Strategy
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PMA	Pharmaceutical Manufacturer Association
PPQ	Process Performance Qualification
RAMI	Reference Architectural Model Industrie 4.0
QbD	Quality by Design
QMS	Quality Management Software
SI	Système informatisé
TPS	Toyota Production System
SITAM	Stuttgart IT Architecture for Manufacturing
URS	User Requirement Specification
USA	United States of America

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord Mr Luc Choisnard, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse,

Mr Denis Wouessi Djewe, pour avoir pris la présidence du jury de ma thèse

Yoann Mauduit, pour m'avoir formé et encadré depuis bientôt 4 ans, dans mon premier exercice professionnel, et pour avoir fait partie de mon jury,

Mes parents, qui ont été d'un grand support pendants toutes mes études, et depuis mes premiers balbutiements, ça y est, vous pouvez respirer,

Mon frère Théo, pour sa joie de vivre, et notre amitié fraternelle,

Ma grand-mère, Jeanine, qui a toujours été là pour nous, avec son support et son amour inconditionnel, je suis sûr que Serge aurait aussi été fier de moi,

Tous les copains de pharma, qui m'ont accompagné pendant ces années formatrices à Grenoble, à la fac et en dehors, on ne se voit plus assez,

Ophélie, pour son support dans la rédaction de ce document, j'espère ne pas t'en avoir trop fait baver.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE 2

1. CADRE REGLEMENTAIRE ET NORMATIF DE LA COLLECTE DES DONNEES 11

1.1. PRESENTATION DES ACTEURS DU PAYSAGE REGLEMENTAIRE 11
1.1.1. Régulations Américaines 11
1.1.2. Régulations Européennes 12
1.1.3. L'ANSM 13
1.2. PRESENTATION DES ACTEURS NORMATIFS 14
1.2.1. ICH 14
1.2.2. PIC/S 15
1.2.3. ISPE 17
1.2.4. ISO 17
1.2.5. ISA et hiérarchie des systèmes 18
1.3. REGULER LES SYSTEMES INFORMATISES ET L'UTILISATION DE DONNEES 20
1.3.1. Gestion du risque 20
1.3.2. Validation des systèmes informatisés 23
1.3.3. Intégrité des données 34
1.4. UN BESOIN CROISSANT DE DONNEES 39
1.4.1. Revue qualité des produits 39
1.4.2. Vérification continue du procédé 42
1.4.3. Process control strategy 44

2. COLLECTE ET UTILISATION DE DONNEES REGLEMENTEES 48

2.1. LES DIFFERENTES SOURCES DE DONNEES 48
2.1.1. Logiciel de gestion de l'information de laboratoire (LIMS) 49
2.1.2. Logiciel de management de la qualité (QMS) 51
2.1.3. Logiciel de gestion intégrée (ERP) 52
2.1.4. Logiciel d'historisation des données de production (Data Historian) 55
2.1.5. Logiciel de gestion des processus industriels (MES) 57
2.2. BENEFICES LIES A LA DIGITALISATION 59
2.2.1. Compliance réglementaire 60
2.2.2. Lean manufacturing et six sigma 64
2.2.3. Business intelligence 68
2.2.4. Maintenance prédictive 72

3. STRATEGIE VERS UN SITE DE PRODUCTION 4.0, UN EXEMPLE DE SITE DE FORMES SECHES 74

3.1. LE MODELE D'ENTREPRISE « PHARMA 4.0 » 74
3.1.1. Évaluation de la maturité digitale 74
3.1.2. Un site de production 4.0 80
3.2. PLANIFICATIONS ET PRIORITES 86
3.2.1. Stratégie 87
3.2.2. Planification 89
3.3. RECOMMANDATIONS 97

Digitalisation en production pharmaceutique : vers l'industrie 4.0

Dans le cadre de l'évolution de l'environnement de production pharmaceutique et des réglementations qui l'encadrent, le passage à l'ère du numérique est vu comme indispensable pour de nombreuses entreprises du médicament souhaitant conserver leur avance dans une industrie compétitive. Le numérique dans le secteur de la production industrielle fait de nombreuses promesses, et notamment dans les domaines de la compréhension et de l'optimisation du procédé, de la compliance réglementaire, de la traçabilité, et enfin de l'harmonisation des pratiques. Le terme de numérique est vaste, car il englobe à la fois l'utilisation des outils informatisés, mais également la transformation des activités et donc des métiers liés à ces outils. Dans le cadre d'un site de production, toute activité liée à la gestion de données par un logiciel est considérée comme une activité numérique. Avec un départ retardé, comparé aux autres industries, la digitalisation de la production pharmaceutique avance à grande vitesse, mettant ainsi en évidence le besoin d'établir une stratégie au long terme, afin de construire une organisation pérenne et capable de supporter la demande croissante d'information. Pour répondre à cette demande, le secteur de l'informatique industrielle propose de nombreuses solutions, souvent cloisonnées par les fournisseurs, et l'enjeu de chaque entreprise dans la décennie à venir sera d'harmoniser toutes les sources de données pour pouvoir exploiter l'intégralité de leur potentiel.

Pour répondre à ces problématiques, ce document exposera tout d'abord le cadre réglementaire et normatif encadrant les systèmes et données informatisés en environnement de production, puis examinera le rationnel justifiant le besoin grandissant de données de nos jours. Ce document portera ensuite sur les systèmes informatisés producteurs de données et leur validation, avant de s'orienter vers les différentes utilisations de celles-ci. La troisième partie proposera enfin un état des lieux des connaissances sur le futur de l'industrie pharmaceutique « 4.0 », un éclairage sur les méthodes d'évaluation du niveau de maturité digitale, avant de proposer une aide à la planification de la transformation digitale d'un site de production de médicaments.

Ces termes d'industrie 4.0 ou Pharma 4.0 sont des expressions issues des groupes de réflexion sur l'avenir de l'industrie en général, ou pharmaceutique en particulier, et mettent l'accent sur l'évolution vers une prise de position prédominante des activités numériques dans ces secteurs. Cette évolution prendra plusieurs décennies, et le but de ces groupes de réflexion est d'apporter des recommandations pour anticiper cette évolution dès aujourd'hui. La préparation à cette transition ne sera pas réalisée sans un investissement financier et humain, pour conserver une compétitivité dans un marché globalisé. Ce document s'inscrit dans cette démarche, en proposant un état des lieux des connaissances relatives à la digitalisation en production pharmaceutique en 2019, et en évoquant les axes d'évolution technologique probables qui attendent les industriels dans la décennie à venir.

1. Cadre réglementaire et normatif de la collecte des données

1.1. Présentation des acteurs du paysage réglementaire

1.1.1. Régulations Américaines

Les régulations pharmaceutiques issues de la *Food and Drug Administration* (FDA) applicables à la fabrication de médicaments font partie du *Code for Federal Regulation*. Ce code issu du gouvernement fédéral américain contient toutes les lois et règlement publiées au registre fédéral. Il contient notamment le titre 21, présentant les lois et règlements mis en application par la FDA. Il est le plus souvent mentionné par l'appellation 21 CFR. Ce code de 1499 parties a une portée vaste, et couvre notamment tous les médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques, compléments alimentaires et aliments.

La FDA est donc l'administration responsable d'encadrer la production et l'utilisation de médicaments aux Etats Unis. Elle est considérée comme la source des réglementations les plus importantes pour la majorité des sites de production pharmaceutique dans le monde, de par le volume d'importation américain, et les nombreux pays utilisant les régulations américaines comme référence. Depuis le début du XXème siècle, plusieurs démonstrations des risques sanitaires auxquels était exposée la population, ont fait évoluer la réglementation qui encadre la production de médicaments aux USA.

Entre 1906 et la création du *Pure Food and Drug Act* (1), et les années 1960, la FDA se crée une place dans le paysage réglementaire américain. Elle devient l'agence fédérale garante de la qualité des produits alimentaires et pharmaceutiques, grâce à des responsabilités croissantes. Ce n'est qu'en 1941 que les premières Bonne Pratiques de Fabrications, ou *Good Manufacturing Practices* (GMP), pour les produits finis sont publiées par la FDA, suite au scandale du Sulfathiazole (2), contaminé au phénobarbital.

Ces GMP ou BPF en français, ont pour objectif d'assurer la sécurité des patients, via le contrôle et le suivi des fabricants de médicaments. Leur création est issue

de la réalisation que le test du produit fini ne suffit pas à garantir la qualité du médicament, mais que la qualité doit être assurée à chaque étape de la fabrication, et sur tous les aspects ayant objectivement un impact sur la qualité de celui-ci. Les GMP encadrent ainsi notamment les systèmes, locaux, méthodes et contrôles relatifs à la fabrication, au conditionnement et au stockage des médicaments, afin de garantir leur sécurité dans l'intérêt du patient et de la santé publique.

1.1.2. Régulations Européennes

La Commission Européenne est une institution de l'Union Européenne responsable de proposer des actes législatifs, et de mettre en œuvre les actes législatifs adoptés par le parlement et le conseil européen (respectivement : pouvoir législatif et exécutif). Dans le cadre de la régulation des produits de santé, la Commission édicte la première directive européenne relative aux médicaments en 1965, avec la directive 65/65/EC. Celle-ci est mise en place peu de temps après la catastrophe du Thalidomide, qui, a touché l'Europe bien plus gravement que les USA. Cette directive requiert des laboratoires l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable à la commercialisation du médicament.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est instituée en 1993 par le règlement CEE/2309/93, l'année de la création de l'Union Européenne. Alors appelée EMEA, elle a pour rôle l'évaluation des médicaments à usage humain et vétérinaires avant leur mise sur le marché, pour assurer la protection de la population. Elle est un acteur majeur de la santé publique sur le marché européen. Elle facilite et garantit la sécurité des médicaments, à toutes les phases de leur développement, jusqu'à la mise sur le marché. Elle joue un rôle sur la promotion de la santé publique grâce à des rapports et des recommandations sur les bons usages des médicaments. Elle a également pour rôle la supervision de la pharmacovigilance au niveau européen.

A titre de bref aperçu réglementaire, les documents relatifs à la fabrication des médicaments à usage humain sont les suivants :
La Directive 2001/83/ Titre IV : *Fabrication et Importation*
La Directive 2001/20/ Article 13 : *Fabrication et import de produits médicaux expérimentaux*

La Directive 2003/94/: *GMP*

C'est la directive 2003/94/EC qui établit les principes et guides actuels des GMP Européennes. Celles-ci se déclinent en trois parties et 19 annexes, et sont mises à jour régulièrement. La Commission Européenne permet la visualisation aisée des textes mis à jour depuis la page Eudralex(3) de son site web. De plus, elle tient à jour une page listant les développements majeurs des réglementations liées à la fabrication des médicaments, contenant les dernières guidelines, révisions et discussions.

1.1.3. L'ANSM

L'agence Nationale de Sécurité du Médicament a été créée en 2011 par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé.(4) Elle fait suite à l'AFFSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé) et à l'Agence du Médicament, suite à deux remaniements. Malgré les changements de nom successifs, leurs missions, droits et responsabilités restent similaires. Le rôle de l'ANSM, est de garantir la sécurité des patients en évaluant les risques relatifs aux produits de santé à usage humain.

L'ANSM est l'autorité délivrant les autorisations de mise sur le marché, pour la France, mais est également en charge d'évaluer les laboratoires français pour le marché européen.

Dans ce cadre, elle prend en charge plusieurs missions(5) :

- L'évaluation scientifique et technique de la qualité, de l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques
- La surveillance continue des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits des produits de santé
- L'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution, de pharmacovigilance et qui mènent des essais cliniques
- Le contrôle en laboratoires pour libérer des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang, le contrôle de produits présents sur le marché, prélevés lors d'inspections, saisis par les autorités judiciaires ou les douanes.

Sur le plan réglementaire, l'ANSM édite et applique les Bonnes Pratiques de Fabrication, une transposition des *European Good Manufacturing Practices*, décrites au chapitre précédent. Elles reprennent le contenu des directives européennes, puisque celles-ci sont obligatoirement transposées par les pays membres, et sont applicables en France tels que décrit dans le Code de Santé Publique Article L5138-3 et R.5138-1.

1.2. Présentation des acteurs normatifs

L'industrie pharmaceutique étant un secteur soumis à un cadre réglementaire dense, des organismes jouant des rôles divers ont émergé dans ce paysage. Ceux-ci ont pour rôle de faciliter la communication entre les différents acteurs, industries et instances gouvernementales, via l'organisation de rencontres et évènements, mais surtout via la production de guides et recommandations. Ces documents, bien que ne faisant pas force de loi, sont issus du travail conjoint de nombreux acteurs. Ils entourent les textes réglementaires, en ayant une structure et un contenu plus détaillé que ces derniers. Ainsi, même si leur application n'est pas obligatoire, le consensus des multiples parties qui ont amené à leur rédaction leur confère une autorité certaine, et ils tendent ainsi à être appliqué par la majorité des industriels.

1.2.1. ICH

Le Conseil International pour l'Harmonisation des exigence réglementaires des médicaments à usage humain est un organisme mondial établi sous la loi Suisse. Il a la vocation de faciliter le rapprochement des autorités réglementaires et de l'industrie pharmaceutique autour des aspects scientifiques et technique relatifs à la mise sur le marché de médicaments(6). Il a été créé en 1990, par un accord entre les trois principaux responsables des avancés dans le domaine de la réglementation encadrant les médicaments : les Etats Unis, l'Europe, et le Japon.
Les groupes de travail, auteur de documents et recommandations, rassemblent(7):

Autorités réglementaires fondatrices: EC-*Europe*, FDA-*USA*, MHLW/PMDA-*Japon*

Groupements d'industriels : EFPIA-*Europe*, PhRMA-*USA*, JPMA-*Japon*

Autorités réglementaires non fondatrices : Health Canada-*Canada,* SwissMedic-*Suisse*

Autorités de santé nationales : ANVISA-*Brésil*, MFDS-*Corée du sud*, HSA-*Singapour*, NMPA-*Chine*, TFDA-*Taiwan*

Réseaux d'associations : BIO-*Biotechnologies*, IGBA-*Génériques* WSMI-*Automédication*

Ainsi que de nombreux observateurs.

L'ICH édite une série de guides sous les thèmes de la Qualité, Sécurité et Efficacité, ainsi qu'une série pluridisciplinaire. Les guides d'intérêt pour la production pharmaceutique sont ceux issus de la série Qualité. Ceux de la série Sécurité et Efficacité s'appliquent respectivement aux d'essai précliniques et cliniques, tandis que la série Pluridisciplinaire s'appliquent aux dépôts de dossiers réglementaires, et au transfert d'informations réglementaires entre pays, qui mettent en relation plusieurs des thèmes sus-cités.

La série Qualité se décline en 12 guides (Q1 à Q12), avec une étendue large, couvrant non seulement la production mais également le contrôle analytique, le stockage ou les Pharmacopées. Les Guides *Q9 Quality Risk Management* et *Q10 Pharmaceutical Quality Systems* ont été pivots dans l'évolution des GMP américaines et Européennes, et les GMP seront mises à jour suite à la publication de ces guides, afin d'implémenter les concepts de gestion de risque et d'amélioration continue du système qualité. La gestion du risque est la base de la nouvelle approche de la validation de procédé depuis 2011, et sera abordée dans la partie 1.4.3 Process Control Strategy.

1.2.2. PIC/S

Le Schéma de Coopération dans le domaine de l'Inspection Pharmaceutique (PIC/S) est un organisme qui vise à améliorer la coopération des états membres sur les inspections des sites pharmaceutiques. Le PIC/S a été fondé en 1995 comme extension du PIC, la Convention d'Inspection Pharmaceutique datant de 1971. Cet organisme de coopération développe des supports et des conférences visant à aider les pays à harmoniser les pratiques d'inspection. Le support le plus connu est le PIC/S GMP guide, qui encadre les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces guides aident les inspecteurs, mais également les industriels. Ils proposent

une interprétation des textes réglementaires, et décrivent des moyens d'atteindre le niveau requis par ces textes.

Il convient de ne pas confondre PIC, la convention de coopération sur les inspections qui est un accord légal international, et PIC/S, un organisme qui met en place des actions d'harmonisation entre les réglementations de chaque pays, et propose des conférences ou des guides. Les différences entre ces deux sigles est décrite Figure 1 Comparaison entre PIC et PIC/S

PIC	PIC/S
Convention	Scheme
Between Countries	Between Authorities
A formal treaty	Informal Arrangement
Has legal status	Has no legal status
Focus only on inspection	Focus on inspection, training & developing guidelines
Mutual Recognition of inspection	Exchange of information

Figure 1 Comparaison entre PIC et PIC/S

La création du PIC et du PIC/S est issue de la nécessité d'harmoniser la régulation des sites de production pharmaceutique. Elle est apparue comme indispensable, au vu de la globalisation des missions des autorités. En effet, chaque pays inspecte avec une fréquence régulière les sites de production du monde entier ayant une licence d'exportation vers lui. Cette charge de travail est très importante, avec les activités d'inspection sur site, mais également la délivrance d'autorisation de production, les éventuels rappels de lots, et de multiples autres activités. En développant la collaboration avec les autres autorités, en reconnaissant les inspections réalisées par les autres pays, il est possible de partager les informations, mais également d'être plus rapidement alerté en cas de non-conformité lors d'une inspection par un pays collaborateur. Il est ainsi possible de gagner en efficacité dans le contrôle, et donc d'améliorer la sécurité des médicaments mis sur le marché.

Le PIC/S a comme mission de proposer une plateforme d'échange, avec des forums, et des groupes de réflexion, tout en éditant des recommandations et guides d'interprétation des réglementations. Elle compte en 2018, 50 pays membres(8) .

Du point de vue des régulations sur les systèmes informatisés, le PIC/S a publié en 2004 la première version du guide *des Bonnes Pratiques pour les Systèmes Informatisés en environnement régulé « GxP »* (9). Celui-ci développe et précise les concepts de de validation informatisée et de cycle de vie d'un logiciel, issus du guide sur les principes de la validation logicielle de la FDA datant de 2002 (10). Le but de ce guide est d'assister les inspecteurs et auditeurs dans leurs tâches et leur formation.

1.2.3. ISPE

L'International Society for Pharmaceutical Engineering a été créée en 1980, avec pour mission l'entraide entre professionnels du secteur de l'industrie pharmaceutique via un support technique et opérationnel. Elle propose à ses membres des formations, conférences, et groupes d'experts, de manière à répondre à leurs problématiques et favoriser la création d'un réseau de soutien entre ces professionnels.

L'ISPE propose un guide des Bonnes Pratiques de Fabrication Automatisée, le GAMP. Ce guide est issu de la création en 1991 d'un groupe de professionnels de l'industrie pharmaceutique spécialisés dans les systèmes automatisés. Ceux-ci, experts techniques et réglementaires, ont produit une série de guides sous la dénomination GAMP. Le plus notable, ayant érigé bon nombre des principes de la validation des systèmes informatisés (SI) est le guide *GAMP : Une approche de la conformité des systèmes informatisés BPx basée sur les risques*, paru en 1994. La version cinq, parue en 2010, est encore aujourd'hui un référentiel dans le déroulement des validations de systèmes informatisés.

1.2.4. ISO

L'ISO, ou Société Internationale pour la Standardisation est une organisation non-gouvernementale fondée en 1947 pour répondre à un besoin global de standardisation. Son appellation française est Organisation Internationale de Normalisation. Elle développe et promeut des standards propriétaires dans de nombreuses industries et a un rôle consultatif au forum économique des Nations

Unies. Par le biais de standards, l'ISO amène la réflexion sur la nécessité de caractériser, décrire, unifier, des procédés, mesures, dans un très grand nombre d'industries.
Elle décrit une norme comme étant un « Document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. »(11)
Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, l'utilisation de normes est un support important tant pour les organismes réglementaires que pour les industriels, qui les utilisent pour déterminer le niveau d'exigence, et garantir la qualité du matériel utilisé. En production, des domaines tels que la métrologie ou la maitrise de l'environnement, ont pu voir leur exercice fortement amélioré par l'utilisation de standards communs.
L'ISO a édité des standards relatifs au management de la qualité, avec la série ISO 9000, qui sont appliqués dans un très grand nombre d'organisations, et qui posent les fondations du système qualité, central dans l'organisation de l'industrie pharmaceutique.

1.2.5. ISA et hiérarchie des systèmes

L'ISA, ou Société Internationale de l'Automatisme, est un organisme fondé en 1945, avec le but de développer et harmoniser les standards techniques relatifs à l'automatisme. Elle est issue de la réalisation que les instruments et automates étaient en voie d'acquérir un rôle prépondérant dans le monde industriel de la seconde guerre mondiale, et à fortiori de la reconstruction après-guerre.
Aujourd'hui, l'ISA promeut des standards dans de nombreux domaines relatifs à l'automatisme et aux instruments, pour la majorité des industries, et notamment l'industrie manufacturière pharmaceutique. Ces standards définissent les concepts fondateurs de la hiérarchie des systèmes informatisés industriels, encore utilisés en 2019.

Les normes ISA-S95 et ISA-S88 décrivent le modèle de hiérarchie physique de la
Figure 2 Modèle de hiérarchie physique de ISA-S88 et ISA-S95

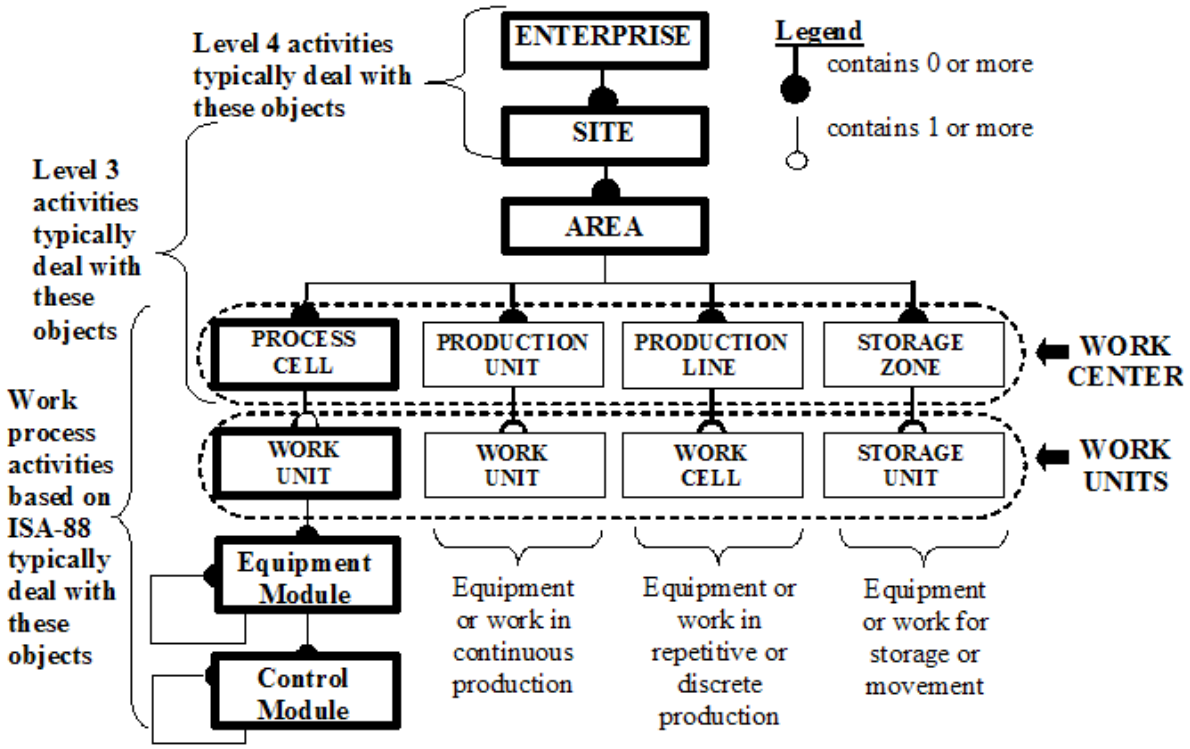


Figure 2 Modèle de hiérarchie physique de ISA-S88 et ISA-S95 (12)

Cette hiérarchie décrit les différents niveaux de contrôle exercés sur le procédé, les machines, et les données.

Ce schéma se lit de bas en haut, à partir de la gauche de ce graphique :

- Le module unitaire de contrôle (Control Module), peut être un capteur, un variateur. Il remplit une fonction unique.
- Le module d'équipement (Equipment Module), peut être un système de chauffage, ou de mélange. Il remplit une fonction nécessitant le travail combiné de plusieurs modules de contrôle.
- L'unité de travail (Work Unit), correspond à l'échelle de l'équipement, une presse à comprimer, un sécheur. Elle combine plusieurs modules d'équipement, et permet de réaliser une ou plusieurs opérations unitaires, en une ou plusieurs fractions.
- L'unité de procédé (Process Cell) correspond à un groupe d'équipement en ligne permettant de combiner des opérations unitaires en un procédé. Le procédé de granulation humide, par exemple est composée des opérations unitaires de granulation, de séchage, et de calibrage sec. C'est le procédé qui permet l'obtention de granules prêtes à comprimer, à partir de poudres brutes d'excipients et de principe actifs.

- Les cellules des niveaux supérieurs : Zone (Area), Site et Enterprise (Enterprise) décrivent explicitement les niveaux supérieurs à l'unité de procédé : la zone de production, le site industriel, et l'entreprise.

Afin d'exercer un contrôle sur les différents niveaux décrits ci-dessus, les normes ISA-S88 et ISA-S95 proposent différents systèmes et logiciels. Ceux-ci seront explorés dans la partie 2.1 traitant des différentes sources de données.

1.3. Réguler les systèmes informatisés et l'utilisation de données

Dans le cadre de la régulation de l'industrie des produits de santé, la transition de la gestion des données historiquement par papier, vers l'utilisation de données électroniques est encadré par la réglementation. L'objectif de la démarche est d'assurer le même niveau d'assurance vis-à-vis de la qualité des médicaments et donc la sécurité des patients.

1.3.1. Gestion du risque

La gestion du risque est un des éléments clés d'une démarche qualité. C'est une approche proactive visant à réduire les risques d'évènements indésirables durant tout le cycle de vie d'un produit ou d'un système.

1.3.1.1. Principes de gestion du risque

Les autorités de régulations du médicament, apparues à la suite de tragédies de santé publique, ont les principes de gestion du risque dans leur code génétique, puisque le risque lié aux médicaments est à l'origine de leur création.
La démarche historique de gestion des tragédies par les autorités était réactive. En l'absence de règle appropriées, un drame arrivait, puis les autorités mettaient en place des règles pour prévenir de nouvelles occurrences. Ce schéma est à l'origine de la création de la FDA en 1906, de l'obligation de fournir des données de sécurité avant la mise sur le marché en 1938, ou encore de la création des GMP en 1941. L'évolution vers les techniques de gestion préemptive du risque sont issues du principe de précaution, utilisé dans la gestion du risque environnemental.

Ce modèle est utile dans les situations où la preuve scientifique d'un risque n'est pas établie. L'identification précoce des sources potentielles de risque est la première étape de la gestion de risque proactive que l'on connait aujourd'hui.
Dans le domaine pharmaceutique, l'approche de gestion de risque est clarifiée par la FDA en 2002, grâce à l'initiative *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based approach (13)*, qui a pour objectif de moderniser la régulation des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire. Les principes guidant cette initiative sont les suivants :

- Encourager l'adoption précoce des avancées technologiques par l'industrie pharmaceutique
- Faciliter l'adoption par l'industrie des principes modernes de gestion de la qualité tels que l'implémentation d'approches « système qualité », sur toutes les facettes de la production et de l'assurance qualité
- Encourager l'implémentation de stratégies basées sur le risque qui mettent l'accent sur les parties critiques, tant pour les industriels que pour la FDA.
- S'assurer que les revues réglementaires, les règles de compliance et d'inspection sont basées sur l'état de l'art de la science pharmaceutique
- Améliorer la fiabilité et la coordination des programmes réglementaires de la FDA sur la qualité des médicaments, en intégrant des approches qualité systèmes poussées dans les règles internes de la FDA et dans celles relatives aux activités d'inspection et de contrôle.

La FDA marque ainsi sa volonté d'orienter la régulation vers une approche basée sur le risque, et les autres pays régulateurs ainsi que les organismes normatifs ne tardent pas à suivre.

En 2005, parait *l'ICH Q9 Gestion du risque Qualité(14),* qui formalise les principes de validation basés sur la gestion du risque. Suite à la parution de ce guide, les Bonnes Pratiques de Fabrication des Etats Unis, du Japon et de l'Europe sont mises à jour afin de faire évoluer la validation vers une approche basée sur le risque. Ce changement a deux objectifs, améliorer la maitrise que les industriels ont sur leurs opérations, et tendre vers approche systémique des activités de validation, avec un suivi des risques tout au long des activités ayant un impact sur le produit.

En effet, la validation demande un effort important, et peut être considéré comme perpétuelle, puisque toute action, partie de système, variation mineure, peut être considérée comme validable.

Historiquement, la validation entendait mettre en œuvre trois sets de validation consécutifs, une approche lourde et chronophage au vu du nombre de systèmes et procédés à valider. Au milieu des années 2000, l'ICH Q9 introduit deux principes fondateurs dans la gestion de la qualité par le risque :
« L'évaluation du risque dans la qualité devrait être basé sur les connaissance scientifiques, et être lié *in fine* à la protection du patient. »
« L'intensité des efforts, le caractère officiel et la documentation du processus de gestion des risques liés à la qualité devraient être fonction du niveau de risque. »(15)
Ces principes de gestion du risque amènent à une stratégie basée sur l'état de l'art de la science, le risque pour le patient, et l'évaluation du niveau de risque.
Le risque, ainsi considéré comme élément central de la stratégie de validation, est pris en compte dès les premières étapes de la vie d'un système, et il permet de rationaliser les exigences de validation, et ciblant les efforts sur les parties des systèmes jugées critiques, par le prisme du risque patient. Ainsi, ces principes amènent à la problématique d'évaluation de la criticité des risques.

1.3.1.2. Méthodologie AMDEC

Des outils d'évaluation de risque ont été mis en place afin de faciliter ce processus. L'ICH Q9 propose neuf outils d'analyse de risque pouvant être utilisé dans le cadre de la gestion de risque en environnement pharmaceutique.
Dans le cadre de validation de locaux ou de procédés, ou encore de qualification d'équipement, l'outil le plus utilisé est l'AMDEC, ou Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité. Cet outil, issu d'un guide militaire américain datant de 1949 intitulé *Procedures for Performing a Failure Mode, Effects and Criticality Analysis(16),* décrit la méthodologie d'analyse fonctionnelle de risque FMECA, ou AMDEC en français.
Cette méthodologie permet d'analyser les risques liés à un système en divisant celui-ci en parties ou en phases, selon qu'il s'agisse d'un équipement, ou d'un processus. Cette hiérarchie permet non seulement de s'assurer qu'aucun élément

n'est ignoré, mais également de faciliter l'analyse fonctionnelle, basée sur le rôle de chaque élément ou phase. Ce type d'analyse est déterminant dans l'évaluation du risque, puisqu'elle permet de traiter de manière exhaustive des éléments pouvant avoir de nombreux modes de défaillance.
L'AMDEC fait appel à la combinaison de trois facteurs pour définir le niveau de risque : sa fréquence, sa criticité, et sa détectabilité. Afin d'évaluer le niveau du risque, cette méthodologie utilise un « score » ou indice, pour chacun des facteurs. Ainsi, le risque selon l'outil AMDEC est énoncé :

Risque = indice(Fréquence) x indice(Gravité) x indice(Détectabilité)

Afin de déterminer l'indice lié à chacun des trois facteurs, la méthode AMDEC utilise des échelles de cotation à 5 ou 10 niveaux, et celles-ci s'appliquent aux trois facteurs. Dans le cadre de systèmes appliqués à la production de médicaments, la gravité exprime le risque de la défaillance pour le patient, la fréquence exprime le pourcentage de lots de produit, ou de patients impactés, et la détectabilité exprime le pourcentage de détection de la défaillance.

1.3.2. Validation des systèmes informatisés

1.3.2.1. Concepts de Validation

Les bonnes pratiques de fabrication sont basées sur le principe que la fabrication des médicaments doit minimiser le risque d'impacter négativement leur qualité. Le concept de validation apparait pour la première fois en 1978 dans les GMP américaines (17), suite à des problèmes relatifs à la qualité des médicaments mis sur le marché. Ce n'est qu'un an plus tard, en 1979 que la validation devient une exigence réglementaire aux USA. La FDA propose alors de faire évoluer les contrôles nécessaires à la libération. Alors que le contrôle qualité du produit fini était jusque-là l'étape clé de la libération des médicaments, il devient alors nécessaire de valider toutes les activités et systèmes utilisés pour la production. La validation, tel que décrite par la FDA vise à attester que les caractéristiques étudiées sont conformes à l'attendu :

"Validation means confirmation by examination and provision of objective evidence that the particular requirements for a specific intended use can be consistently fulfilled." (18)

Le but de cette exigence est fidèle à la ligne de conduite des autorités : prouver la fiabilité et la reproductibilité des opérations de production, pour atteindre et de maintenir le niveau de qualité requis. Ainsi, en contrôlant les activités et systèmes utilisés pour la fabrication, les autorités s'assurent que chaque étape se déroule comme attendu.

Depuis les prémices de la validation dans les années 1980, les pratiques ont fortement évolué, avec une augmentation significative du niveau d'exigence, tant vis-à-vis du niveau de validation requis, que pour le périmètre des systèmes inclus dans le processus de validation. Cette évolution a été graduelle, car le niveau de connaissance a augmenté progressivement, mais également pour permettre aux industriels de ne pas être incapacités par une réglementation trop importante, trop vite, en leur laissant le temps de faire évoluer leur pratiques et exigences internes.

La validation est aujourd'hui un des piliers de l'assurance qualité et de la gestion du risque, puisqu'elle fait partie intégrante des référentiels réglementaire s'appliquant à l'industrie pharmaceutique. Les mentions aux obligations de validation dans les référentiels sont décrites dans le Tableau 1 Mentions réglementaires aux obligations de validation.

Référentiel	Section	Contenu	Date
FDA's Code for Federal Regulations (CFR)	21CFR part 211.68a	Equipment […] shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.	Publié le 20 janvier 1995, révisé le 1er Avril 2018
European Commission directive 2003/94/EC	Article 8.3	Premises and equipment to be used for manufacturing operations, which are critical to the quality of the products, shall be subjected to appropriate qualification and validation.	8 octobre 2003

Tableau 1 Mentions réglementaires aux obligations de validation

Bien que les exigences soient formulées différemment dans chaque texte, grâce au travail d'harmonisation du PIC, les autorités des pays de référence en termes

d'inspection s'accordent aujourd'hui sur le cadre et les attentes en termes de validation.

1.3.2.2. Historique de la validation des systèmes informatisés

La validation informatisée découle des principes de validation, dès 1979, puisque les systèmes informatisés faisant partie des systèmes utilisés pour la production de médicaments, ils doivent être validés. Cependant, ce n'est qu'en 1983 que le guide aux inspecteurs de la FDA parait : *Guide to inspection of computerized systems in drug processing*.(19) Ce guide est publié dans un contexte d'utilisation croissante d'ordinateurs et d'automates dans l'industrie pharmaceutique. Les exigences se concentrent alors sur la description du système et de ses fonctions, tant au niveau matériel (hardware) que logiciel (software), ainsi que sur les tests nécessaires à assurer que le système fonctionne comme attendu.
Les régulations relatives à la validation des SI a évolué avec la technologie, afin d'encadrer ces nouveaux systèmes et leurs usages :

En 1986, la Pharmaceutical Manufacturer Association (PMA) publie un article (20) décrivant l'approche de la validation des SI. Cet article met en place les fondations du concept de cycle de vie d'un logiciel, dans la gestion du risque relatif à l'utilisation de SI.

En 1991, le groupe de travail GAMP est créé au Royaume-Uni, tandis que le PIC publie l'annexe 5 définissant les exigences sur les SI en termes d'inspection. Celle-ci sera plus tard renommée annexe 11, avant d'être intégrée aux GMP Européennes, un an plus tard.

En 1992, la FDA américaine (21) publient le guide GMP Documentation Requirements for Automated Systems en trois parties décrivant les exigences documentaires relatives à la validation des systèmes automatisés. Ce document met en avant les concepts de cycle de vie, de preuve documentée, de la formation du personnel, et de la maitrise des changements. 1992 est également l'année de la création de l'annexe 11 des BPF française relative aux systèmes informatisés, sur le modèle de l'annexe 11 des GMP Européennes.

En 1994, le forum GAMP produit le premier guide Good Automated Manufacturing Practices GAMP, qui marquera l'industrie par la qualité de son contenu, et participera à faire de cet organisme une référence encore aujourd'hui.

En 1997, la FDA publie le 21 CFR part 11, qui décrit les exigences relatives aux données informatisées et aux signatures électroniques. Ce texte se révèlera difficile à appliquer, puisque qu'aujourd'hui, vingt ans plus tard, la plupart des systèmes informatisés en production ne sont toujours pas en conformité avec ses exigences.

En 2002, la FDA publie le guide General Principles of Software Validation, qui détaille les concepts et bonnes pratiques de validation des SI.

En 2004, le PIC/S publie *Good practices for computerized systems in regulated "gxp" environments*, avec l'objectif d'harmoniser les exigences des inspecteurs des différents pays face aux SI, et de faire face à l'évolution rapide de ces derniers. Le texte réglementaire de référence utilisé dans ce guide est l'annexe 11 des GMP Européennes.

En 2011, les GMP Européennes mettent à jour l'annexe 11, suite au travail du PICS, afin de prendre en compte l'évolution des pratiques de gestion informatisée de la documentation qualité. Cette version est celle en vigueur aujourd'hui.

En 2019, les référentiels de validation des SI applicables en France, tant réglementaires que normatifs sont décrits dans le Tableau 2 Référentiels réglementaires et normatifs de validation de systèmes informatisés

Type	Autorité émettrice	Référentiel	Dernière Révision
Texte Réglementaire	FDA	21 CFR part 110 Current good manufacturing practice in manufacturing, packing, or holding human food	1er Avril 2018
Texte Réglementaire	FDA	21 CFR part 11 Electronic Records, Electronic Signatures	1er Avril 2018

Texte Réglementaire	ANSM	BPF Annexe 11	3 Août 2017
Texte Réglementaire	Commission Européenne	GMP Annex 11	12 Janvier 2011
Guide des Autorités	FDA	General Principles of Software Validation	11 Janvier 2002
Standard normatif	ISPE	GAMP 5 : Une approche de la conformité des systèmes informatisés BPx basée sur les risques.	Février 2008
Standard normatif	PIC/S	Guide sur les Bonnes Pratiques pour les Systèmes Informatisés en environnement régulé BPx (PI 011-3)	25 Septembre 2007

Tableau 2 Référentiels réglementaires et normatifs de validation de systèmes informatisés

1.3.2.3.Evaluation GAMP

Les exigences de validation des systèmes informatisées ne sont pas universelles, mais varient selon le degré de criticité du système étudié. La catégorisation des SI selon GAMP 5 est l'approche la plus communément acceptée. Elle décrit 4 niveaux de risque selon lesquels classer les systèmes, en fonction de leur degré de personnalisation, tel que décrit dans la Figure 3(22).

Le système de catégorie 5 présente plus de risques que les systèmes de catégories inférieures, car il est créé spécifiquement par ou pour le client. Sa conception est donc moins sûre comparé à un système développé par une entreprise spécialisée, ayant des ressources de développement dédiées, et un département d'assurance qualité spécialisé en validation de logiciel.

Dans le cadre de la validation, la responsabilité de documenter précisément toutes les étapes de conception, spécification, test et entretien, appartient à l'entreprise l'utilisatrice du système. Pour un logiciel de niveau 5, l'industriel pharmaceutique prend toute ces activités à sa charge. Pour un logiciel de niveau 1 ou 3 en revanche, l'entreprise commerciale ayant développé le logiciel prend à sa charge ces activités, et l'industriel peut s'appuyer sur la documentation du fournisseur pour ne pas réaliser toutes les étapes de validation.

Category	GAMP 4	GAMP 5
1	Operating system	**Infrastructure software** (OS, middleware, DB managers, etc.)
2	Firmware	No longer used – Firmware is no longer functionally distinguishable
3	Standard software	**Non-configured software** – Includes default configurable SW
4	Configurable software packages	**Configured software** – configured to satisfy business process
5	Custom software	Custom Software

Figure 3 Catégories de systèmes informatisés GAMP 5 (22)

Cette catégorisation s'applique aux systèmes soumis aux exigences de validation SI, tel que décrit dans le 21 CFR américain :

21CFR 820.70 (i) : « Lorsque des ordinateurs ou les systèmes de données automatisés sont utilisés dans une étape de production ou du système qualité, le système informatique doit être validé pour l'utilisation qui en sera faite selon un protocole établi. Tous les changements devront être revalidés avant approbation et utilisation. Ces activités de validation et les résultats obtenus doivent être documentés. »

La catégorisation GAMP est donc une étape préliminaire aux activités de validation puisque les activités requises dépendront de celle-ci, elle fait parties des activités à réaliser pour rédiger le plan de validation.

1.3.2.4.Plan de validation

La validation d'un logiciel est un projet complexe et nécessite de structurer les différentes étapes, tant pour la traçabilité de celle-ci, que pour s'assurer de ne pas oublier un livrable. Le plan de validation est une exigence réglementaire, et doit synthétiser le projet dans son intégralité.

L'annexe 15 des GMP Européennes (24) détaille son contenu :

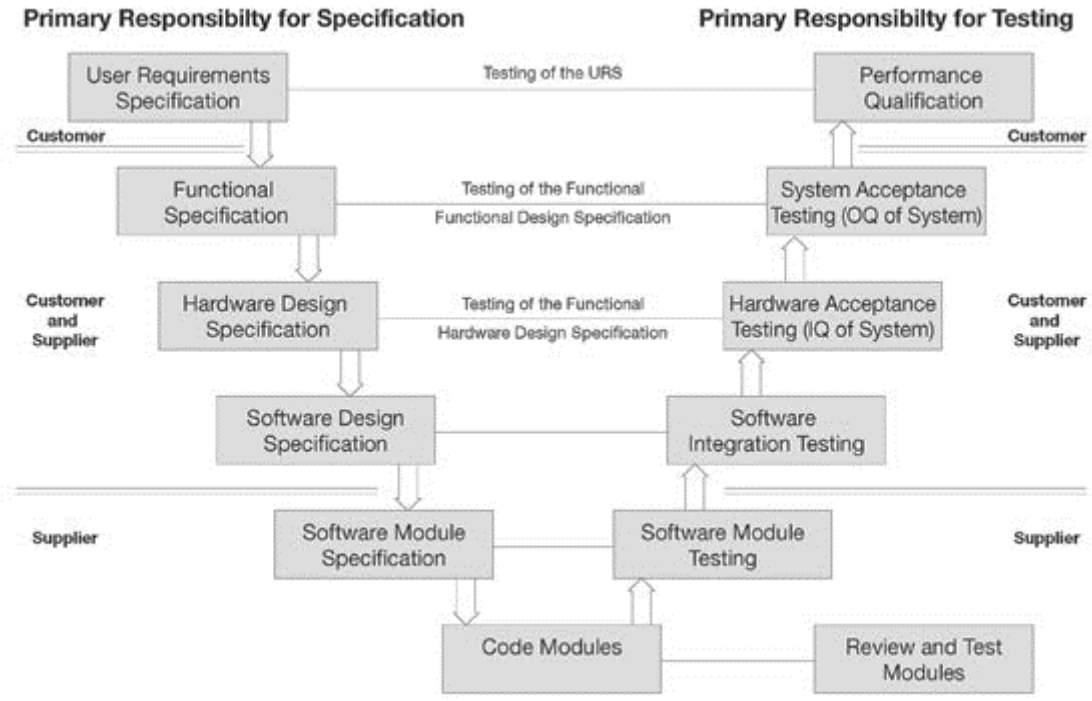
- Références aux procédures de validation applicables
- Rôles et responsabilités des acteurs de la validation et formations requises

- Evaluation du risque et mitigations
- Gestion du changement et des déviations
- La gestion documentaire et les références aux documents existants
- La stratégie de validation et de revalidation si nécessaire
- Les livrables
- Les critères d'acceptation

Les livrables peuvent être de plusieurs types, il s'agit des actions à réaliser pour conclure une phase, mais également des documents, protocoles et rapports signés, marquant l'approbation (critère d'acceptation) des personnes responsables.
L'exécution des actions de validation tel que décrit dans le plan de validation, est le plus souvent réalisée selon le modèle en V, la méthodologie issue de GAMP 5, qui propose une approche en conformité avec les réglementations.

1.3.2.5. Modèle en V et gestion agile

Ce concept est issu du développement logiciel, où il apparait à la fin des années 1980. Il permet d'améliorer la robustesse et l'efficacité du développement, en mettant en lien chaque phase du cycle de développement du logiciel avec les phases du cycle de tests qui leur correspondent. Il est nécessaire dans le contexte de systèmes dont la complexité nécessite un développement long et impliquant plusieurs acteurs et domaines de compétence. Ce modèle met donc l'accent sur l'importance de structurer pour gérer la complexité, et est encore aujourd'hui l'état de l'art de la validation de systèmes informatisés, dans la dernière version de la guidance GAMP 5.
Le modèle en V de la validation de SI , Figure 4 (23), garantit l'intégrité d'un SI en se basant sur un système de preuves associées à des exigences. Il décrit les différentes activités de test comme étant chacune liées à leur niveau de spécification lors de la phase de design.



Source: Figure 4.3, GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, © Copyright ISPE 2008. All rights reserved. www.ISPE.org.

Figure 4 Modèle en V de validation de système informatisé

Ces étapes correspondent aux livrables dans le contexte d'une validation de SI.

La partie de gauche de la Figure 4 correspond aux étapes de design et de spécification, avec les Spécifications de l'Utilisateur (URS), les Spécifications Fonctionnelles (FRS), et les Spécifications de Design (DS). Chaque niveau horizontal correspond à un niveau de profondeur, de détail, dans la description du système.

Cette hiérarchie permet de décrire le système, de l'expression de son besoin aux spécifications techniques détaillées. Une traçabilité de chaque point est ainsi possible, sans complexifier le processus. Le besoin utilisateur décrit dans l'URS est traduit en spécification générale, puis en spécification matérielle, logicielle et modulaire en décrivant tous les éléments utilisés pour répondre à la spécification. Un besoin exprimé en langage courant dans l'URS sera décrit en langage technique dans le FRS, pour enfin être encadré par les restrictions du DS. Afin d'illustrer ce concept, l'exemple d'un logiciel ayant besoin de répondre à une exigence issue du 21 CFR part 11 sera utilisé. Le 21 CFR part 11 est la partie des réglementations américaines concernant les enregistrements et signatures électroniques. Il sera utilisé le point suivant :

11.10(d) Controls for Closed Systems: « Limiting system access to authorized individuals." (25)

Ce point décrit l'exigence de contrôler les accès au logiciel aux seules personnes autorisées. A titre d'exemple, ce besoin ne sera traduit en *Design Specification* que pour la partie 1.1.1 dans le Tableau 3.

Document	Description	Référence
User Requirement Specifications (URS)	Limiter l'accès au système aux seuls utilisateurs autorisés	1.1 Contrôle d'accès
Functional Requirement Specifications (FRS)	Permettre l'utilisation d'un système de restriction d'accès par compte et mot de passe en accord avec les règles PI 011-2 du PIC/S 2018 relatives à la gestion des mots de passe en environnement GMP	1.1.1 Comptes utilisateurs
	Permettre l'utilisation de comptes de différents niveaux, (administrateur, superviseur, opérateur)	1.1.2 Niveaux de compte
	Empêcher l'accès au système aux utilisateurs non enregistrés	1.1.3 Restriction d'accès
	Limiter la création et l'édition de comptes au seul niveau administrateur	1.1.4 Gestion des comptes
	Chaque niveau de compte n'a accès qu'aux fonctions qui lui sont autorisées (accès restreint)	1.1.5 Ségrégation des devoirs
Specifications de Design (DS)	Le nom de compte doit posséder à minima 6 caractères alphanumériques	1.1.1.1 Longueur de nom de compte
	Le mot de passe doit posséder à minima 6 caractères	1.1.1.2 Longueur de mot de passe
	Le mot de passe doit posséder à minima une majuscule, une minuscule et un chiffre	1.1.1.3 caractères de mot de passe
	Le mot de passe doit expirer après 120 jours	1.1.1.4 Délai d'expiration de mot de passe
	La session utilisateur doit expirer après 15 min d'inactivité	1.1.1.5 Temps d'expiration de session
	Lors du changement de mot de passe, l'utilisateur ne peux pas choisir le mot de passe précédent, ou un mot de passe d'une	1.1.1.5 complexité de mot de passe

	complexité trop faible (suites numériques, répétitions de caractères >3, azerty, qwerty).	

Tableau 3 Exemple de niveaux de définition d'un besoin en validation de SI

Chaque exigence relative au SI est décrite par différents niveaux successif de spécification. Le modèle de validation en V fait correspondre un test à chaque spécification. Tel que mentionné ci-dessus, les tests sont également hiérarchisés par niveau, et correspondent chacun à un niveau de spécification.
Grâce au processus de validation de logiciel en V, il existe une traçabilité, du besoin utilisateur aux fonctions logicielles spécifiques qui permettent d'y répondre. Cette traçabilité est étayée par les tests présent à chaque niveau, qui documentent la conformité du système vis à vis des besoins. Ainsi, une validation conforme présente un niveau de preuve satisfaisant quant au bon fonctionnement du système.

Le développement de logiciel, dans les environnements non réglementés, est désormais majoritairement réalisé sous le format Agile, qui peut être défini par une série de cycles de développement brefs, ou sprints.
Ce modèle, représenté dans la Figure , repose sur des équipes pluridisciplinaires, impliquant le client ou utilisateur, le développeur, et le qualiticien. L'aspect complémentaire de cette équipe permet d'être réactif, et de concevoir un produit au plus près des besoins du client, en développant et testant chaque fonction ou module rapidement après sa création.

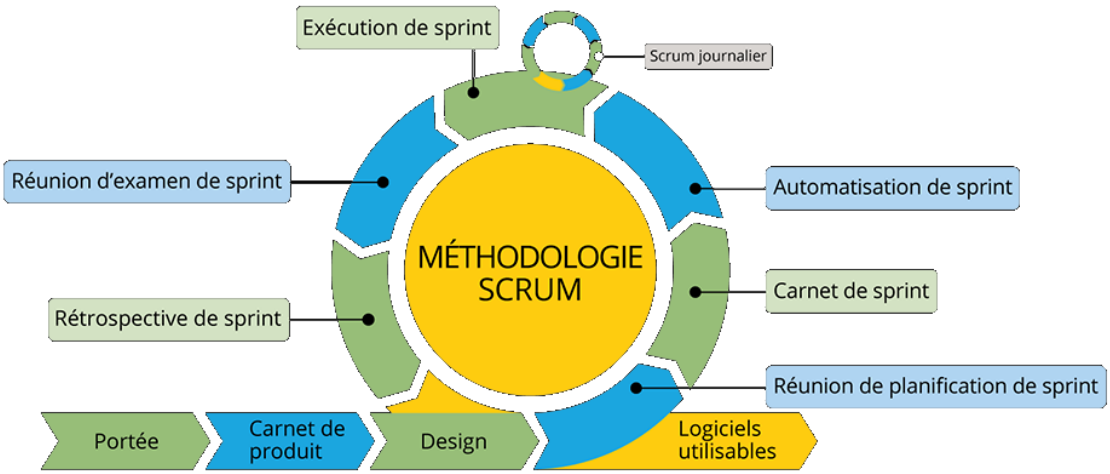


Figure Méthodologie SCRUM(26)

Cette approche semble donc peu compatible avec les exigences GMP relatives aux phases de validation informatisée : planification, conception, développement et test, puis rapport de validation. Les autorités ne spécifient pas d'incompatibilité entre les réglementations et l'approche Agile, et les résistances quant à l'implémentation de cette méthode sont plutôt issues des approbateurs au sein des entreprises.
Biophorum, conscient de l'appréhension vis-à-vis de cette approche, a édité un guide de recommandation, en 2017, intitulé *Guidance on the use of agile in a GxP environment(27)*, qui vise à faciliter l'utilisation de la méthode Agile par les industriels. Pour ce faire, il propose une intégration localisée des principes Agile dans la méthode de validation en V, notamment dans les phases de conception, de développement et de test, tout en gardant intact les phases de planification et de rapport final.
Biophorum note l'importance de distinguer la phase d'implémentation, de la phase de routine du projet. Lors de l'implémentation, le premier livrable doit comprendre assez de fonctionnalités pour être utilisable. Plusieurs cycles de développement peuvent donc être nécessaire pour compléter cette phase. Lors des phases de routines, chaque cycle est dédié à une fonction ou groupe de fonction, et peut donc être complété plus rapidement.

Afin de garantir la qualité du logiciel développé, il convient de mettre en place un niveau de contrôle équivalent à celui apporté par le modèle de développement en V, et Biophorum propose pour cela d'encadrer la phase d'implémentation par une documentation de type validation, avec protocole tests et rapports, comprenant les phases classiques d'expression du besoin, de plan de validation, de définition, puis de conception, de test et enfin de rapport. C'est lors des phases de conception et de test que le modèle de cycles ou scrums peut être utilisé, en développant et testant les fonctions de manière séquentielle plutôt qu'holistique. Ce n'est qu'à la dernière itération de cycle que le fonctionnement du logiciel est assuré.

Pour les phases ultérieures, ou de routine, les activités ne sont plus tracées par une validation mais par le processus de contrôle du changement. Ce processus permet d'encadrer les itérations du cycle Agile, en respectant les exigences GMP, tout en conservant la flexibilité de réaliser des implémentations de fonctions successives, plutôt que d'un seul tenant.

Ainsi, le changement attendu est décrit, les impacts potentiels sont évalués, et les activités sont listées. Une fois les activités réalisées et documentées, les changements peuvent être déployés sur le système, et le contrôle du changement peut être clôturé.

La validation informatisée en environnement pharmaceutique est amenée à évoluer, et les autorités réglementaires ne tendent pas à limiter l'adoption du modèle Agile. Ce dernier a fait ses preuves dans l'industrie informatique non réglementée, et son utilisation semble possible, en utilisant les outils de gestion de la qualité déjà existant. La réussite d'une telle entreprise repose donc sur l'implication de l'assurance qualité dès l'élaboration de la démarche.

1.3.3. Intégrité des données

L'intégrité des données n'est pas un sujet qui est apparu avec les logiciels informatisés. Des textes réglementaires mentionnaient déjà la traçabilité des informations dès la fin des années 1980. En 1984, le scandale des génériques a explosé aux USA. Un changement de réglementation simplifie alors le processus de mise sur le marché d'un médicament similaire à un autre déjà sur le marché. Afin d'atteindre le marché le plus rapidement possible, et ainsi capturer des parts de marché, bon nombre d'entreprises ont soumis des dossiers réglementaires falsifiés. Cette affaire s'est conclue par la condamnation de 8 entreprises, 27 employés, et 5 membres de la FDA en 1992(28). Les autorités réagissent rapidement, puisque en 1991, est publié le texte *CPG Sec. 120.100 Fraud, Untrue Statements of Material Facts, Bribery, and Illegal Gratuities* (29), qui souligne l'importance de la fiabilité des données, et s'engage à mettre un en place un plan d'action pour empêcher la reproduction de ce type d'évènement.
La législation relative à l'utilisation de systèmes électroniques pour enregistrer des informations réglementées n'apparait qu'en mars 1997 (25), avec la première version du 21 CFR part 11 *Electronic Records and Electronic Signatures*. Ce texte met en place le cadre de la gestion des données et signatures électroniques, et admet la recevabilité des documents et signatures électroniques sous certaines conditions. Dans les années qui suivent, et lors de plusieurs congrès réunissant les autorités et les membres de l'industrie, ce texte est remis en cause. En 2003, la

FDA publie le guide *Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures — Scope and Application*, afin de clarifier le texte de 1997, et de restreinte son domaine d'application. Ce dernier est considéré alors comme restrictif vis-à-vis de l'utilisation des données électroniques, comme un vecteur de coûts de mise en compliance beaucoup trop important, et enfin comme un frein au développement technologique et à l'innovation. Malgré d'importants efforts de la part des industriels et des sociétés de conseil, personne n'est capable d'être intégralement compliant avec le 21CFR Part 11.

Le guide d'interprétation de 2003 de la FDA montre l'engagement des autorités dans une démarche bienveillante en assurant que l'interprétation du 21CFR part 11 sera limité dans son exercice à un spectre de systèmes plus restreint. Les règles relatives à la validation des systèmes, aux audits trails et à l'archivage des données seront cependant appliquées rigoureusement aux systèmes concernés.

Le paysage réglementaire actuel vis-à-vis de l'intégrité des données est vaste, puisque les textes de référence intègrent tous désormais les concepts liés à ce sujet. Les différences entre les textes issus de la FDA et des agences européennes ne sont que mineures au niveau de leur contenu, mais sont plus marqué du point de vue de leur organisation. Là où la FDA compile toutes les exigences relatives aux données et signatures électroniques en un texte, l'EMA, et l'ANSM les séparent en différents chapitres. Les organismes normatifs ont eux aussi abordés ces thèmes, dans des guides d'aide à l'interprétation. Bien que ceux-ci ne fassent pas force de loi dans le cadre des inspections par les autorités, leur application est cependant recommandée, dans la mesure où ils sont considérés comme issus du consensus de la communauté d'experts. Le Tableau 4 compile les textes références en matière d'intégrité des données.

Organisme	Type de texte	Titre	Date de révision
ANSM	Réglementaire	BPF annexe 11	Mai 2013
ANSM	Réglementaire	BPF chapitres 4,5,6	Avril 2017
EMA	Réglementaire	Annexe 11	Janvier 2011
EMA	Réglementaire	GMP chapitres 4,5,6	Mars 2015
EMA	Guide d'interprétation	Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers	Août 2016

FDA	Réglementaire	21 CFR part 11	1er Avril 2018
FDA	Guide d'interprétation	Data Integrity and Compliance with Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry	Décembre 2018
PIC/S	Guide d'interprétation	Good Practices for Data Management and Integrity in regulated GMP/GDP environment	Août 2016
OMS	Guide d'interprétation	Annex 5: guidance on good data and record management practices	Septembre 2015

Tableau 4 Textes réglementaires et normatifs sur l'intégrité des données

Les contraintes relatives aux données sont souvent mises en avant par l'acronyme anglais **ALCOA**, et plus récemment ALCOA**+**. Derrière ces 5 lettres se trouvent les 5 attributs d'une donnée intègre, tandis que le signe « plus » ajoute 4 caractéristiques supplémentaires :

Attributable (attribuable)

Legible (compréhensible)

Contemporaneous (contemporain)

Original (originale)

Accurate (juste)

+ Complete (complet), Consistent (reproductible), Enduring (permanent), Available (accessible).

Les principes ALCOA+ sont mis en avant par l'OMS, le PIC/S et la FDA dans leurs guides d'interprétation, car ils permettent une compréhension et une mémorisation plus facile des exigences relatives à l'intégrité des données, issues du 21 CFR part 11. Les inspecteurs de la FDA, cependant, utilisent bien ce dernier comme texte de référence, lors des inspections réalisés sur les sites de production. Ci-après, une explication brève des principes ALCOA+ relatifs à l'intégrité des données :

- Une donnée **attribuable** doit permettre d'identifier clairement la personne physique qui l'a générée ou modifiée. Afin de satisfaire à cette exigence, la signature électronique avec identifiant et mot de passe, la signature manuscrite, ou la technologie d'audit trail peuvent être utilisées.

- Une donnée **compréhensible** est lisible et compréhensible dans son contexte. Cela s'applique autant à du texte ou une signature manuscrite, qu'à une donnée issue d'une base de données. Dans ce dernier cas, cette exigence amènera à l'utilisation de métadonnées. Ce sont des données qui décrivent ou précisent d'autres données. Ce sont le cas de la date, le lieu d'enregistrement, la personne responsable de l'enregistrement, ou la machine utilisée. Pour les données manuscrites, il s'agit d'avoir une écriture aussi compréhensible que possible.

- Une donnée **contemporaine** a été créée au moment où l'action enregistrée s'est produite. Pour une donnée manuscrite par exemple, un cahier de route doit être rempli de manière chronologique. Pour une donnée informatique, il est obligatoire d'horodater l'enregistrement de manière non falsifiable. Pour ce faire, les systèmes informatisés doivent assurer une synchronisation de leurs horloges entre eux, via un contrôle humain régulier, ou la connexion à un serveur de temps centralisé.

- Une donnée **originale** n'a pas été modifiée depuis le moment de son enregistrement. Cela signifie également qu'il ne s'agit pas d'une copie mais bien de la donnée initiale. Dans le cas de sauvegardes ou archives informatiques, la copie est acceptable selon les termes suivants : La donnée doit être exacte, complète, et protégée de l'altération, d'effacements involontaires, ou de perte Le fichier de sauvegarde doit également contenir la donnée dans son format original ou compatible avec l'original, et avec les métadonnées associées. (30)

- Une donnée **juste** ne comporte pas d'erreurs ou d'éditions non tracées. Elle représente les faits dans leur intégralité, tels qu'ils se sont passés. Sous

cette notion, il y a les concepts de traçabilité et de vérification. Une donnée papier est moins sensible à l'altération qu'une donnée informatisée, dans la mesure où la falsification est techniquement plus difficile. Pour les systèmes informatiques soumis au 21 CFR part 11, la fonction d'audit trail est un standard, et assure la traçabilité des modifications. Dans le cas de données saisies manuellement, une vérification par un tiers compétent est requise avant de considérer la donnée comme conforme.

- Le caractère **complet** d'une donnée implique de conserver toutes les versions intermédiaires issues de modifications ultérieures à sa création. Dans la mesure où la modification de données originales n'est pas permise selon le critère « **original** », les versions intermédiaires peuvent concerner par exemple le cas de tests analytiques répétés.

- Une donnée **reproductible** doit pouvoir être reproduite, dans des conditions opératoires identiques. Cette caractéristique est une résultante d'un processus de création reproductible, et donc des contrôles et procédures qui le garantissent. Les qualifications d'équipement et les validations de systèmes informatisés font partie des clés pour assurer la reproductibilité.

- Une donnée **permanente** doit pouvoir être conservée et exploitable pour une durée minimale correspondant aux exigences des autorités, soit 6 ans après la date d'expiration des produits, pour les données GMP.

- Une donnée **accessible** doit pouvoir être présentée dans son format orignal pendant sa durée de conservation, à des fins d'audit, de revue ou d'inspection.

Les principes d'intégrité des données sont désormais une pierre angulaire des réglementations des systèmes informatisés en environnement pharmaceutique, et les textes qui leurs sont applicables peuvent paraitre complexes. Cependant, du fait des difficultés rencontrées par les industriels à partir de 1997, et de la première parution du 21CFR part 11, un grand spectre de services se sont développés, sous

la forme de cabinets de conseil, et de documents d'interprétation, afin d'aider à l'application des principes d'intégrité des données. De ce fait, les attentes des autorités sont en croissances, tel que représentées dans les formulaires 483-FD, (lettres d'avertissement) émis par la FDA : entre 2014 et 2016, 24% des remarques faites aux laboratoires inspectés sont liées à *Data Integrity* (31).

Pour conclure cette partie, la transition de l'industrie vers un nombre croissant de systèmes informatisés n'est pas faite au dépend de la qualité des produits ou en mettant en danger les patients. Malgré les évènements tragiques survenus dans les années 1970, l'approche réglementaire basée sur le risque assure une appréhension mesurée des menaces que la transition digitale pourrait apporter à la qualité des médicaments.

1.4. Un besoin croissant de données

La presse spécialisée de l'industrie pharmaceutique décrit l'ère actuelle comme l'industrie 4.0(32). Ce terme marketing traduit le passage des automates et des ordinateurs isolés, vers l'ère de réseaux de systèmes à la complexité grandissante, qui utiliseront un gros volume de données, et mettront en relation différents logiciels, équipements, afin d'optimiser, prédire, et maitriser la production et la qualité.
Les autorités pharmaceutiques évoluent au plus près des industriels, et mettent en place non seulement des garde fous, mais également exploitent les évolutions technologiques pour mieux maitriser la qualité des produits. Grâce à un volume de données croissant, issues des automatismes et systèmes informatisés, les autorités ont, depuis les années 2010, axé la législation vers l'utilisation de ces données par les industriels pour garantir la reproductibilité des médicaments.

1.4.1. Revue qualité des produits

La revue qualité des produits est un processus documentaire qui a pour but l'amélioration de la stabilité des procédés ainsi que la qualité générale du produit. Elle apporte une vue plus large des données sur le produit, en incluant les tendances, et ainsi facilite la détermination du besoin de revalidation ou

d'amélioration. C'est un processus clé pour vérifier l'uniformité des processus de fabrication existants, la pertinence des spécifications en place, pour mettre en évidence des tendances éventuelles et d'éventuelles améliorations sur le produit et le processus de fabrication.
La revue qualité des produits est apparue dans les GMP européennes en 2006 (33), bien que cette notion fût déjà brièvement présente dès 2003 au 1er chapitre des GMP. La France mettra trois ans à transposer cette notion, puisqu'elle n'apparaitra pas dans les BPF françaises avant 2009.

La version des BPF européennes en vigueur définit les exigences relatives à ce sujet au niveau des dans le paragraphe 1.10 Revue des produits :
« Des revues qualité périodiques ou continues de tous les médicaments autorisés, y compris ceux seulement destinés à l'exportation, doivent être menées régulièrement afin de vérifier la répétabilité des procédés existants, la pertinence des spécifications en cours pour les matières premières et les produits finis, afin de mettre en évidence toute évolution et d'identifier les améliorations à apporter au produit et aux procédés. De telles revues doivent normalement être menées et documentées chaque année et prendre en compte les revues précédentes. ».
S'en suit une liste des 12 points suscitant un besoin de revue périodique. Les plus marquants dans le contexte de digitalisation sont ceux requérants une quantité de donnée importante : « Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des résultats des contrôles des produits finis, et une revue des résultats du programme de suivi de stabilité et de toute dérive de tendance ».

Ce point concernant la revue des *In Process Controls* (IPC), ou contrôles en cours de procédé, suscite de nombreuses inquiétudes de la part des laboratoires, puisqu'une quantité importante de saisie manuelle est requise, en l'absence de système de capture automatisée et validée de ces données. Ce type de système nécessite un effort conséquent pour son implémentation, et bon nombre d'industriels utilise la saisie manuelle pour répondre à cette exigence.
Le 21 CFR part 210 & 211 américains fait lui aussi mention de cette notion, à la sous partie J Records and Reports 211.180 (34) :
« Les données écrites concernées par la réglementation devraient être conservées de telle sorte que les données soient utilisées pour évaluation, au moins

annuellement, afin de déterminer le standard de qualité de chaque spécification sur le produit, ou sa fabrication et les procédures de contrôle. »

Ces exigences de revue périodique ont été reprises dans les référentiels normatifs comme l'ICH Q7 2.50 (35) :
« La revue qualité des produits est généralement attendue à une fréquence annuelle. La fenêtre de revue peut être ajustée de manière appropriée, en fonction des durées de production et de campagne, avec une justification adaptée. Même si aucune production n'a été réalisée, la revue qualité doit être faite. »
Le chapitre ICH Q10 3.2.1 (36) précise également des notions de revue sur le contrôle des procédés : «Les entreprises pharmaceutiques doivent planifier et mettre en place un moyen de surveiller la performance du procédé et la qualité du produit pour s'assurer qu'un état de contrôle soit maintenu. Un système de surveillance efficace apporte l'assurance de la capacité continue du procédé et de ses contrôles à réaliser un produit de qualité suffisante, et à identifier les zones nécessitant une amélioration continue.
Le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit doit inclure un retour sur la qualité du produit de la part de sources internes et externes, ex : réclamations, retours produits, non conformités, rappels de lots, déviations, audits, et remarques d'inspections réglementaires. »

Tous ces référentiels se rejoignent sur la mention d'une nécessité de revue périodique, avec une fréquence d'un an, mais le contenu exact de la revue à effectuer, elle, diffère selon les textes. Il convient de remarquer que les GMP européennes sont les plus exigeantes, avec leurs 12 points de contrôle obligatoire, couvrant la majorité du système qualité d'un site pharmaceutique. De part ces points, l'Europe vise à pousser les fabricants de médicaments à usage humain à intégrer tous leurs systèmes qualité. Cet état ne peut être atteint sans digitalisation des processus qualité.

1.4.2. Vérification continue du procédé

L'approche historique de la validation du procédé remonte à 1987 et se base sur une approche documentaire de la validation. Cette approche était alors définie dans la guideline FDA(37) :
« La validation de procédé établit la preuve documentée, et apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, produira de manière reproductible un produit atteignant ses spécifications, et caractéristiques qualité préétablies. »

Depuis, les concepts de validation en général, et de validation des procédés en particulier ont évolués. En 2004, la FDA ébauche une approche basée sur le risque, et une vision plus globale de la validation dans la guideline « Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century—A Risk-Based Approach ».(13)
La validation de procédé est alors vue comme un enchainement d'activités liées, plutôt qu'une validation réalisée à un instant t, qui garantirait la conformité du procédé dans le temps. Les autorités réglementaires considèrent maintenant que la validation de procédé doit être non seulement une démonstration complète de la compréhension du process et de sa constance, mais également doit intégrer une vérification en continu du procédé. Celle-ci a pour but d'assurer que le procédé reste dans le « design space » qualifié, et que la qualité du produit atteint les spécifications.
Les entreprises doivent également développer des protocoles de validation uniques, adaptés à leurs organisations. Ceux-ci ne sont plus construits afin de se conformer à des règles prédéfinies, mais doivent être créées d'après une approche basée sur le risque qui identifie et gère les risques potentiels dans le procédé de fabrication.

Cette approche a été ensuite renforcée en 2005 par l'ICH Q9 Quality Risk Management, qui formalise les exigences de gestion du risque qualité pour l'industrie pharmaceutique, puis encore en 2011, avec la FDA, qui publie une nouvelle version de la guideline sur la validation de procédé, qui appuie la stratégie de suivi au long de la vie de produit (38). L'Europe également soutient cette évolution avec la guideline draft de 2012, Guideline on Process Validation (39).

Le concept de cycle de la vie du produit est exposé en premier dans la norme ICH Q9 qui décrit ces principes fondamentaux, ainsi que l'amélioration continue de la qualité du produit par le suivi et l'analyse de tendance tout au long du cycle de vie du produit.

Les concepts de cycle de vie du produit, et d'amélioration continue de la qualité du produit sont fondamentaux dans la justification de la vérification continue du procédé, car ils justifient la conformité continue du procédé par des preuves scientifiques, plutôt que par la preuve documentaire, et ce, durant toutes les phases de la vie du produit.

La vie du produit débute avant la mise sur le marché du médicament, en laboratoire de recherche, lors de la création et le développement du procédé de fabrication (phase 1). Il continue en site industriel, par la qualification du procédé de fabrication de routine (phase 2), et se poursuit par la maintenance de ce procédé dans un état de contrôle tout au long de la production de routine (phase 3). Ces 3 phases composent le domaine de vérification continue du procédé, de la conception du produit à la fin de sa production commerciale.

Durant toutes ces phases, l'amélioration continue de la qualité veut que tous les paramètres ayant une influence notable sur le produit et sa qualité, tel que défini par l'analyse de risque initiale, et les évaluations périodiques ultérieures, soit surveillé, et contrôlé :

« La performance peut être surveillée, pour s'assurer qu'il [le procédé] fonctionne comme anticipé, pour délivrer des attributs qualité des produits conformes à ceux prédits par le *design space*.» (14)

Dans le cadre de la phase 3, la norme ICH Q9 décrit également la surveillance des procédés tel que :

« Les industriels doivent utiliser des programmes continus de collecte et d'analyse des produits et des données liées au procédé, pour évaluer l'état de contrôle du procédé ».

Celle-ci reprend également les obligations réglementaires décrites dans les GMP, dans les sections suivantes :

Section	Extrait
211.110(a)	Sampling and testing of in-process materials and drug products, requires that control procedures ". . . be established to monitor the output and to validate the performance of those

	manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product”
211.180(e)	information and data about product quality and manufacturing experience be periodically reviewed to determine whether any changes to the established process are warranted. Ongoing feedback about product quality and process performance is an essential feature of process maintenance.

Ces extraits mettent en évidence l’obligation de suivre le procédé, sa performance, et les caractéristiques qui peuvent entrainer sa variabilité. Une analyse régulière des résultats devrait ainsi être réalisée dans le but de garantir l’absence de dérive des procédés et donc la qualité du produit.

La stratégie de validation continue du procédé (CPV) doit être initiée avec une approche basée sur le risque. Cela signifie qu’une étude préalable doit être engagée pour mettre en évidence les étapes critiques du procédé, ainsi que les points étant soumis le plus à une variabilité. Cette approche peut débuter par une analyse de qualification initiale de la performance du procédé, de manière à réaliser un rapport de stratégie de contrôle du procédé (PCS).

Dans le cas d’un procédé déjà établi en routine, sans ces deux éléments, il est possible de réaliser un rapport de PCS à postériori, basé sur la connaissance actuelle du procédé, afin de débuter le suivi du procédé de routine.

La création d’une stratégie de CPV doit amener à se poser les questions suivantes :

- Quelles données suivre, comment et quand.
- Où et comment analyser les données.
- Comment réagir face aux résultats de l’analyse de donnée.

1.4.3. Process control strategy

La stratégie de contrôle du procédé (PCS) apparaît en Juin 2008 dans la norme ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems *(36),* et décrit « l’ensemble des contrôles prévus, issus de la compréhension actualisée du produit et du procédé, assurant la performance du procédé et la qualité du produit. »

Cette notion est ensuite reprise dans la guideline FDA de 2011 sur la validation des procédés.

Le PCS vise donc à assurer de manière reproductible la performance d'un procédé, pour délivrer un produit ayant les caractéristiques qualité attendues. Via la notion de caractéristique qualité l'ICH décrit non seulement les critères liés à la qualité finale d'un produit, mais également tous les attributs liés au procédé et au produit, représentés Figure 5.

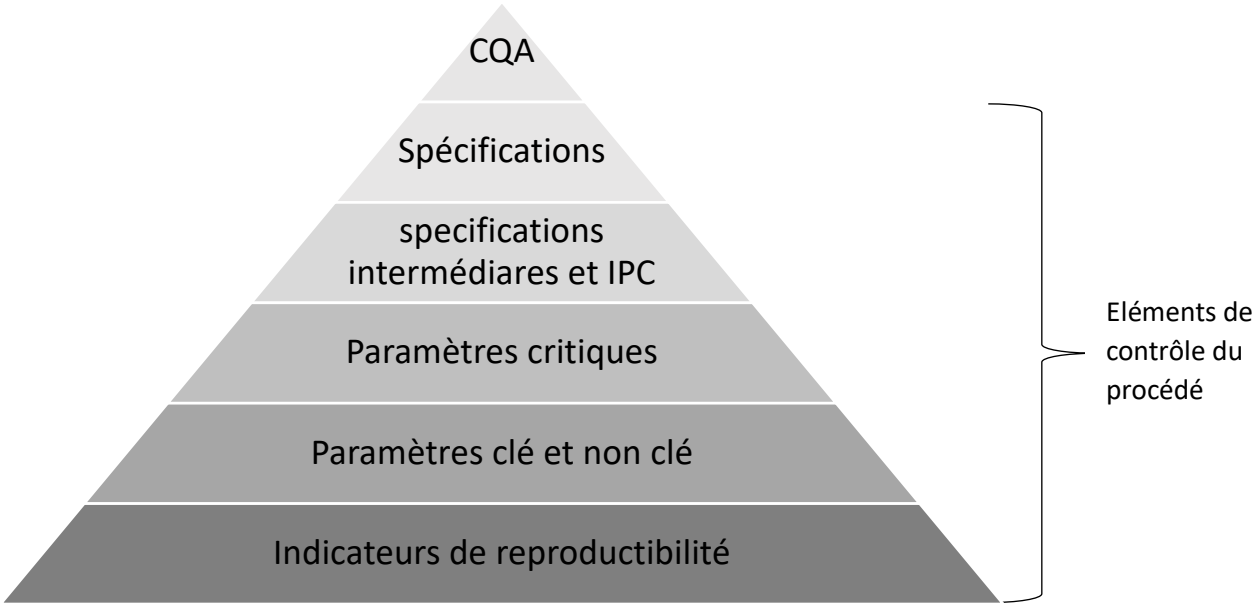


Figure 5 Arrangement hiérarchique des attributs produit et des paramètres procédés

Le PCS s'inscrit dans la volonté des autorités, qui visent à garantir la qualité des produits par un contrôle du celui-ci tout au long de son cycle de vie.
Comme vu précédemment, un procédé peut varier, et pour détecter au plus tôt ces tendances, il est important d'identifier les Attributs Qualités Critiques (CQA) impactés par les variations (sorties), mais également les Paramètres Critiques (entrées) l'ayant causé. Ce lien de cause à effet ne peut être identifiée qu'avec une compréhension et une connaissance forte du procédé. C'est pourquoi le PCS cherche à documenter toutes les caractéristiques de ce dernier.
Le PCS établit et formalise les liens entre les attributs produits et les paramètres du procédé décrit dans la figure ci-dessus. En effet, le concept de *design space* issu de l'ICH Q11 décrit des relations fonctionnelles entre les Attributs Qualité du Produit et les paramètres du procédé. Via le contrôle des sources de variations du procédé, il est possible de limiter la variabilité, et donc de garantir la qualité du produit. Les sources de variations à contrôler lors de l'analyse d'une déviation de la routine sont les suivantes :

- Matières premières et actifs
- Installations et équipements
- Conditions opératoires

- Paramètres du procédé
- Contrôles en cours de procédé
- Spécifications intermédiaires
- Spécifications du produit fini

La création d'un PCS sur un procédé déjà existant peut s'avérer fastidieuse, puisqu'un procédé de production de formes sèches de 20 étapes comporte environ 300 Eléments de Contrôle du Procédé (PCE), relevés manuellement dans le dossier de lot ou automatiquement dans un automate de production. Cependant, grâce à l'établissement d'un PCS, l'identification des sources de variabilité permet d'attaquer à la racine les causes de non-qualité du produit fini.

Le concept de Process Analytical Technology (PAT) et son exploitation, tel que décrit dans l'ICH Q9 représentent l'achèvement d'une stratégie de PCS ayant débuté lors du développement du produit. Le PAT décrit un procédé conçu pour mesurer en temps réel les attributs du procédé, et les contrôles en cours de procédé lors du déroulement de de celui-ci, en l'ajustant dans une boucle d'auto-régulation, pour que le produit conserve ses caractéristiques qualité.
Le PCS et à fortiori le PAT mettent en évidence le besoin de données auquel l'industrie fait face, puisque ces stratégies sont très difficiles à mette en place en se basant sur la saisie manuelle des données. Pour le PCS, il s'agit cependant d'une exigence réglementaire, et même si aucune remarque d'inspection n'a été relevée sur ce point à ce jour, il est sage de prendre en compte les recommandations des autorités, car celles-ci deviennent le plus souvent des exigences.

Afin de mieux comprendre les enjeux relatifs à l'utilisation des données dans le cadre des activités liées à la production de médicaments, la partie suivante traitera des différents logiciels capables de générer des données, avant d'étudier les bénéfices potentiels que l'utilisation de ces données peut apporter.

2. Collecte et utilisation de données réglementées

2.1. Les différentes sources de données

Les différents logiciels utilisateurs et producteurs de données réglementées en production industriel pharmaceutique sont apparus progressivement, au fil des besoins des industriels, mais également de l'évolution des réglementations. La digitalisation étant désormais en plein essor, un besoin de structure est devenu évident. La Figure 6, présente les différents systèmes qui seront traités dans cette partie, ainsi que leur hiérarchie et les flux de données entre eux.

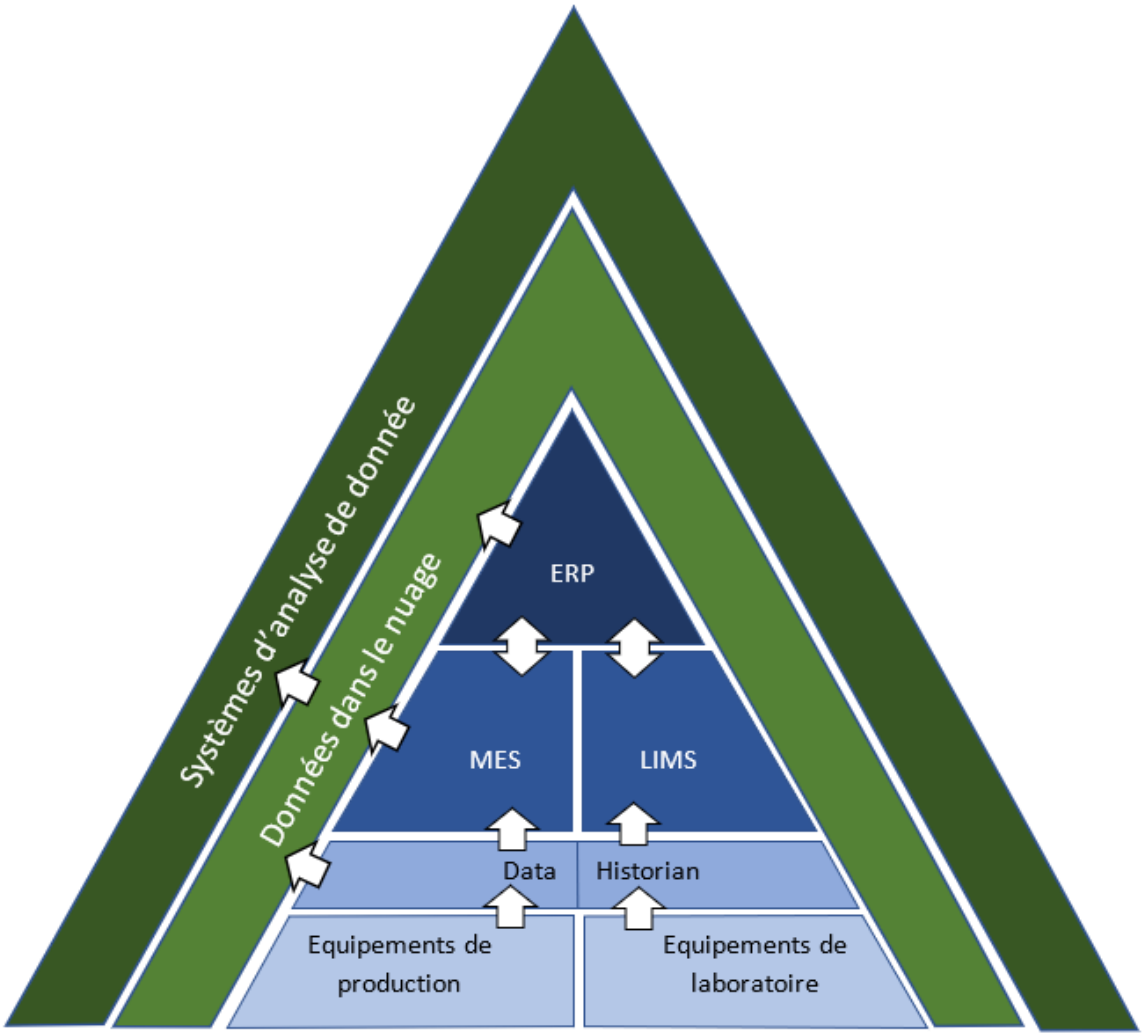


Figure 6 Systèmes informatisés de production

Les logiciels colorés en bleu sont considérés à la fois comme générateurs et utilisateurs de données. Ce sont les logiciels de gestion de leurs secteurs, respectifs le MES pour la fabrication, le LIMS pour le laboratoire de contrôle, ou l'ERP pour la finance et la logistique entre autres. Le Data Historian est un peu spécifique, puisque qu'il est connecté aux systèmes de production, et rempli la fonction de capture et stockage des données relatives au procédé. Ces dernières, issues des machines de fabrication, sont utilisées notamment par les logiciels de gestion tel que le MES. Data Historian peut être vu comme une interface entre le MES et les équipements.
La partie verte de cette figure représente la partie utilisation des données seulement, avec les fonctions de stockage et d'analyse de données.

2.1.1. Logiciel de gestion de l'information de laboratoire (LIMS)

Le logiciel de gestion de l'information de laboratoire (LIMS) gère et intègre les systèmes et processus relatifs aux analyses dans un laboratoire de contrôle. Le laboratoire est chargé de l'analyse chimique et microbiologique des matières premières, des produits semi-finis et finis, des tests de stabilité, ainsi que des prélèvements issus des validations de nettoyage, ou des contrôles d'environnement ou de qualité des eaux. La réalisation de ces analyses met en œuvre de nombreuses machines, du simple équipement de mesure à des systèmes de chromatographie robotisés, avec automate et supervision. Ces équipements mettent en œuvre de nombreuses données, sur le produit, les réactifs, les paramètres de mesure et résultats ou encore le personnel impliqué.

Le LIMS est un système qui permet la traçabilité des opérations de mesure, en collectant toutes les informations et résultats nécessaire à la libération d'un résultat de mesure. Il facilite ainsi le travail des techniciens et des validateurs.
En effet, le travail de validation des résultats demande de vérifier la cohérence des résultats vis-à-vis des éléments impliqués dans la mesure :

- Environnement
- Matières (réactifs, échantillons, produits)
- Instruments
- Personnel (habilitation)

- Spécifications
- Procédures

Ainsi, le LIMS centralise toutes ces informations pour permettre une approbation plus rapide, et réduit le taux d'erreur en apportant un contrôle automatisé des données saisies au regard des spécifications établies. La Figure 7 ci-après représente l'étendue des données gérées par un LIMS.

La centralisation des données de laboratoire permet de les analyser et de les comparer de manière manuelle ou automatisée, pour optimiser les procédés, répondre à des investigations, ou réaliser du suivi de tendance. Ces processus étaient fastidieux avant le LIMS, du fait de l'importance de l'effort de collecte des données issus de nombreux cahiers de route et de rapports d'analyse.

Les données présentes dans le LIMS sont issues à la fois de saisie manuelle, de la connexion aux systèmes de supervision des équipements d'analyse, et d'autres systèmes informatisés, tels que le logiciel de gestion intégré du site (ERP), ou le système de management de la qualité (QMS).

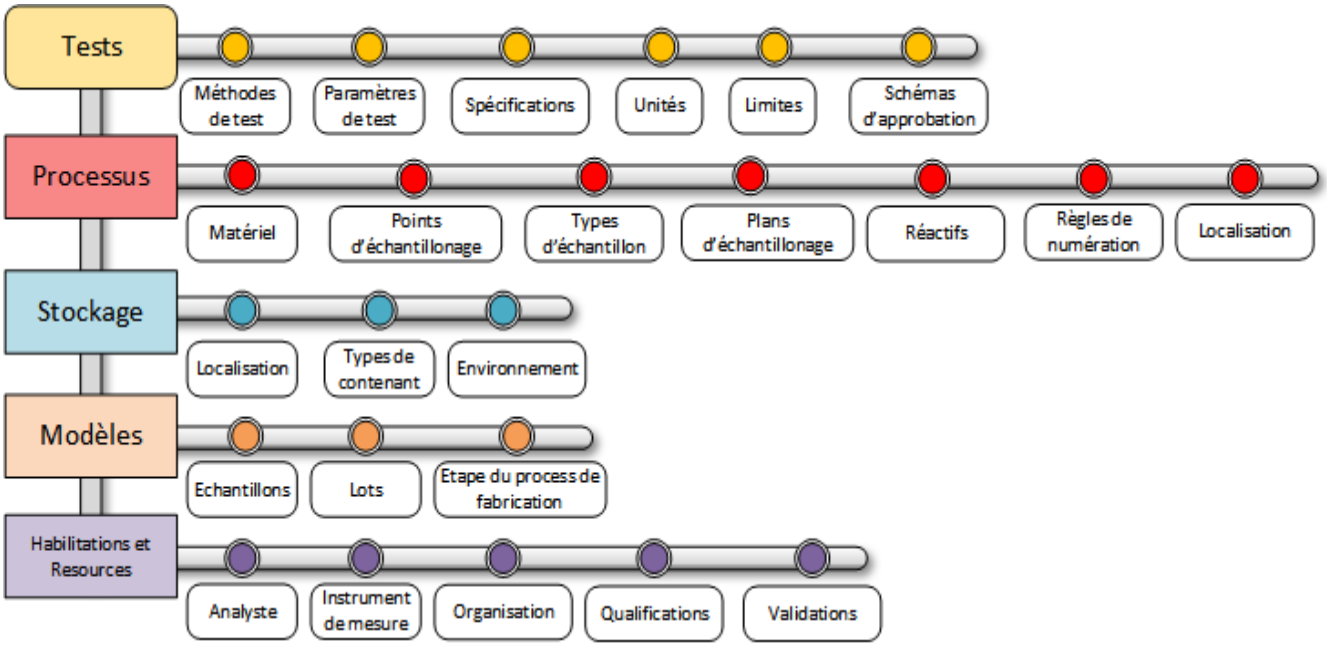


Figure 7 Données et étendue des fonctions d'un LIMS

2.1.2. Logiciel de management de la qualité (QMS)

Le logiciel de management de la qualité (QMS) est un des piliers d'un site de production, de par sa position centrale dans la gestion de la qualité, une activité qui implique le site entier. La gestion de la qualité pharmaceutique est une activité clé, comme dans toutes les industries qui mettent l'accent sur la réduction des risques. La stratégie de gestion des risques pharmaceutiques est dictée par les réglementations issues des BPF, et précisée par les textes normatifs tels que ICH Q7 *Good manufacturing practice guide for Active pharmaceutical ingredients* et ICH *Q10 Pharmaceutical Quality System.*

Les fonctions d'un QMS sont d'assurer la qualité des produits, en apportant une gestion et une traçabilité des processus qualité exigés par les réglementations.

Ainsi, le QMS répond à la majorité des exigences d'un système qualité pharmaceutique tel que décrit dans les BPF. En utilisant seulement le chapitre 1 des BPF Françaises, il est possible de voir l'ubiquité de ce type de logiciel en matière de gestion de la qualité en production, dans le Tableau 5.

Référence documentaire	Exigence	Fonction du QMS
BPF 1.4 (ii)	Connaissance du produit et du procédé	Gestion documentaire
BPF 1.4 (iv)	Description des opérations et contrôles	Gestion documentaire
BPF 1.4 (vi)	Contrôle et suivi des fournisseurs	Gestion de la qualité des fournisseurs
BPF 1.4 (vii)	Gestion des activités externalisées	Gestion de la qualité des fournisseurs Gestion des Audits
BPF 1.4 (xii)	Gestion prospective des changements	Contrôle des Changements
BPF 1.4 (xiii)	Analyse d'impact	Contrôle des Changements
BPF 1.4 (xiv)	Analyse des causes racines, actions correctives et préventives	Gestion des CAPAs
BPF 1.4 (xv)	Libération des lots	Libération des lots
BPF 1.4 (xvii)	Auto-inspection périodique	Gestion des Audits
BPF 1.8 (iii)	Gestion des procédures et instructions	Gestion documentaire
BPF 1.8 (vii)	Gestion des déviations et CAPAs associées	Gestion des déviations Gestion des CAPAs

BPF 1.8 (xi)	Gestion des réclamations	Gestion des réclamations
BPF 1.9 (i)	Formation du personnel	Gestion des formations
BPF 1.9 (vi)	Revue documentaire pour libération des lots	Gestion documentaire Libération des lots
BPF 1.10	Revue qualité	Gestion des déviations Gestion des CAPAs Contrôles des changements Gestion des réclamations Gestion des audits

Tableau 5 Relations entre les exigences réglementaires et les fonctions d'un QMS

Le QMS est un système pivot d'un site de production, et à ce titre, est interfacé avec d'autres systèmes afin de collecter les données nécessaires à certaines de ses fonctions. Lors de la saisie d'une nouvelle déviation par exemple, le code produit et le numéro de lot doivent être renseignés. Ceux-ci peuvent être entrés manuellement, où sélectionnés depuis une liste issue du système de l'ERP. La sélection depuis une liste existante prévient toute erreur de saisie, et donc élimine ce risque de perte de traçabilité.

Ainsi le QMS est interfacé avec les systèmes suivants :

- Logiciel de gestion intégré (ERP) pour les numéros de lots et codes produits
- Logiciel de gestion de l'information de laboratoire (LIMS) pour les résultats analytiques et la gestion des déviations au laboratoire

Le QMS est un système critique, car très visible du point de vue qualité. En effet, en intégrant de nombreuses fonctions issues des exigences réglementaires, ce type de système est souvent consulté par les autorités.

2.1.3. Logiciel de gestion intégrée (ERP)

Le logiciel de gestion intégré (ERP) est un système utilisé dans la majorité des industries pour gérer les informations et flux financiers, de matières, la gestion des commandes, des inventaires et la planification de la production. C'est le premier type de logiciel à apparaitre au début des années 1970, pour supporter informatiquement les activités de l'entreprise. L'offre de l'ERP est alors révolutionnaire, puisqu'elle simplifie des procédés longs et complexes tels que les achats de matières premières ou l'inventaire des stocks, avec des fonctions

logicielles génériques, ou personnalisables. L'ERP centralise les informations, et les présente de manière uniforme à tous les acteurs de l'entreprise, évitant ainsi les erreurs issues de la multiplicité des systèmes informatisés. Enfin il minimise le traitement fastidieux de documents papier.

Le leader mondial de cette industrie, SAP, produit depuis 1972, des logiciels de type ERP. L'offre SAP, découpée en modules, ne se limite plus aux fonctions d'ERP mais couvre la plupart des secteurs d'une entreprise pharmaceutique. La Figure 8 (40), liste les modules SAP pour l'industrie pharmaceutique, et témoigne de l'aspect tentaculaire de ce type de logiciel. De la recherche et développement, jusqu'au suivi des lots jusqu'au patient (« tracking and tracing »), SAP a su s'adapter aux besoins d'intégration des différentes fonctions des laboratoires pharmaceutiques

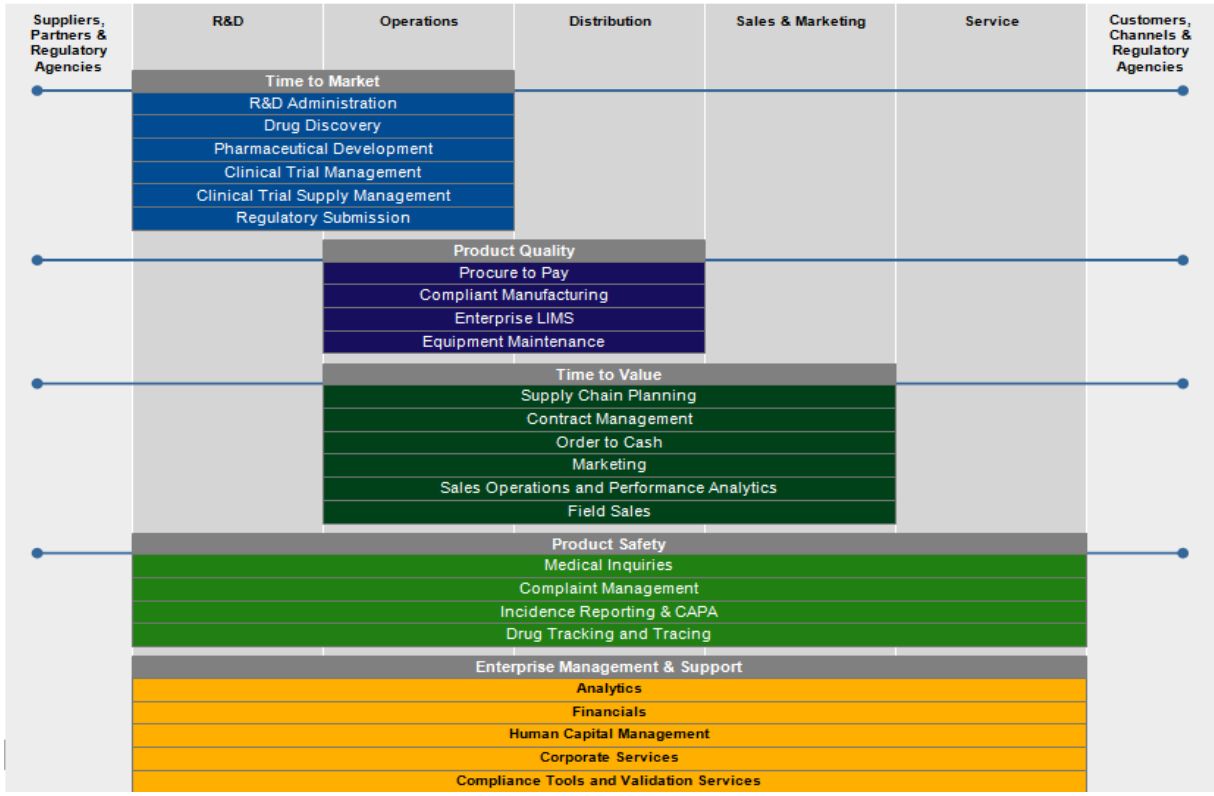


Figure 8 Modules SAP pour l'industrie pharmaceutique

Pour généraliser, les modules de l'ERP dans ce contexte peuvent être divisées en 5 :

- Planning de production
- Finance & Contrôle de gestion
- Inventaire et mouvements de matières
- Maintenance
- Distribution

Cette offre large ne convient pas à toutes les organisations, et la personnalisation du logiciel afin de s'adapter à chaque entreprise est fréquente. Les différents modules sont donc indépendants et optionnels, ce qui explique pourquoi la diversité des systèmes installés dans l'industrie est grande.

L'ERP, en couvrant un large horizon de fonctions, nécessite de s'intégrer aux processus existants, mais également aux logiciels couvrant des fonctions complémentaires, afin de partager des informations, et de faciliter la relation entre ceux-ci. L'intégration horizontale et verticale de toutes les informations de l'entreprise, permet l'optimisation des processus et la traçabilité totale de ces informations.

L'intégration horizontale décrit le fait d'impacter tous les secteurs d'une entreprise, en absorbant, ou en connectant des fonctions connexes à celles du logiciel.
L'intégration verticale, elle, définit la croissance de l'ERP du site local jusqu'aux plus hauts niveaux de l'entreprise.
Ainsi, en déployant ce type de logiciel à l'échelle d'un groupe, il est possible d'optimiser rapidement les processus, et de guider le changement, du global vers le local, avec une grande efficacité.
Dans le cadre d'un site de production pharmaceutique, l'ERP occupe un rôle central puisque l'activité de l'entreprise est d'amener des médicaments sur le marché, à la fois en respectant les exigences qualité, mais également avec la meilleure efficacité possible.

2.1.4. Logiciel d'historisation des données de production (Data Historian)

Le logiciel d'historisation des données de production, ou Data Historian a pour but de collecter et de mobiliser les données relatives aux procédés industriels, issues des équipements de production.
Le procédé industriel produits de nombreuses données qui évoluent dans le temps, et qui sont garantes de son bon déroulement. Lors de la mise en place du procédé, il est défini des cibles, et des plages acceptables pour les paramètres tels que la vitesse d'une pale de mélangeur, ou la température d'air d'entrée d'un sécheur, et la qualité du produit dépend du respect de ces plages de paramètres.
Le Data Historian revêt donc une grande importance, puisqu'il permet la pérennité de ces données, en les stockant pour une longue durée, et leur analyse, en les présentant de manière intelligible et facilement accessible.

Le Data Historian est capable de se connecter aux systèmes informatisés des équipements, de manière à capturer leurs données en continu. Le plus souvent, la fréquence de capture est définie à 1 seconde, pour pouvoir visualiser l'évolution des paramètres avec précision, sans générer un volume trop important de données. Un équipement standard type presse à comprimer possède en moyenne 200 à 300 points de données. Si ces points de données sont historisés toutes les secondes, sur les 10 heures de production du lot, il s'agit alors de 7 à 10 millions de données par lot, juste pour la presse à comprimer. Ce volume peut vite s'avérer handicapant, au vu de la durée exigée de conservation des données d'un an après la date d'expiration du lot.

Pour faciliter la connexion aux équipements de production, depuis 1995, un standard technique a été développé. L'OLE for Process Control (OPC), propose des outils standardisés de communication en temps réel, entre des systèmes d'automatismes et des systèmes de contrôle. Ces communications peuvent être de l'ordre du contrôle direct, ou de la collecte de donnée, et ce, de manière uni ou bidirectionnelles. Un serveur informatique hébergeant un service OPC Client peut donc collecter et centraliser les données issues de machines de production, tant que celles-ci possèdent un OPC serveur, et sont connectées en réseau. Les outils

OPC ont subi plusieurs évolutions depuis leur création, et permettent maintenant une grande liberté d'actions vis-à-vis des équipements qui en sont équipés.

Les données issues du procédé extraites par ce type de logiciel n'ont de sens qu'associés aux données contextuelles qui permettent de les définir. Les données contextuelles (metadata) permettent d'apporter du sens et de la signification aux données qu'elles concernent. Celles-ci peuvent être créées par l'équipement, saisies par l'opérateur, ou être issues de systèmes externes, comme l'horloge réseau. Le Tableau 6 présente un exemple de données contextuelles relatives à une donnée de température d'air de séchage d'un procédé de granulation humide.

Champ	Valeur
Nom	Temp 24
Description	Température de sortie d'air
Valeur mesurée	56,4
Valeur cible	55,0
Unité	°C
Heure	18:55:24
Date	28/04/2018
Utilisateur	M. Michel
Référence	FR12 144
Produit	Aspirine 400 mg
Numéro de Lot	A240010
Identifiant Machine	Sécheur à lit d'air fluidisé T7
Atelier	Atelier de granulation Y
Bâtiment	B
Site	France 12

Tableau 6 Exemple de données process et données contextuelles

La contextualisation est une étape indispensable à l'utilisation des données, puisqu'elle permet de réduire le traitement informatique des données nécessaire à la prise de décision.(41)

Les données collectées ne se limitent pas aux données de simples capteurs, les données d'alarmes et d'évènements machines peuvent également être remontées

dans le Data Historian. Celles-ci permettent de faciliter l'analyse des pannes machines, voire de mettre en place des stratégies de maintenance préventive.

En plus des fonctions d'historisation des données, le Data Historian permet leur exploitation sous forme de tableaux, ou la production de graphiques à la demande, de manière manuelle ou automatisée. Il est également connecté à d'autres logiciels :

- Un logiciel de gestion des processus industriels, pour permettre la l'initiation automatisée des procédés de fabrication, et l'utilisation d'un dossier de lot électronique avec la collecte automatique des paramètres de procédés
- Un logiciel d'analyse statistique avancée, pour permettre des analyses plus poussées sur les procédés.

2.1.5. Logiciel de gestion des processus industriels (MES)

Le logiciel de gestion des processus industriels, ou Manufacturing Execution System (MES) est un système informatisé de gestion et d'optimisation de production. Il permet de rationnaliser la production, en intégrant de nombreux processus en un seul outil, et permet un suivi et la production d'indicateurs.

Les fonctions du MES ont été établies par la norme ANSI/ISA-95, et sont, d'après T. Paviot (42) de :

- Suivre et allouer les ressources (assurer que les conditions de démarrage de la production sont respectées)
- Ordonnancer les opérations (en fonction des priorités, caractéristiques, procédés liés à un équipement)
- « Dispatcher » le travail aux ressources (ordres de fabrication, préparation des matières premières, de la manutention etc.)
- Gérer les spécifications (notices techniques, dessins de définition, procédures etc.)
- Acquérir et stocker les données de production et de maintenance
- Gérer la qualité (analyses temporelles du contrôle produit/process provenant des opérations de fabrication)

- Gérer la maintenance (historique et traçabilité des pannes/opérations de maintenance, maintenance des équipements et des outils pour assurer leur disponibilité etc.)
- Superviser la fabrication du produit (conditions de production, informations sur l'état des ressources etc.)
- Analyser la performance (utilisation des ressources, disponibilité des ressources, temps de cycle etc.)
- Organiser les flux de matières premières dans l'atelier.

Le MES est donc l'outil comblant l'espace entre l'ERP, et les supervisions d'équipements de production. Il est l'outil de gestion à l'échelle de la minute à la journée, tandis que l'ERP gère la planification à l'échelle de la semaine, voire du mois. Ces deux systèmes ont donc une relation étroite dans l'organisation d'un site industriel. La Figure 9 représente la planification de production et décrit le flux d'information et de tâches, de la commande du client à l'exécution de la recette de fabrication sur l'équipement :

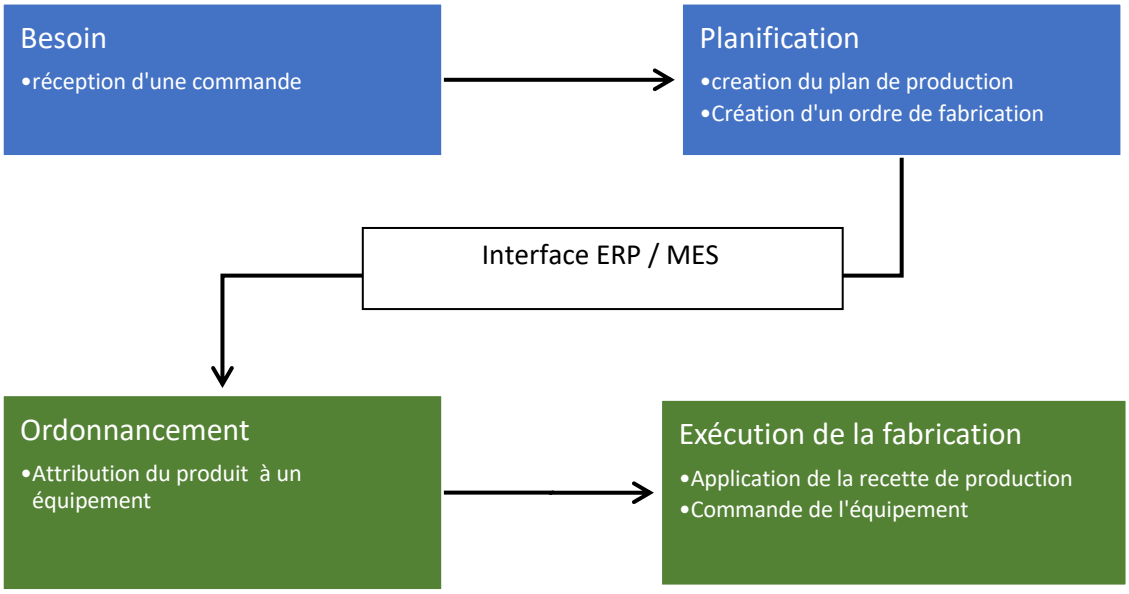


Figure 9 Interface ERP et MES

Le MES est donc un outil de performance, mais également de compliance, en assurant l'exécution conforme de la recette de fabrication, il prévient les erreurs pouvant entraîner des déviations.

L'association de ces deux outils présente de nombreux avantages, sur le plan quantitatif et qualitatif. La réduction de l'empreinte papier réduit le coût de la compliance réglementaire, grâce à l'intégration horizontale. Le traitement d'une déviation par exemple, est plus efficace, lorsque l'ERP fournit au QMS les données afin de permettre l'identification de récurrences ou d'autres lots impactés, tandis que le MES est capable d'identifier automatiquement une tendance déviante dans le poids des matières premières, et donc de prévenir une déviation en permettant de réagir à temps.

De la même manière, la présentation de toutes les informations relatives à un lot au sein du MES permet de mettre en place le processus de revue par exception, dans le cadre de la libération d'un dossier de lot. Cela permet non seulement d'économiser une revue fastidieuse, mais également d'identifier les sujets par criticité, facilitant ainsi le traitement de ceux-ci.

Pour conclure cette partie, il semble que la multitude de systèmes informatisés répondent chacun à des besoins bien spécifiques, cependant au fil de leurs évolutions, le champ d'action de chacun tend à s'étendre vers celui des systèmes voisins. Ce n'est pas seulement une lutte de pouvoir et d'influence , mais une réponse à un besoin de consolidation et d'analyse des données, qui guide cette évolution. Afin de répondre à des exigences réglementaires croissantes, les entreprises tendent vers une optimisation de la qualité. Là où répondre aux autorités de manière adéquate est un prérequis, la prévision des futures attentes réglementaires est un avantage compétitif, et nombreuses sont les entreprises investissant dans ce sens.

2.2. Bénéfices liés à la digitalisation

Dans une ère de compétitivité croissante, les industriels tendent à rationaliser les coûts, tout en voulant améliorer leurs systèmes, répondre aux attentes des autorités, et croître en parts de marché. En portant un coût financier important, les initiatives de digitalisation nécessitent d'apporter un bénéfice significatif à l'entreprise, le plus souvent tangible à court terme. Cette partie détaillerai les

bénéfices majeurs dont bénéficieront les entreprises en cours de transformation digitale.

2.2.1. Compliance réglementaire

La compliance réglementaire est considérée comme un prérequis dans l'industrie pharmaceutique, puisqu'avec une fréquence d'inspection des autorités souvent pluriannuelle, et un risque de voir fermer un site de production sur décision de celles-ci, la non-compliance n'est pas envisageable.
L'innovation est considérée comme un risque par les autorités, car l'impact de changements majeurs peut être difficile à évaluer, et peut être détecté que trop tard. Les exemples ayant provoqué des drames sont nombreux. Afin de s'en prémunir, les autorités du médicament ont donc une approche conservatrice, au vu de l'impact d'une potentielle crise sanitaire liée aux médicaments.

Afin de s'adapter aux changements réglementaires à venir, les industriels ont très certainement noté que les textes à caractères contraignant suivent de peu la parution des guides ICH, eux non contraignants. Ces guides mettent en évidence depuis quelques années l'intérêt certain des systèmes informatisés pour améliorer les moyens de maitrise du procédé et de la qualité.
Une veille réglementaire est donc clé dans la préparation à l'évolution du cadre entourant la production des médicaments.

2.2.1.1. Gestion de la qualité

En 2019, les opportunités d'amélioration de la compliance réglementaire sont nombreuses. Les non-compliances sont le résultat de manquements, le plus souvent en lien avec le système de gestion de la qualité. Celui-ci peut être basé sur des procédures et des procédés papier, ou il peut être digital, grâce à l'utilisation d'un progiciel de gestion de la qualité, le QMS. Comme vu précédemment, ce type de logiciel répond par ses fonctions aux nombreuses exigences relatives à la qualité.
Pour les entreprises pharmaceutiques de taille petite à moyenne, le passage à un logiciel de QMS est un coût difficile à assumer, et celles-ci gérer le plus souvent leur système qualité via des documents papier. Pour des entreprises de taille plus

grosses, la charge de travail engendrée par les activités telles que la gestion du changement, la gestion documentaire, ou celle des déviations, présente un coût d'opportunité présentant la digitalisation comme une solution viable. En effet, en digitalisant les processus qualité, une entreprise peut s'attendre à réduire les coûts et les risques liés à ces activités par différents moyens.

Le modèle *Prevention, Appraisal and Failure* (PAF),Figure 10 (43), développé par Joseph Juran dans les années 1950, classifie les coûts relatifs à la qualité en quatre sous-unités, et permet de passer en revue les coûts relatifs au système qualité d'une entreprise pharmaceutique, et les moyens de les réduire via la digitalisation.

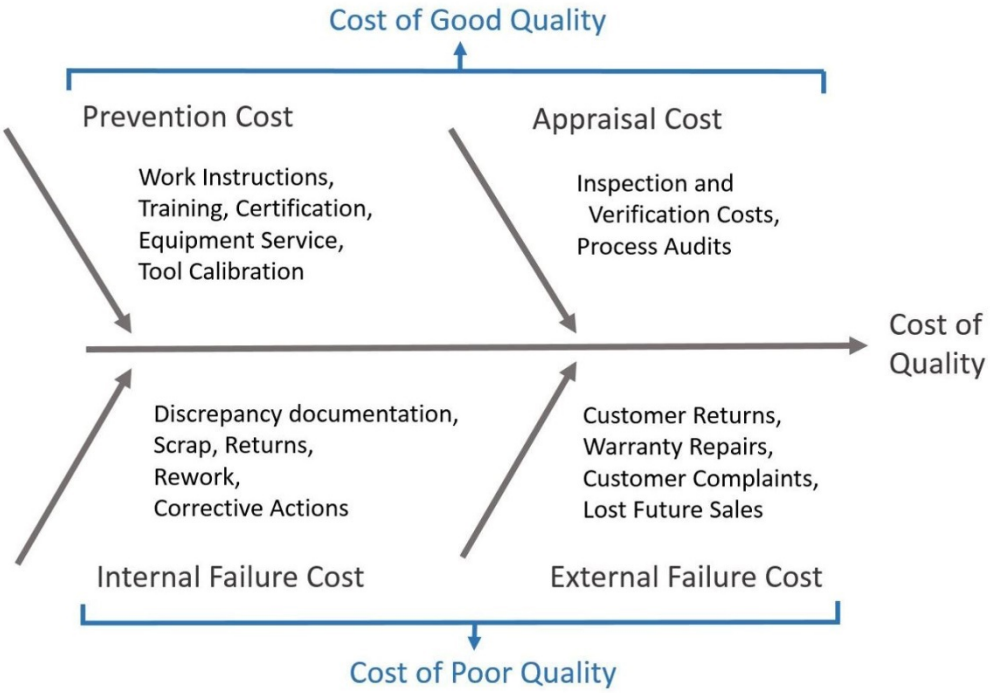


Figure 10 Coût de la qualité d'après le modèle PAF

Le quadrant supérieur gauche de la Figure 10 décrit les coûts de prévention, comprenant les coûts de gestion documentaire, et de traçabilité des formations, et des calibrations. L'optimisation de ces activités permet non seulement de réduire les inefficacités, mais permet d'éviter les risques dus à la non-compliance tels que la perte de document, les plans de formations non réalisés ou encore les calibrations non maintenues.

Le quadrant supérieur droit décrit les coûts relatifs aux activités d'inspection, et de vérification, telles que les tests en cours de procédé, maintenances préventives, ainsi que les audits internes et externes, et les inspections des autorités. Le QMS

peut réduire le coût imputable à ces activités notamment en permettant l'accès immédiat au système qualité dans son intégralité en cas d'inspection, réduisant les ressources nécessaires à la gestion de celles-ci.
Le quadrant inférieur gauche décrit les coûts internes de la non-qualité, les défauts, déchets, le traitement des déviations, les retraitements en production, ou encore les actions correctives. Ces activités, et leurs coûts, sont habituellement proportionnelles à la taille d'un site ou d'une entreprise, et leur traitement consomme des ressources considérables. En les gérant électroniquement, il est plus facile d'identifier les récurrences, et les sources de défauts les plus critiques, afin d'utiliser les ressources le plus efficacement possible.
Enfin le quadrant inférieur droit décrit les coûts externes de la non-qualité, tels que les réclamations client ou les rappels de lots. Ces coûts peuvent s'avérer important, mais ils ne sont que la conséquence de manquements dans les autres catégories de coût de la qualité.

La gestion de la qualité est un équilibre entre les coûts de prévention ou de compliance, et les coûts liés aux non-compliances avérées. En utilisant un système informatisé, il est possible de minimiser les coûts de prévention, celui-ci rend possible la mesure de l'efficience des processus qualité, il devient alors plus facile de les optimiser. De plus, la gestion électronique des enregistrement qualité permet non seulement d'être compliant avec les règles d'intégrité des données, mais aussi de faciliter un rapport de confiance avec les autorités, qui préfère un système transparent et accessible, à un système documentaire papier.

2.2.1.2. Quality By Design

Le concept de Quality by Design (QbD), apparu en 1992 (40), est la suite logique du modèle PAF. Joseph M Juran l'auteur de ces deux modèles, répond ainsi à la problématique du coût de la non-qualité issu de PAF par une approche préventive de gestion du risque, mise en place dès les débuts d'un produit, dans le modèle QbD.
. Juran développe l'idée que la qualité doit être intégrée dans un produit dès son développement, et que les problèmes rencontrés lors de la fabrication sont issus de la façon dont le produit a été développé. La FDA, dès 2002, avec l'apparition

de la stratégie *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach(13),* marque sa volonté d'encourager les approches basées sur le risque, et la QbD s'inscrit dans ce mouvement. C'est pourquoi ce concept apparait dans les guides ICH dès 2004 avec la parution des guides ICH Q8(R2) sur le développement pharmaceutique, ICH Q9 sur la gestion du risque qualité, et ICH Q10 sur le Système qualité pharmaceutique.

Le QbD d'après l'ICH Q8 (R2) est « une approche systématique du développement pharmaceutique, qui commence avec des objectifs prédéfinis, et met l'accent sur la compréhension, et le contrôle du produit et du procédé. Cette approche est basée sur la science objective, et la gestion du risque qualité. »
Le but de la QbD est donc triple ;

- Identifier les caractéristiques qui permettent d'établir des spécifications qui garantiront la qualité du produit tout au long de son cycle de vie.
- Améliorer la capabilité du procédé, et réduire sa variabilité, pour réduire le taux de défauts, de déchets, et de rappels de produits.
- Améliorer l'identification des causes racines lors de l'apparition de déviations, et faciliter la gestion du changement une fois le produit mis sur le marché. Sans une compréhension profonde du procédé et du produit, il est plus difficile de contrôler ces derniers, et de mettre en œuvre les changements nécessaires à conserver la qualité du produit attendue.

La QbD est une approche de développement, qui permet de faciliter la fabrication du produit, une fois mis sur le marché. En effet, lors du développement d'un nouveau procédé par QbD, le concept de design space remplace l'approche de validation précédemment utilisée. Lors de l'élaboration d'un procédé, les paramètres du procédé étaient historiquement figés dans le dossier technique réglementaire. Avec le design space, et l'utilisation de PAT, tel qu'évoqué au *chapitre 1.4.3 sur le process control strategy*, les paramètres du procédé peuvent évoluer sur des plages contrôlées, au lieu d'avoir une valeur fixe. Cette évolution permet une plus grande flexibilité dans la fabrication, pour s'adapter à des changements des paramètres d'entrée, tout en garantissant la reproductibilité du produit. Cependant, l'élaboration d'un procédé via QbD nécessite d'évaluer tous les paramètres afin d'identifier ceux déterminés comme critiques.

L'ICH Q8 (R2) décrit ainsi l'importance de la mesure des paramètres critiques(44) :

« Afin d'apporter de la flexibilité aux futures améliorations du procédé, lors de la description du développement du procédé de fabrication, il est important de décrire les systèmes de mesures qui permettent de surveiller les attributs critiques ou les critères de fin de procédé. La collecte des données de surveillance du procédé lors du développement du procédé de fabrication peut apporter des informations utiles, pour améliorer la compréhension du procédé. Les stratégies de contrôle du procédé qui décrivent les moyens de l'ajuster en cas de dérive, garantissent le contrôle de tous les attributs qualité critiques. »

L'évolution réglementaire vers l'approche qualité basée sur le risque, ainsi que le contrôle du procédé dès le développement poussent les industriels vers un besoin important de données, et ce tout au long du cycle de vie du produit. Ces textes n'ont pas à ce jour de caractère contraignant, mais montrent la direction vers laquelle les autorités souhaitent voir l'industrie se diriger. Au vu des coûts importants à engager, et de la durée significative du déploiement de telles initiatives, la mise à jour des équipements et systèmes pour appliquer ces stratégies doit être prise en compte dès aujourd'hui dans les projets de traitement de l'obsolescence.

2.2.2. Lean manufacturing et six sigma

2.2.2.1. Lean Manufacturing

Le Lean Manufacturing est un concept issu des industries automobiles japonaises, avec notamment la marque Toyota, qui a développé à partir des années 1950 le Toyota Production System (TPS), considéré comme la base du Lean Manufacturing .

Le principe du Lean Manufacturing est de réduire les gaspillages en agissant sur plusieurs pans dans l'organisation du travail :

- Les Muda, ou gaspillages
- Le Muri, ou l'excès de travail dû à des processus imparfaits
- Le Mura, ou la variabilité

Chacun de ces types d'inefficience est développé en de nombreux sujets d'amélioration, implémenté selon un processus d'amélioration continue. Suite à sa création, le Lean s'est étoffé progressivement, jusqu'à atteindre aujourd'hui une ampleur mondiale, puisqu'en 2006, un sondage (45) témoigne que 90% des entreprises manufacturières appliquent au moins en partie, les principes du Lean Manufacturing. L'industrie pharmaceutique est cependant en retard vis-à-vis de l'industrie en général, et plus spécifiquement de la production automobile, pour qui ces préceptes se sont très vite répandus, et qui les a mis en application avec vigueur pour réduire ses dépenses. En effet, ce n'est que dans les années 1990 que les industriels pharmaceutiques commencent à mettre en place une stratégie Lean.

Afin de réduire les *Muda*, ou gaspillages, il est important de les identifier et de les mesurer, et ce principe est clairement identifié dans la méthode d'amélioration continue DMAIC, la méthode phare des stratégies de Lean Six Sigma, une marque dérivée du Lean Manufacturing. Le Lean Six Sigma rapproche deux concepts, celui de Lean, signifiant mince, amincir, en anglais, et de Six Sigma, qui exprime la réduction de la variabilité, basé sur une analyse statistique du procédé.

Le DMAIC, ou *Define, Measure, Analyze, Improve and Control* est une méthode qui définit un plan d'amélioration en 5 phases, basé sur l'analyse de données, et visant à améliorer, optimiser ou stabiliser un procédé. Historiquement centré sur le procédé de production, cette méthode peut être appliquée à tous types de procédé, tels que des processus humains de livraison, de services ou de gestion client par exemple.

Cette approche structurée de résolution de problème se base sur une approche scientifique du changement, basée sur les faits. Afin d'établir la taille du problème, et d'identifier l'écart entre la situation actuelle et l'attendu, la phase de mesure implique de mettre en œuvre un volume souvent conséquent de données.
Vient ensuite la phase d'analyse, qui met en œuvre l'évaluation de toutes les causes possibles du problème, puis la phase d'amélioration qui vise à implémenter des mesures correctives vis à vis de la ou les cause(s) racine identifiée(s). La phase

de contrôle, pour finir, cherchera à vérifier que le changement implémenté répond aux attentes, encore une fois en s'appuyant sur des données.
L'application de la méthode DMAIC dans le cadre de l'amélioration continue profite donc des outils informatisés tels que Data Historian pour les projets liés au procédé, ou encore de l'ERP ou le QMS pour les projets logistiques ou qualité. Ces logiciels apportent plusieurs avantages : ils fournissent des données validées, car ces logiciels étant à usage GxP, ils ont subi une validation de système informatisé, garantissant la qualité des données qu'ils contiennent.
Ils évitent également une saisie manuelle laborieuse liée aux projets DMAIC, et permettent donc d'économiser les ressources. Cette opportunité est déterminante car elle permet de catalyser la synergie entre deux types de projets liés au Lean management :

- Les projets d'amélioration par percée, typiques du Lean Six Sigma, dans lesquels l'objectif est d'obtenir des gains importants en peu de temps, sur secteur limité, afin de prouver l'utilité d'une amélioration, de donner une impulsion
- Les campagnes d'amélioration continue, qui cimentent ces gains sur le reste des secteurs, en implémentant les changements pas à pas, de manière stable et durable.
- .

2.2.2.2.Six Sigma

Le versant Six Sigma du Lean Manufacturing décrit l'amélioration des procédés par la réduction de leur variabilité. Ce concept tire son origine chez Motorola, où à partir de 1985, un ingénieur réussit à déployer la méthodologie Six Sigma, en formant plus de 55 000 employés (46), ce qui aboutit à une réduction majeure du nombre de défauts sur une période de 5 ans (47). Fort de ce succès, le Six Sigma se répand alors très vite dans d'autres entreprises, envieuses des résultats de Motorola.

L'approche Six Sigma vise à améliorer la qualité des produits, car en réduisant la variabilité d'un procédé, le nombre de défauts produits diminue également. En

réduisant les défauts, non seulement la satisfaction client est améliorée, mais le coût général de production est également réduit.
La réduction de la variabilité est traduite de manière statistique par plusieurs paramètres, le plus courant étant l'écart type, aussi appelé Sigma. Atteindre Six Sigma décrit donc la réduction de variabilité jusqu'à atteindre moins de 3,4 défauts par million d'opportunités (DPMO).
Pour améliorer la variabilité, les projets visent à d'identifier les paramètres critiques nécessitant d'être contrôlés. Ceux-ci peuvent être soit des paramètres d'entrée du procédé, ou des attributs mesurés une fois le produit fini. Il convient ensuite de mesurer les dits paramètres au cours du temps, pour constituer un échantillon de données. Les données collectées sont ensuite utilisées lors de la phase d'analyse pour tester statistiquement la robustesse du procédé, c'est-à-dire vérifier sa stabilité et l'absence de variation incontrôlée, ou de dérive. Elles seront à nouveau mises en œuvre, lors de la phase d'amélioration (improve), afin de mesurer l'impact des solutions identifiées sur le problème identifié en phase d'analyse, puis encore en phase de contrôle, pour établir le plan de surveillance du procédé après la fin du projet.
La phase de collecte de donnée (phase de mesure M) est une phase déterminante dans les projets Six Sigma, car les données sont le fondement de la phase d'analyse statistique. Une mauvaise collecte de donnée rendrait le projet d'amélioration futile, car les conclusions tirées ne seraient pas basées sur la réalité. Il est donc recommandé de standardiser et de réduire au maximum la variabilité du système de mesure, et les outils de collecte automatisée sont préférés à la collecte de donnée manuelle. Dans le cadre de l'amélioration d'un procédé industriel, la donnée du procédé est le plus souvent issue de l'équipement de production. Celui-ci utilise des capteurs pour mesurer les paramètres critiques, afin de contrôler le procédé conformément à la recette de production.
Les données peuvent donc être extraites par l'impression du rapport de production suivi d'une saisie informatique, ou par un logiciel de collecte de type Data Historian. Ce dernier est préférablement utilisé, car il élimine les risques d'erreur de saisie, et permet l'accès à une meilleure qualité de données. En effet, le Data Historian est capable de collecter l'intégralité des données disponibles dans l'équipement, soit un plus grand nombre de paramètres, et avec une granularité temporelle plus fine.

2.2.3. Business intelligence

La « business intelligence », est un terme parfois traduit par intelligence économique. Ce concept, peut être décrit par le procédé d'acquisition et de traitement d'information, dans le but de supporter la stratégie d'une organisation(48). Il comprend les technologies, et pratiques utilisées pour collecter, intégrer et analyser les informations nécessaires à la prise de décision dans une organisation.
Les logiciels de collecte et de traitement de données sont donc indispensables au développement de la business intelligence dans le cadre de la production de médicament, et les outils proposés par ceux-ci pour supporter la prise de décision seront explorés ci-après.

2.2.3.1.Rapports automatisés

Le rapport est un outil fortement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. L'important niveau de risque, découlant de la gravité d'un éventuel impact sur les patients, et l'existence d'autorités régulatrices, ont engendré la nécessité de preuve établie et de traçabilité dans la prise de décision.
Le rapport est donc un outil valorisé et utilisé dans ce contexte, cependant la collecte souvent manuelle des données, et l'analyse fastidieuse limite le nombre de rapport possible. La production de rapport automatisés est donc vue à prime abord comme un gain de temps, et donc de capacité de production, vis-à-vis de la production traditionnelle de rapports.

Dans le cadre de la maitrise des procédés, en plus de la surveillance en continue du procédé, évoquée dans la partie compliance réglementaire des bénéfices liées à la digitalisation, un certain nombre d'outils consommateurs de données permettent l'amélioration de la connaissance du procédé.

Par exemple, la comparaison de la performance inter-lots est un outil puissant pour identifier les causes racines d'une dérive. Si un évènement anormal survient lors de l'analyse des attributs qualité critiques d'un lot au laboratoire, une investigation mettant en cause le procédé de fabrication est alors lancée. Une fois

les causes techniques écartées, le comparateur inter-lot permet alors l'analyse des données issues du procédé.

Le Data Historian collecte toutes les données relatives au procédé, cependant leur analyse nécessite des outils adaptés. Le comparateur inter-lot est l'outil de choix dans ce type de situation, Figure 11.

Figure 11 Exemple de comparateur inter-lot

La présentation graphique de lots impliqués ci-dessus , permet de superposer, un paramètre à la fois, plusieurs lots. Ainsi, l'axe des abscisses décrit le temps, tandis que l'ordonnée décrit la grandeur du paramètre étudié. La figure 11, compare le nombre de déchets de comprimés par lot lors de l'étape de compression. Chaque courbe représente le nombre de déchets produits en fonction du temps durant cette étape. Une analyse graphique permet alors d'identifier non seulement les lots ayant généré le plus de déchets, mais également les phases du procédé fautives. En combinant l'analyse graphique de ce paramètre avec celle de la machine utilisée, ou de l'origine des matières premières, il est possible d'identifier rapidement une variation du fonctionnement normal.

2.2.3.2.Tableaux de bord

La gestion d'un site industriel pharmaceutique nécessite de nombreux flux d'informations, ciblés et le plus souvent en temps réel, pour atteindre les objectifs

de productivité, de sécurité et de qualité que le site se fixe. L'utilisation de tableaux de bord est un élément clé dans l'organisation des départements du site, tels que la production, l'assurance qualité ou la maintenance. Ils permettent de suivre l'activité, identifier des tendances, et avoir une vision à la fois fine, via l'utilisation d'indicateurs, et globale, en synthétisant de nombreuses informations en un seul endroit.

Le tableau de bord est donc un écran de visualisation qui affiche l'information importante à l'égard d'une organisation, afin que la situation générale, par exemple d'une usine ou d'une ligne de production, puisse être facilement comprise(49).

Le tableau de bord est un outil de compréhension mais surtout d'aide à la décision, et il doit être conçu comme tel. L'analyse des indicateurs qu'il présente doit apporter une vision sur les événements passés, en cours et à venir. La Figure 12 (50), nous renseigne sur les six questions auxquelles un tableau de bord doit répondre.

	Past	**Present**	**Future**
Information	What happened? (Reporting)	What is happening now? (Alerts)	What will happen? (Extrapolation)
Insight	How and why did it happen? (Modeling, experimental design)	What's the next best action? (Recommendation)	What's the best/worst that can happen? (Prediction, optimization, simulation)

Figure 12 Les 6 questions d'un tableau de bord

La ligne supérieure représente l'information passée, avec le rapport traditionnel, l'information présente, avec la surveillance des activités en cours, et l'information future, avec la prévision par extrapolation des modèles du passé. La ligne inférieure décrit pour le passé, l'analyse des causes de l'évènement, pour le présent, le passage des données vers une recommandation des actions à prendre, et pour le futur, la prédiction des résultats attendus.

Les indicateurs utilisés dans les tableaux de bords peuvent être séparés en deux types, réactif (*lagging*), et proactifs (*leading*). Les indicateurs réactifs reflètent une situation en collectant des mesures, et permettent de suivre une tendance, analyser et comparer des évènements passés.
Les indicateurs proactifs sont issus des éléments ayant un impact sur la performance ou l'activité à venir. Ils permettent d'anticiper et donc de réagir avant que les évènements ne surviennent.
Par exemple, dans le contexte d'une production de médicaments, la demande en produit fini des semaines à venir est un indicateur proactif, car il permet de commander les matières premières et de mettre en œuvre les ressources nécessaires au bon déroulement de la production future. Le rendement de production, en revanche, est un indicateur passé, puisqu'il reflète la performance de la production qui a déjà été réalisée.

Le tableau de bord d'un service ou d'un site doit contenir à la fois des indicateurs réactifs et proactifs, car la gestion d'une activité nécessite de traiter les problèmes mais également de préparer les activités à venir.
La sélection des indicateurs est très importante, car ceux-ci sont utilisés majoritairement pour prendre des décisions. Un indicateur erroné présente donc un risque. Un bon indicateur est lié à un objectif important pour l'entreprise, et il doit représenter fidèlement la mesure de l'atteinte de cet objectif.

La digitalisation est un élément clé dans l'amélioration des indicateurs utilisés. La qualité et l'utilité d'un indicateur dépend de la qualité de la donnée sous-jacente, et la collecte manuelle de données ne permet pas d'égaler ni le volume ni la qualité de la collecte automatisée. Cette dernière n'est pas sans risque, cependant la validation des systèmes informatisés, avec les principes d'intégrité des données, et l'utilisation des systèmes dans un cadre restreint et documenté par des procédures, limite les risques d'altération des données.
Les logiciels de gestion de type ERP pour le planning de production, le LIMS pour le laboratoire ou le QMS pour l'assurance qualité, centralisent les données liées à leur activité. Il est ainsi possible, via une interface logicielle, d'utiliser ces données pour créer des tableaux de bord. Des entreprises proposent donc des logiciels de visualisation de donnée spécialisés dans la création de tableaux de bord, à partir des données issues de ces systèmes. Ces logiciels hautement configurables,

permettent de générer des tableaux de bord dynamiques et spécifiques au besoin de l'utilisateur. L'analyse de tendance étant utilisés dans de nombreuses réunions périodiques de suivi, le temps de préparation de ces réunions est fortement réduit grâce à la génération automatique de tableaux de bord.

2.2.4. Maintenance prédictive

La maintenance prédictive est une méthode de prévention de défaillance des machines, par l'analyse des données de production, et l'identification de modèles permettant la détection des signes précoces, indicateurs d'un problème à venir.
Historiquement, la maintenance non corrective des machines utilise le modèle de la maintenance préventive. Deux types de maintenance préventive se détachent :

- La maintenance systématique, utilise des méthodes basées sur le risque, et les données issues du fournisseur (Cycle de vie des pièces, matériau, fréquence de lubrification), pour définir un échéancier d'intervention.
- La maintenance conditionnelle utilise les données d'observation de l'état de la machine (audit périodique, coût, risque), pour évaluer l'état de celle-ci.

Un modèle d'intervention est alors défini. Ces interventions peuvent présenter différent degré de détail, pour différentes fréquences. Le concept reste d'anticiper la panne, en agissant avant qu'elle survienne.

La maintenance prédictive est un nouveau concept rendu possible par la quantité croissante de données produites par les équipements mais également par la connectivité en réseau de celles-ci.
Avec ce nouveau paradigme, le but est d'anticiper les pannes par l'analyse de signaux de mesure, issus de capteurs placés au plus près des pièces de la machine, pour ressentir des variations dans son fonctionnement.
Ainsi, les constructeurs d'équipements de production proposent des services de maintenance à distance, où grâce à l'accès à l'équipement par le réseau, un expert peut accéder aux données des capteurs, et aux historiques, pour diagnostiquer une panne, ou une dérive du fonctionnement normal (51).

Du fait de ces capteurs, le volume de données issues des équipements est de plus en plus grand, mais également de plus en plus spécialisé. L'évolution des technologies liées à la maintenance, telles que les capteurs connectés (IoT), permettent de capturer celles-ci via différents axes. Ainsi, la maintenance prédictive se base sur 5 axes principaux d'analyse basée sur les données (52) :

- Performance et paramètres du procédé
- Analyse vibratoire
- Analyse de lubrification
- Analyse thermographique
- Analyse acoustique

Le développement des modèles d'analyse de ces données est un domaine de recherche très actif, car le volume et la complexité de celles-ci nécessite l'utilisation de modèles mathématiques, statistiques, et de réseaux neuraux, pour les analyser, et produire des modèles fiables (53).

La maintenance prédictive, combinée à la maintenance préventive classique, promet des économies substantielles des dépenses liées à la maintenance, et un taux de production plus élevé, en diminuant le nombre d'interventions, et en rendant celles-ci plus ciblées et donc plus efficaces, cependant, en 2019, les applications ne sont pas encore à la hauteur des promesses faites par la technologie.

Pour conclure cette partie, la digitalisation d'un site de production est une entreprise de grande envergure, car la complexité des systèmes en place, et les pratiques ancrées dans le temps, rendent difficile les changements ambitieux vers les outils digitaux. Ces projets nécessitent de nombreuses ressources et impliquent des processus souvent régulés par les autorités. Il convient donc de planifier et de documenter ces changements avec toute la rigueur commune à l'industrie pharmaceutique. L'initiative de digitalisation est d'autant plus complexe que l'offre disponible en termes d'outil est très vaste, et que les choix des logiciels impactent

la capacité d'interface vers d'autres logiciels. Il est donc important d'appréhender ces choix avec une approche globale et tournée vers le long terme.

Afin d'aider les industriels dans cette approche, la partie 3 détaillera les phases nécessaires à l'établissement d'une stratégie de digitalisation vers ce que l'industrie appelle « Pharma 4.0 ». Pour ce faire, une première approche de ce modèle sera réalisée par l'évaluation de la maturité digitale, avant de le décrire formellement. La planification et les priorités nécessaire au lancement d'une initiative de digitalisation d'un site seront ensuite évoquées, avant de proposer des recommandations générales liées à ces activités.

3. Stratégie vers un site de production 4.0, un exemple de site de formes sèches

La dernière partie tentera de formaliser une approche rationnelle de la digitalisation d'un site de production pharmaceutique ayant des processus majoritairement non digitaux. Elle abordera une vision de l'industrie pharmaceutique du futur, avant de présenter une approche de priorisation des projets, pour conclure sur des recommandations dans l'entreprise de ce type de projet.

3.1. Le modèle d'entreprise « pharma 4.0 »

3.1.1. Évaluation de la maturité digitale

La maturité digitale est souvent décrite comme le statut de transformation digitale d'une entreprise (54). L'évaluation de la maturité digitale est une étape indispensable pour une entreprise, afin de faire le point sur ses pratiques, au regard de l'objectif de digitalisation qu'elle vise à atteindre.
La digitalisation est un sujet d'actualité, et de nombreuses entreprises veulent en devenir le chef de file dans leur industrie. Cette tendance est visible sur les tendances de recherches du moteur de recherche Google du terme « digital maturity », Figure 13.

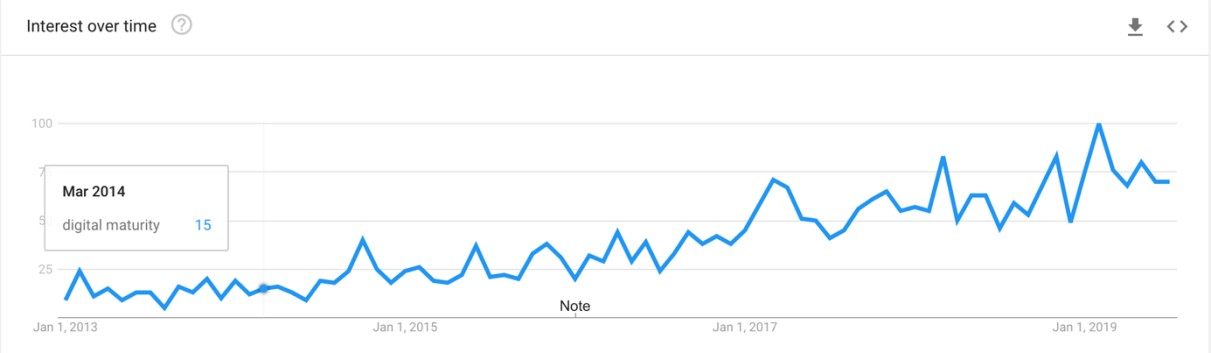


Figure 13 Google Trends, tendance de recherche du terme « digital maturity »(55)

Les entreprises ne sont pas seules à s'intéresser à la digitalisation, la Communauté Européenne a également dans ses priorités la digitalisation de l'industrie en Europe. L'initiative "Digitising European Industry » lancée en Janvier 2016, a pour but annoncé « l'avancement de la digitalisation de l'économie européenne, pour débloquer le plein potentiel de la 4ème révolution industrielle » (56).
La définition d'une stratégie digitale nécessite l'évaluation de la maturité digitale, et ce sur tous les plans de l'entreprise. De nombreuses méthodes d'évaluation sont disponibles, et afin d'obtenir une évaluation juste, la comparaison entre les critères utilisé par les différents modèles permet d'obtenir une image au plus proche de la réalité.

3.1.1.1. Modèle Acatech

L'académie des sciences et de l'ingénierie allemande Acatech propose un modèle d'évaluation de maturité digitale des industries manufacturières (57), comprenant 6 niveaux, et basé sur l'évaluation d'un vaste champ de critères. Ce dernier est considéré comme le standard, car il a une approche holistique de l'entreprise, et est permet de mettre en relation les faiblesses identifiées avec une stratégie pour combler ces manques. Il est applicable à l'ensemble de l'industrie manufacturière.

Les 6 niveaux de développement digital proposés par Acatech, dans la Figure 14 , montrent un aperçu des activités nécessaire à atteindre le stade d'industrie 4.0. L'évolution vers ce stade débute avec l'informatisation des systèmes, puis passe par la connectivité, la visibilité, la transparence, la capacité prédictive, avant

d'atteindre la capacité d'adaptabilité. Ces termes seront explorés dans la description d'un site de production 4.0.

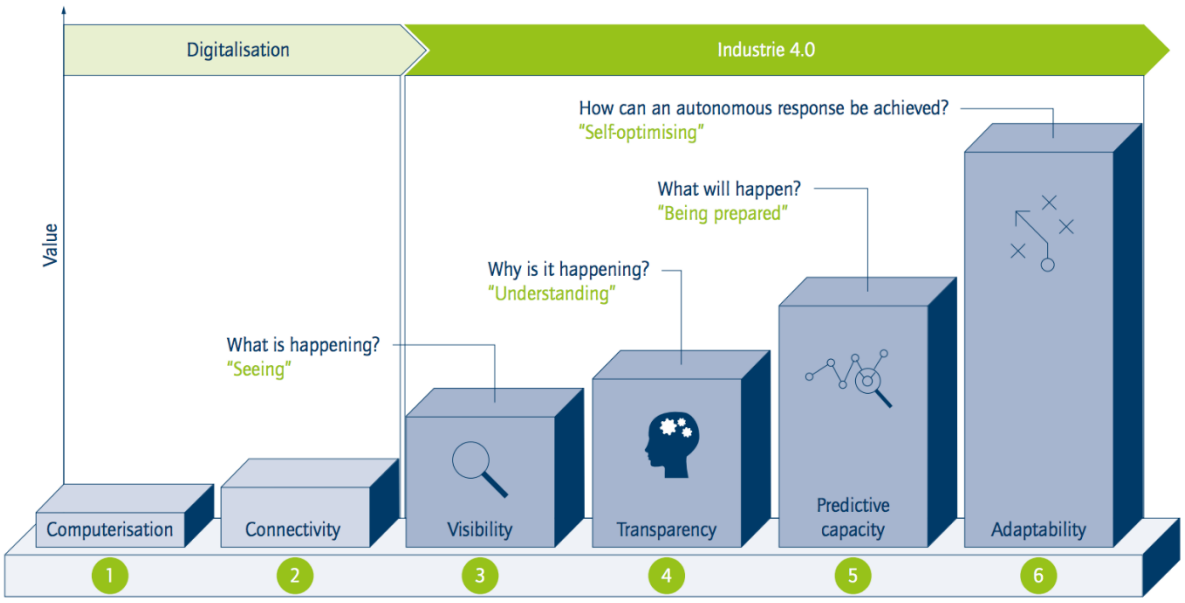


Figure 14 Niveaux de développement digital vers l'industrie 4.0 – Acatech(58)

L'évaluation du niveau de développement digital d'après Acatech est réalisée sur 4 secteurs, chacun ayant un score de 1 à 6 selon les niveaux ci-dessus, du niveau d'informatisation des systèmes à celui de capacité d'adaptabilité. Ces secteurs sont décrits Figure 15 (59).

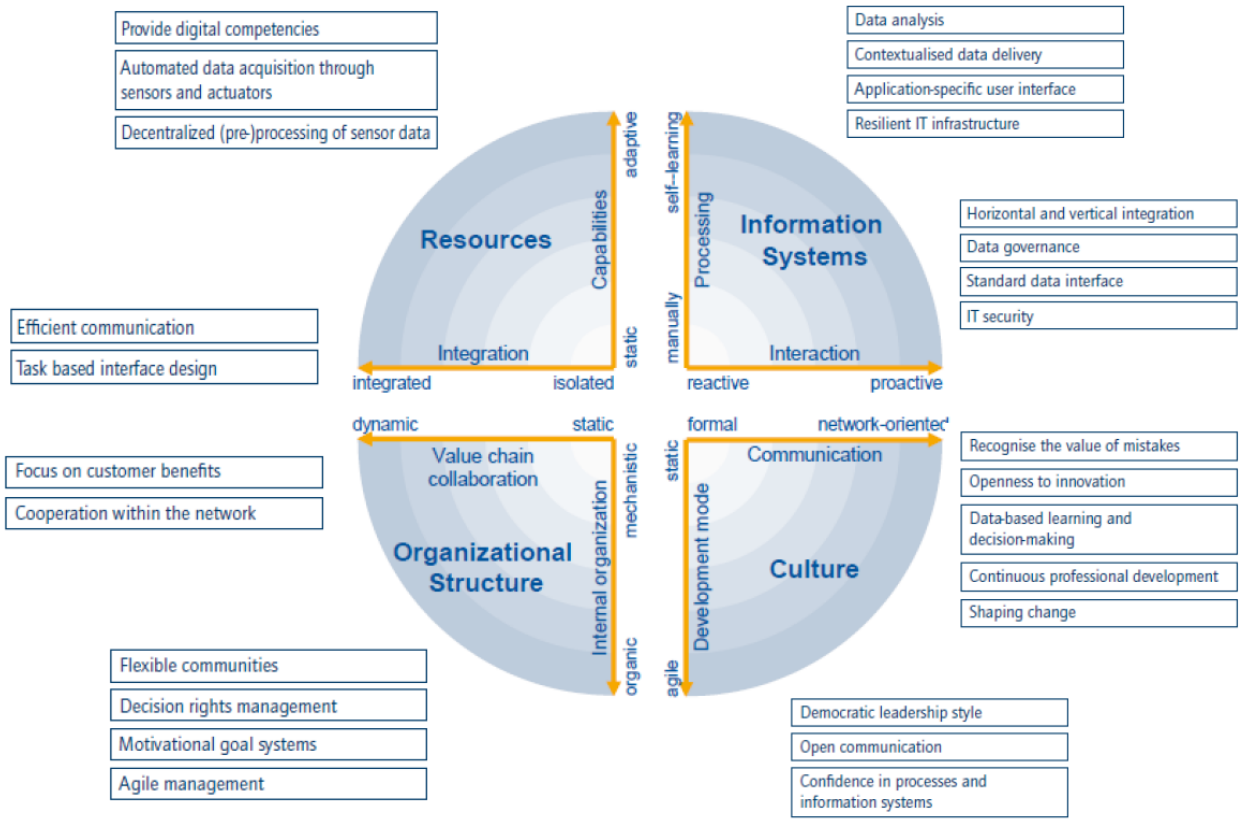


Figure 15 Zones de maturité digitale Acatech – Internet of Manufacturing

Chacun des 4 quadrants a deux principes, ou axes de compétence, qui guident le développement vers un niveau de maturité plus élevé. L'évaluation de chaque principe permet d'évaluer les compétences précisément, et de représenter de manière synthétique et fidèle le niveau de maturité.

Afin de dresser un tableau clair des compétences à acquérir pour atteindre une maturité digitale plus élevée, les principes du modèle de maturité digitale d'Acatech s'avèrent être très pertinents (58), car ils couvrent toutes les problématiques impactant les initiatives de digitalisation, Tableau 7.

Zone	Principe 1	Principe 2
Ressources	Intégration des employés	Capacités digitales et formation
Systèmes d'information	Traitement et préparation des données	Niveau d'interaction des systèmes
Structure organisationnelle	Organisation interne et structure décisionnelle	Collaboration avec les clients et partenaires externe
Culture	Agilité culturelle	Communication

Tableau 7 Les principes associés au modèle de maturité digitale – Acatech

Ce modèle est applicable à l'ensemble des secteurs d'une entreprise manufacturière, de la recherche et développement aux ventes, et le questionnaire d'évaluation comporte plus de 600 questions. Il peut être réalisé en fractions, pour n'évaluer que certaines activités (ex : production seulement).

3.1.1.2. BioPhorum

Biophorum est une entreprise qui rassemble des experts, et qui vise à résoudre les problèmes de l'industrie pharmaceutique, via le développement de stratégies et d'outils. Le modèle de maturité digitale de Biophorum a été développé spécifiquement pour les sites de production de médicaments, et sert à évaluer leur niveau de maturité dans le cadre des stratégies de digitalisation.

Cet outil (60) utilise 5 niveaux, de l'usine « pré-digitale », utilisant des processus manuels basé sur le papier, jusqu'à l'outil de production entièrement automatisée « adaptative », Tableau 8. La plupart des sites de production sont entre le niveau 2 et le niveau 3, avec quelques acteurs du peloton de tête commençant à peine à implémenter des outils du niveau 4, tel que la maintenance prédictive, l'utilisation de Machine Learning pour l'excellence opérationnelle, ou la génération de plan de production basés sur la logistique prédictive (61).

Niveau de maturité	Nom du niveau	Description
1	Outil pré-digitale	Procédés manuels basés sur le papier
2	Silos numériques	Îlots d'automatisation
3	Outil connecté	Haut niveau d'automatisation, intégration et standardisation partielle des systèmes
4	Outil prédictif	Usine en réseau, avec tous les systèmes intégrés, analyse holistique en temps réel
5	Outil adaptatif	Usine du futur', autonome, optimisation automatique, 'plug and play'

Tableau 8 Tableau des niveaux de maturité selon BioPhorum DPMM

D'après le modèle Digital Plant Maturity Model (DPMM) de BioPhorum, la maturité est évaluée selon 8 domaines, séparées en deux catégories, les capacités de l'entreprises, et les domaines transversaux.

Capacités de l'entreprise :

- Capacité de production et automatisation du procédé
- Gestion de la qualité et du laboratoire
- Support à la fabrication
- Planification de production et logistique

Domaines transversaux :

- Employés et culture
- Capacités analytiques
- Interopérabilité et gouvernance des systèmes
- Sécurité et opérations informatique

Le modèle DPMM de BioPhorum propose, dans son outil d'évaluation(60), 189 questions permettant d'évaluer son niveau dans le détail selon chacun des domaines ci-dessus.

Cet outil revêt une pertinence particulière, dans la mesure où il est issu d'un consensus entre 20 experts issus de 11 entreprises majeures de l'industrie, et où il est spécifiquement conçu pour les sites de production pharmaceutique.

3.1.1.3. Maturité digitale de l'industrie pharmaceutique

La maturité de l'industrie pharmaceutique dans son ensemble a été évaluée par des groupes de consultants. Le secteur pharmaceutique n'est pas en avance en termes de maturité digitale, avec 70% des entreprises évaluées par le Boston Consultant Group se situant dans le groupe des « retardataires », avec un retard significatif dans les domaines de gouvernance des données ou d'intelligence artificielle.(62)
McKinsey & Company, une autre entreprise de consultants, témoigne également du retard de l'industrie pharmaceutique par rapport aux « digital champions », et met en avant les 4 axes d'améliorations majeurs : la stratégie, la culture, l'organisation, et les capacités digitales, Figure 16.

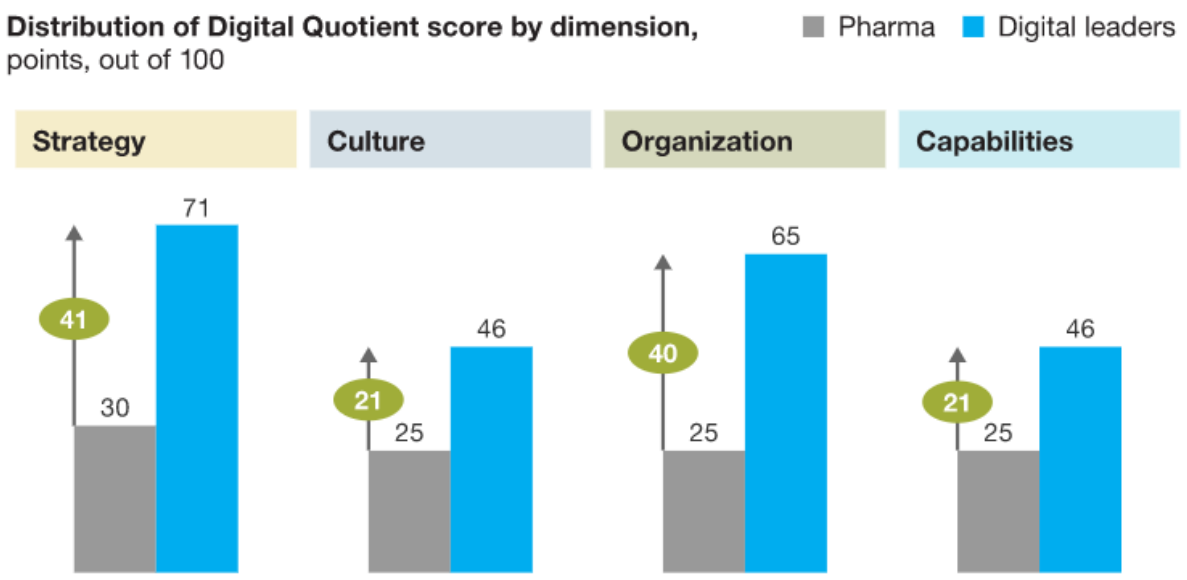


Figure 16 Axes d'amélioration pour la maturité digitale pharmaceutique – McKinsey(63)

Dans ce contexte de retard généralisé de l'industrie, il parait important de profiter des avancées réalisées par d'autres secteurs. Dans les dernières décennies, l'industrie pharmaceutique a mis l'accent sur la recherche et le développement, et l'amélioration du système qualité et de la qualité des produits. D'autres industries, plus compétitives, et produisant des produits présentant moins de risque pour la population, telle que l'industrie pétrolière, ont pris une longueur d'avance sur la transition digitale.

3.1.2. Un site de production 4.0

3.1.2.1. Définition

Le terme d'Industrie 4.0 a été mis en avant par le ministère allemand de l'éducation et de la recherche, en 2011, lors d'un congrès industriel à Hanovre (64).

Il fait appel aux 3 stades d'évolution de l'industrie jusqu'à aujourd'hui :

Industrie 1.0 : Ière révolution industrielle, mécanisation par l'énergie à vapeur

Industrie 2.0 : II^{de} révolution industrielle, production en masse par ligne d'assemblage alimentée par électricité

Industrie 3.0 : automatisation de la production par les systèmes informatisés et automatisés.

L'industrie 4.0 est donc l'évolution de l'industrie telle que nous la connaissons, et fait suite à l'automatisation des lignes de production. Ce nouveau paradigme est défini comme suivant par le rapport d'étude *Industrie 4.0* pour le parlement européen : « L'industrie 4.0 décrit l'organisation des procédés de production basés sur la technologie, et sur les équipements communiquant entre eux sur toutes la chaine de valeur : un modèle d'usine « intelligente », où les systèmes informatisés surveillent les procédés physiques, créent une copie virtuelle du monde physique et prennent des décisions décentralisées basées sur des mécanismes d'auto-organisation. Ce concept prend en compte la digitalisation accrue de l'industrie de production, où les objets physiques sont intégrés de manière transparente dans les réseaux d'information. »(65)
En d'autres termes, l'industrie 4.0 est l'avènement de tout ce qui nous a été promis par les systèmes informatisés au début des années 1990. Tous les systèmes seront connectés, et communiqueront automatiquement, afin de se réguler entre eux, sans aucune intervention humaine.
Par exemple, les données capturées sur un automate lié à une machine de production seront analysées en temps réel, et alimenteront entre autres les statistiques de productivité. Ces dernières seront communiquées au planificateur logistique automatique, qui informera en retour les clients. Ainsi, un ralentissement dans la production, sera communiqué automatiquement aux clients, sous la forme d'un retard de livraison prévu en jours. Cet exemple parait sorti de la science-fiction, et pourtant, c'est une des fonctionnalités typiques d'une organisation de production 4.0, attendue pour 2030, dans 10 ans.

Physiquement, un site pharmaceutique 4.0 est un assemblage d'équipements, de serveurs et de réseaux, on peut y voir des mouvements de biens, qui ne présentent pas de différences majeures avec un site qui pourrait être visité aujourd'hui.
C'est en analysant la couche digitale que le fossé se creuse. Les systèmes informatisés du site 4.0 sont en relation constante, ils possèdent des interfaces avec les équipements de production, entre eux, et remplissent la majorité des fonctions aujourd'hui réalisées par les humains.

Ils sont capables de gérer des volumes de données importants (Big Data), nécessaire à la production automatique de modèles complexes d'analyse (Machine Learning), et ce afin d'être appliqué au procédé lui-même, mais aussi à toutes les fonctions de l'entreprise, telle que les flux logistiques, la gestion des stocks, les analyses d'échantillons etc. Les modèles créés utilisent les données issues de nombreux systèmes afin de prendre en compte tous les facteurs d'influence, tout en mesurant les impacts des changements.
Ce type de fonctionnement nécessiterait moins de main d'œuvre de fabrication, relativement faiblement qualifiée, mais augmenterait significativement le nombre de postes sur les pôles digitalisation, et Data Science. Ce dernier, encore rare dans les sites actuels, serait chargé de maitriser les modèles utilisés afin de garantir leur performance en minimisant les risques associés.

Les estimations actuelles prévoient 9 domaines clés où des avancées majeures seront mises en place dans le cadre de l'industrie 4.0. Le Boston Consulting Group (BCG) les a identifiées dans la Figure 17.

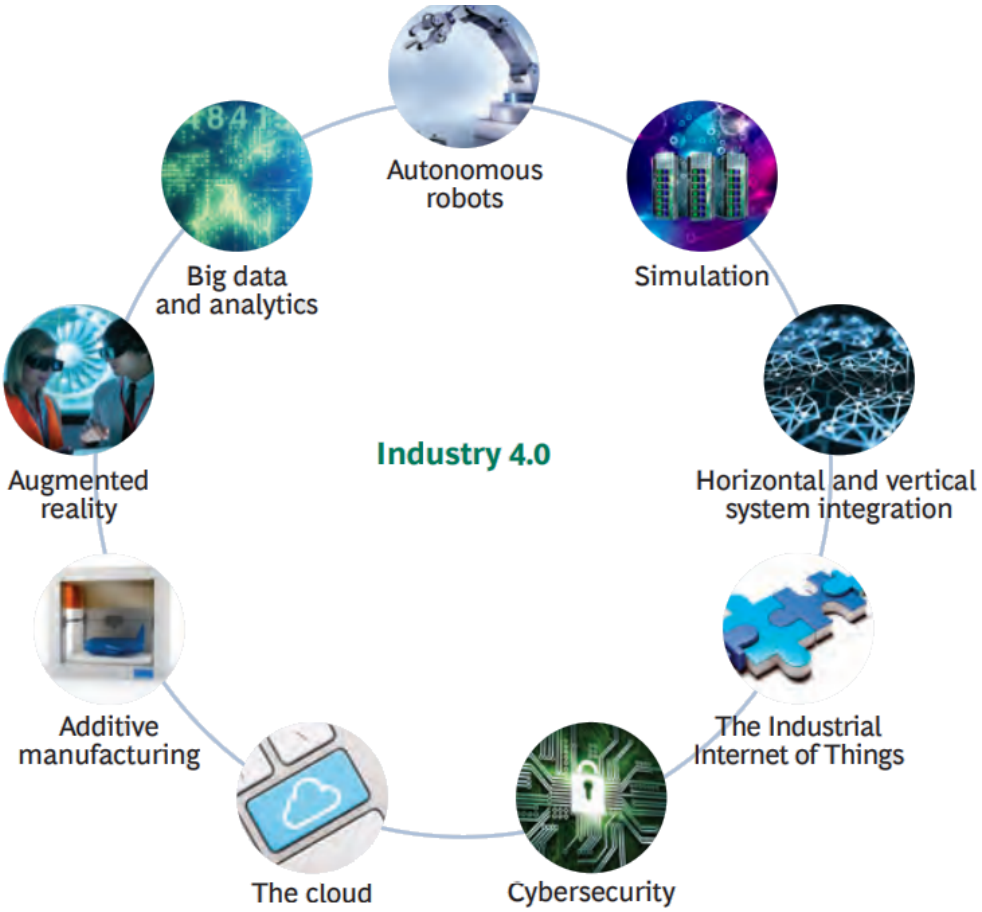


Figure 17 Les 9 technologies clés de l'industrie 4.0 - BCG(66)

Chacune de ces technologies n'aura pas la même empreinte sur l'industrie pharmaceutique, et il est possible de proposer une catégorisation de celles-ci par degré d'impact, le Tableau 9 décrit les impacts attendus et quelques exemples d'applications pour les principales technologies de l'industrie 4.0 dans pour l'industrie pharmaceutique.

Impact	Technologie	Exemples d'applications
Disruptif	**Big Data**	Analyse du procédé, maintenance prédictive, support décisionnel qualité
	Intégration verticale et horizontale des systèmes	Pilotage automatisé des activités, optimisations sur l'ensemble de la chaine de valeur
	Le cloud	Création d'un réseau de sites, expertise partagée
Important	**Simulation**	Plans d'expérience, modélisation d'usure machine, usine virtuelle
	IoT industriel	Maintenance à distance, pilotage adaptatif du procédé
	Réalité augmentée	Procédures vidéo, maintenance & opérations assistée par réalité augmentée
	Cybersécurité	Sécurité des réseaux industriels, Intégrité des données
Mineur	**Fabrication additive**	Impression 3D de prototypes ou de pièces spécialisées en urgence
	Robots autonomes	Prévention et sécurité au travail, formation

Tableau 9 Classification des Technologies 4.0 par degré d'impact

3.1.2.2.Modélisation

Le modèle d'industrie 4.0 est complexe, du fait des nombreuses liens existants entre tous les systèmes et fonctions d'une entreprise. En augmentant le nombre de liens, les interfaces, et les flux d'informations voient également leur nombre croitre, rendant important le besoin de standardisation.

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour représenter l'architecture des logiciels industriels dans l'ère de l'industrie 4.0. Weyrich & Ebert (67) ont compilé

les trois principaux modèles d'architecture des systèmes et des équipements IoT connectés.

(1) L'Industrial Internet Reference Architecture (IIRA), Figure 18, propose de classifier les systèmes et équipements selon leur domaine fonctionnel et fonction centrale. Chacune des catégories présente des besoins et donc des standards différents. La combinaison de la fonction et du domaine permet de rationaliser le vaste spectre des systèmes informatisés de production en un nombre restreint de catégories, permettant ainsi de détailler les enjeux et contraintes s'appliquant à chacune.

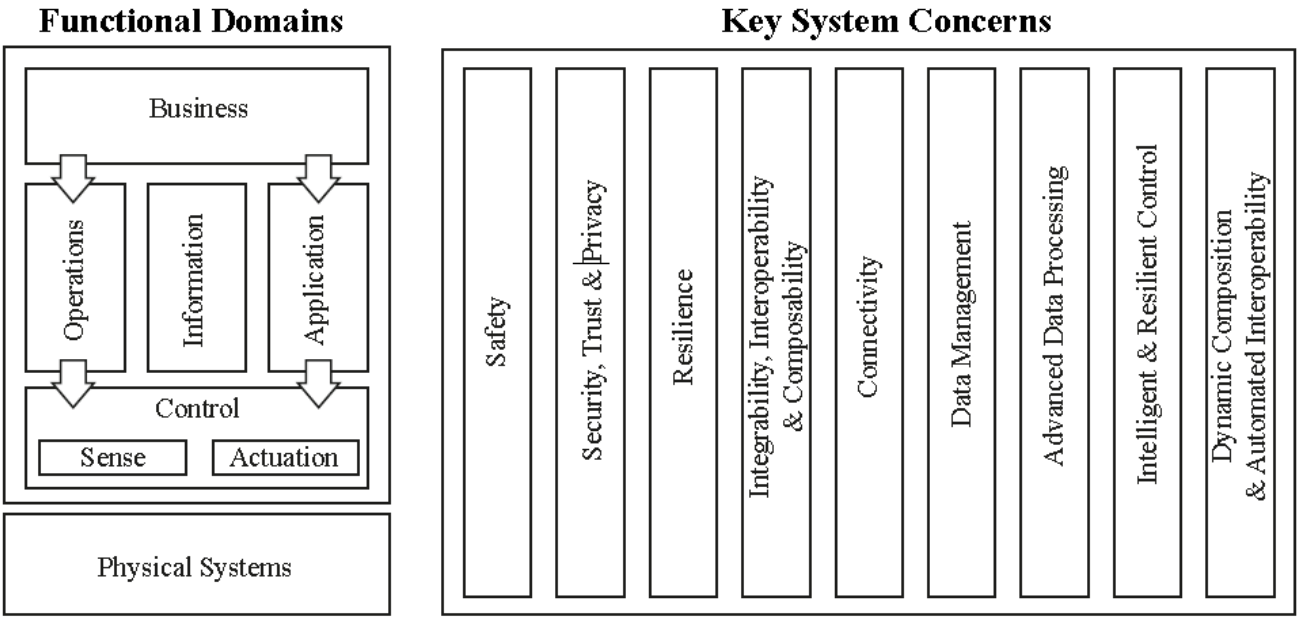


Figure 18 Modèle IIRA d'architecture IoT(68)

Le Reference Architecture Model Industrie 4.0 (RAMI) Figure 19 met en relation les principaux standards d'automatismes existants (IEC62890, IEC62264, IEC61512/ISA95). Il propose une architecture tridimensionnelle, prenant en compte le point de vue de tous les acteurs. Les 3 axes utilisés sont la hiérarchie physique des équipements ou systèmes, tel que décrit dans la norme ISA95. Le second axe décrit le cycle de vie des produits, du développement à la production en routine. Le 3ème axe décrit l'architecture logique en couches, de la plus basse à la plus haute :

- L'équipement (asset)
- La couche d'intégration (intégration)
- Les modes d'accès aux données (communication)
- Le modèle de données (information)
- Le rôle de l'équipement (functional)
- L'organisation (business)

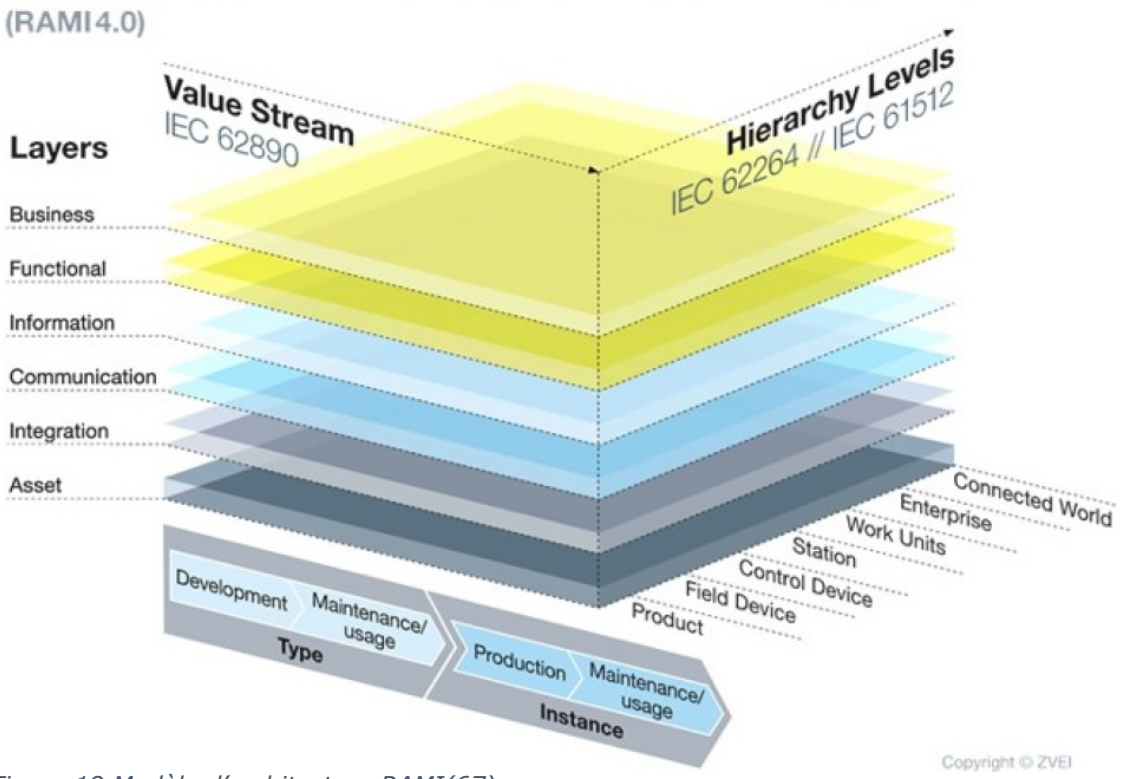


Figure 19 Modèle d'architecture RAMI(67)

(2) Le Stuttgart IT-Architecture for Manufacturing (SITAM), Figure 20, est un concept d'architecture pour les systèmes informatisés qui prend en compte :

- Les systèmes acteurs du cycle de vie entier du produit (équipements procédé, analytiques, systèmes informatisés de terrain, applications web)
- La couche d'intégration « middleware », qui permet la médiation et l'organisation des différents systèmes sous-jacents, et garantit l'intégrité des données
- La couche mobile « middleware » et analytique, fournissent respectivement des fonctions de visualisation mobile, et d'analyse des données, de type descriptive, prédictive, ou normative.

Les usages des systèmes de ces catégories peuvent revêtir un grand nombre d'aspects, et ont pour but final de transformer les données en information, afin d'apporter une valeur ajoutée à l'entreprise, par exemple en supportant la prise de décision.

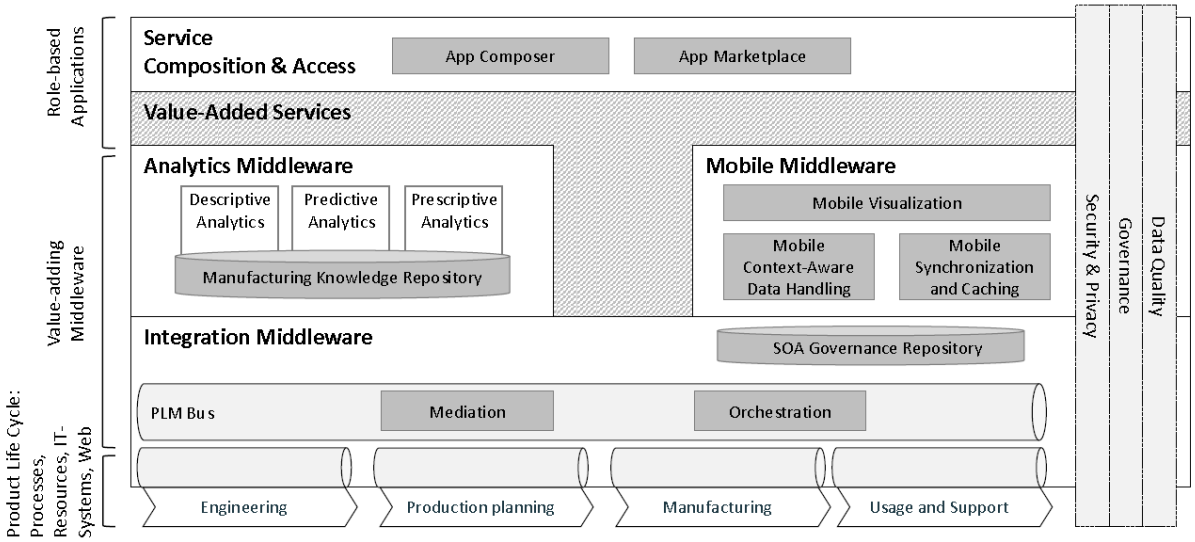


Figure 20 Modèle SITAM d'architecture des SI pour l'industrie(69)

Pour conclure, l'industrie pharmaceutique 4.0 semble être encore loin, au vu du niveau de maturité actuel, et il parait évident que la transition vers le digital sera un des éléments majeurs de différenciation entre les chefs de file de l'industrie et les retardataires. Afin de ne pas prendre de retard vis à vis de l'évolution des technologies, et pour rester en phase avec les attentes des autorités, la digitalisation doit débuter dès aujourd'hui. La planification des activités est essentielle pour implémenter les changements avec une approche économique et basée sur le long terme. Dans ce sens, la planification est un prérequis, au même titre que l'évaluation de la maturité digitale.

3.2. Planifications et priorités

Le passage au digital est un changement important pour l'entreprise et pour les employés, en impactant la nature, la qualité et la productivité du travail. Le changement en entreprise est une activité connue pour faire face à des résistances, de la part des tous les acteurs impactés par ce changement. Les causes sont

connues et documentées, ce sujet ayant été l'objet de nombreuses recherches(70). Dans le cadre de la digitalisation, un certain nombre d'implications potentielles peuvent freiner l'engagement des employés (71):

- Accroissement des inégalités
- Changement d'activité des employés
- Déplacement géographique des employés
- Dépréciation des compétences et inadéquation

Les entreprises doivent donc être vigilante à mettre en œuvre les efforts nécessaires pour étudier l'impact des changements prévus sur les employés, les minimiser et accompagner les personnes impactées dès que possible.
Une étude de CapGémini (72) montre qu'il y a une inadéquation sur l'aspect « culture digitale » des entreprises, entre la direction et les employés, puisqu'en France, 45% des dirigeants pensent la culture de leur entreprise comme digitale, tandis que seulement 3% des employés partagent le même avis.

La digitalisation des processus de travail nécessite une organisation méthodique et précise, afin de garantir le succès du changement. Les processus d'un site de production sont complexes et interdépendants, et la digitalisation d'un seul peut avoir de nombreux impacts.

3.2.1. Stratégie

La digitalisation de chaque processus d'une usine de médicaments ne revêt pas la même importance, ou la même criticité. Afin de les prioriser, de nombreux facteurs rentrent en jeu, et l'élaboration d'une stratégie claire est indispensable. Cette stratégie doit s'appuyer sur les standards établis, tout en prenant en compte les besoins spécifiques de chaque site. Par exemple, le niveau actuel de maturité digitale, ainsi que le niveau de maturité visé auront un impact important sur les projets à déployer. De la même manière, les priorités de l'entreprise et les ressources disponibles influenceront l'ordre des projets de digitalisation.

Afin de prendre en compte tous ces facteurs, les sites de production se lançant dans une initiative de digitalisation devraient suivre le processus d'évaluation, et de définition de stratégie, et produire les livrables suivants :

1- Évaluation du statut actuel
   - Cartographie des systèmes informatisés
   - Cartographie des processus de fabrication
   - Cartographie de l'organisation des services au comité de direction
   - Inventaire des équipements et automatismes (fabrication, laboratoire, maintenance, métrologie, utilités)
   - Description des Processus actuels (ex : dossier de lot en fabrication, revue de dossier de lot, gestion des déviations, libération des lots, réclamations etc.)
   - Architecture réseau du site
   - Ressources allouées au service IT
   - Plan directeur et stratégique du site (forces, faiblesses, objectifs de l'entreprise)

2- Évaluation de la maturité digitale
   - Utilisation de l'outil BioPhorum DPMM version rapide (3 jours), ou structurée (1 mois)
   - Information et obtention de l'aval de l'équipe de direction

3- Élaboration d'une stratégie de transformation digitale
   - Matrice des opportunités et coûts
   - Matrice de priorisation (adhérence à la stratégie générale, bénéfices, coût, ressources, dépendances etc.)
   - Macro-planification des projets et des budgets et ressources nécessaires

Les actions et livrables listés ci-dessus nécessitent un investissement conséquent de la part du site en termes de ressources, en particulier si les inventaires, architectures et cartographies ne sont pas des documents existants. Ces livrables sont requis car ils sont non seulement la base d'une évaluation de l'état du site, mais également car ils forment la base de travail des projets à venir, et sont amenés à être des documents vivants, évoluant avec l'amélioration des systèmes et processus.

Ces documents nécessitent une connaissance approfondie du site, et ne peuvent ainsi pas être élaborés par des ressources externes. Les projets de digitalisation sont souvent externalisés, et un temps et des ressources considérables peuvent être perdues à faire réaliser l'inventaire de processus complexes par des personnes externes à ces derniers, sans l'aide d'experts.

La stratégie digitale doit être supportée par l'entreprise au plus haut niveau, car il s'agit réellement d'une transformation, impactant tous les secteurs de l'entreprise. Le comité de direction du site doit être moteur dans cette transformation. Cela passe par la participation à l'élaboration de la stratégie, afin d'évaluer la faisabilité, et d'attribuer les ressources nécessaires. Cela passe également par l'implication personnelle dans le changement, pour le guider, et aider les employés à accepter une évolution majeure de leurs missions et de leurs outils de travail.
L'accompagnement des employés est une étape clé dans la transformation digitale, puisque ce sont eux qui manieront ces nouveaux outils, et seront au cœur du système.

3.2.2. Planification

Lors de l'élaboration de la stratégie, la phase de planification doit prendre en compte les dépendances et les prérequis au déploiement des projets. L'initiative de transformation digitale touche le site dans son ensemble, et les projets peuvent être conduits côte à côte dans différentes parties du site, tant qu'ils n'ont pas de dépendance l'un envers l'autre. Pour faciliter le déploiement d'une telle initiative, les graphiques ci-dessous proposent, une planification des projets par secteur.

3.2.2.1. Equipements et systèmes de données

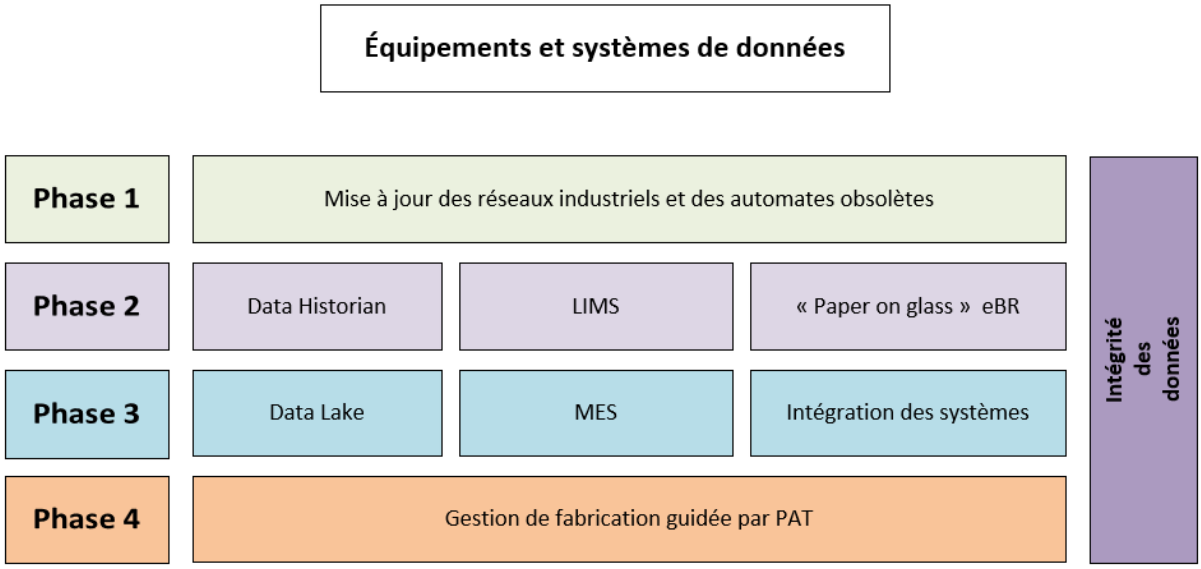


Figure 21 Équipements et systèmes de données

La Figure 21 représente une proposition de planification des projets liés aux équipements de production et de laboratoire, et à leurs systèmes informatisés de gestion et de collecte de données de production. Ces logiciels exploitent les données des équipements pour mieux contrôler la production, ou apporter de nouvelles fonctions. En ce sens, ils nécessitent, pour capturer ces données, d'avoir un accès réseau et une interface logicielle avec les équipements.

La première phase de projets consiste donc à mettre à jour les réseaux industriels pour répondre aux standards en vigueur, notamment en termes de sécurité informatique, et de redondance, afin d'éviter la perte de données. Certains équipements peuvent utiliser du matériel ne supportant pas d'avoir une interface vers un système informatisé externe, il convient alors de remédier à cela en mettant à jour leur système de contrôle ou leur automate.

Il convient de noter que l'intégrité des données est une initiative transverse, à cheval entre la qualité et la production. C'est une exigence réglementaire, mais également une nécessite pour obtenir des données saines et fiables pour nourrir les systèmes. C'est un concept à prendre en compte dans la mise à jour des automates et des systèmes informatisés des équipements, mais également dans tous les projets ultérieurs en relation avec les équipements.

Ces projets permettent de mettre en place lors de la phase 2, les systèmes de collecte de donnée que sont Data Historian pour les équipements de fabrication, et le LIMS pour les équipements du laboratoire. Ce dernier ne remplit pas la seule fonction de collecte des données, mais gère également les fonctions équivalentes d'un MES pour le laboratoire, gestion des recettes, stocks, résultats, etc.
Les projets de collecte des données tel que le data Historian sont des prérequis au MES, qui nécessite une interface à l'équipement pour gérer les recettes de fabrication. Tant que l'intégralité des équipements ne disposent pas d'une interface, le MES de type « paper on glass » est utilisé. Ce dernier consiste à construire le dossier de lot papier sous forme de page internet dynamique où l'opérateur saisit les valeurs à la place de les écrire sur le dossier de lot papier. Ce type de système permet de mettre en place des vérifications automatisées des spécifications, des alertes en cas d'oubli d'une étape, et permet également de collecter les données liées à l'exécution de la recette pour d'éventuelles investigations ou analyses ultérieures.

La phase 3 décrit le déploiement du MES pour l'ensemble de la fabrication, avec une interface vers tous les équipements. Les recettes sont alors gérées de manière centralisée par le MES, et envoyées vers les équipements pour exécution. Le dossier de lot est presque entièrement automatisé, puisque le MES reçoit des équipements les paramètres réels, et valide les étapes de production seul, en fonction de ces derniers. Le Data Lake ou lac de données est déployé, pour centraliser toutes les informations issues des nombreux systèmes informatisés. Il permet, par cette centralisation, de faciliter l'accès de chaque logiciel, aux données issues des autres systèmes.
Les différents systèmes en place sont de plus en plus intégrés, avec des interfaces entre les principaux systèmes, qui travaillent de concert. Par exemple, le logiciel de gestion de la logistique, l'ERP, planifie la production d'un lot, et commande les matières premières au magasin automatiquement. Dans le même temps, le MES attribue un équipement et un opérateur à la machine prévue, en fonction de l'état de qualification, et en vérifiant la date de maintenance préventive. Ces interactions limiteront les erreurs, et traceront toutes les opérations, permettant un contrôle aisé et libérant du temps humain pour travailler à améliorer les opérations.

La phase 4 décrit l'état de l'usine du futur, où les techniques de Process Analytical Technologies (PAT) ont permis de comprendre et de maitriser le design space (DS) du procédé. Ce dernier est régulé automatiquement par le MES, avec des recettes intelligentes, qui ajustent les paramètres en fonction des informations de mesure en temps réel, pour garantir la qualité du produit. Les opérateurs n'ont alors plus qu'un rôle de contrôle, et de gestion des cas exceptionnels, puisque la recette s'exécute automatiquement, et sait gérer les variations dû à l'environnement.

3.2.2.2. Qualité

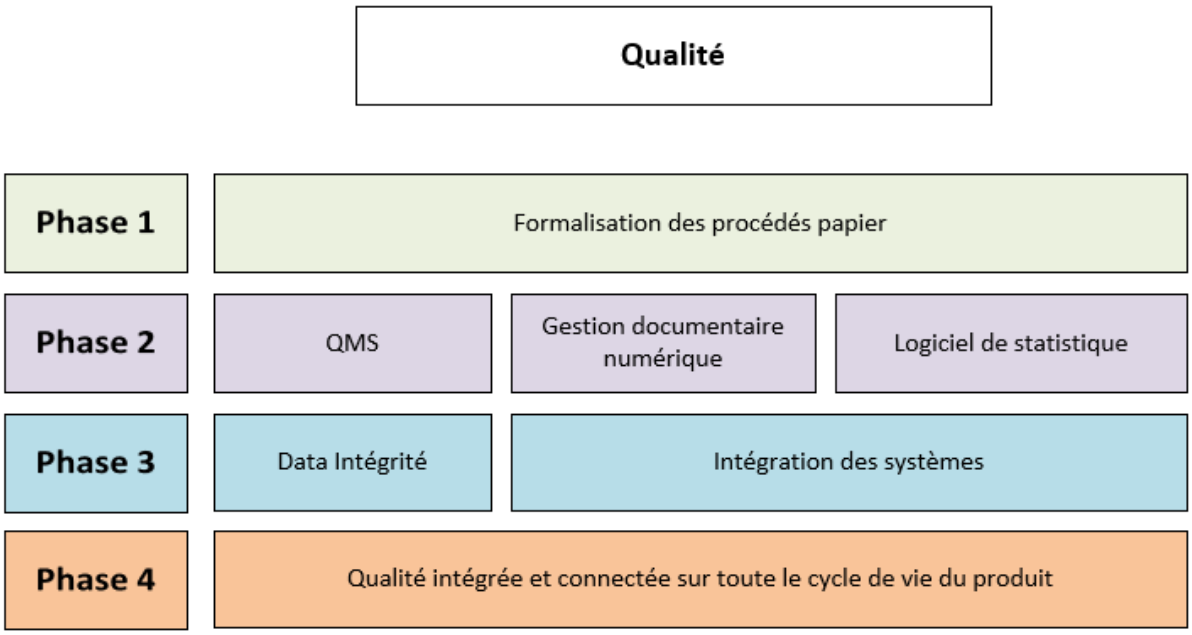


Figure 22 Systèmes qualité

La Figure 22 représente les phases de transition vers un système qualité entièrement digital. Afin de réaliser cette transition, il est nécessaire, lors de la phase 1, de faire l'inventaire, et de documenter les processus existants. Ces processus doivent être documentés afin de faciliter la transition vers le QMS en phase 2. C'est à cette phase que seront implémentés les logiciels représentant le cœur de la digitalisation de la qualité. Il s'agit du Quality Management System, ou QMS, du système de gestion numérique des documents, et du logiciel de statistique. A eux trois, ils couvrent l'ensemble des fonctions pour gérer un système qualité pharmaceutique de manière digitale.

Le QMS couvre toutes les fonctions de gestion du changement, des déviations, réclamations, soit en collaboration avec le système de gestion documentaire, ou de façon hybride, avec un archivage papier.
Le logiciel de statistique permet d'analyser les données issues de la production, la métrologie, ou tout autre secteur de l'entreprise, de manière standardisée et répétable. Il apporte fiabilité et précision, en automatisant les statistiques, un domaine nécessitant une expertise technique, et dont la mauvaise utilisation peut avoir de graves conséquences. Ce type de logiciel rend accessible à toutes les opérations d'analyse statistique basique, utilisées dans les investigations, les activités d'essais et de validation, ou encore les rapports d'APR, ou de CPV.
Le système de gestion documentaire (GED), enfin, permet de gérer numériquement la traçabilité documentaire, et propose notamment des fonctions de gestion des versions, de signature électronique, de gestion des droits, et de recherche contextuelle. Il revêt une importance majeure, au vu du volume de documentation nécessaire à la gestion d'un site pharmaceutique.
Les autorités apprécient les sites ayant implémenté ces logiciels lors d'inspections, car ils permettent une entière traçabilité sur la gestion de la qualité et un accès rapide à l'ensemble du système documentaire.
Une fois ces systèmes en place, la phase 3 vise à implémenter les concepts d'intégrité des données sur l'ensemble du site, un projet facilité par les logiciels de gestion tel que le MES, le LIMS, ou l'ERP. L'intégrité des données est plus laborieuse à implémenter sur les systèmes de production et de laboratoire. Pour ces systèmes propriétaires, l'intégrité des données est tributaire des fournisseurs. Si ces derniers n'investissent pas pour proposer des solutions respectant les exigences des autorités, le seul moyen de respecter ces dernières est d'utiliser des méthodes dites « papier », à savoir des cahiers de suivi, des recettes enregistrées dans les procédures, etc. L'intégrité des données demande alors un effort opérationnel significatif, tandis qu'elle peut être transparente avec une implémentation digitale réussie.

Pour clôturer la phase 3, il convient également de travailler à l'intégration des systèmes. Ce projet est de grande ampleur, mais permet d'augmenter de façon exponentielle l'utilité de chacun des systèmes. En travaillant de manière unifiée, ces derniers permettent d'accélérer les processus, de réduire les inefficacités et les gaspillages, et d'améliorer la qualité (60). Les fonctions telles que la revue par

exception des dossiers de lot ou la gestion facilitée des changements, ne sont possible qu'en ayant une interface établie entre les différents systèmes.

La dernière phase de la transition digitale de la qualité représente la qualité intégrée et connectée sur l'ensemble du cycle de vie du produit. Ainsi, le système qualité du site n'est plus majoritairement isolé mais intégré dans un réseau, de la recherche et le développement du produit, jusqu'aux pharmacies et aux patients. Les spécifications déterminées dès la conception sont entrées dans le système, et évoluent avec le produit. Les déviations et les changements sont accessibles, et leur impact mesuré sur l'ensemble du système. La complexité du système est accrue, mais les utilisateurs sont aidés par une intégration des technologies telles que la recherche sémantique ou l'intelligence artificielle.

3.2.2.3. Logistique

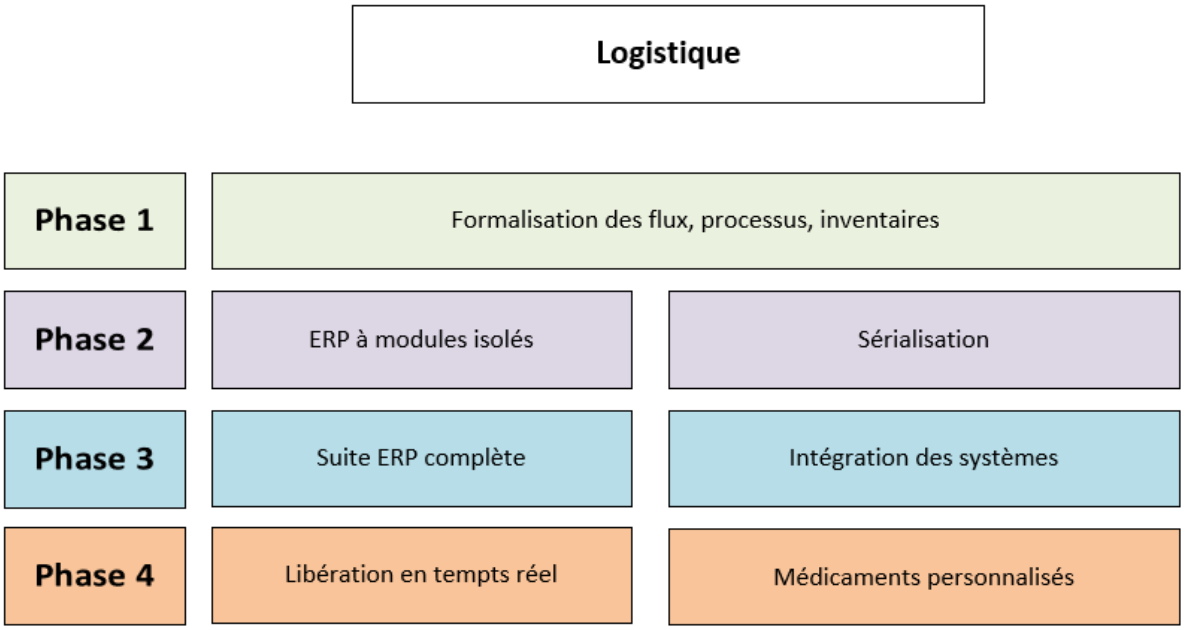


Figure 23 Systèmes de gestion logistique

La Figure 23 décrit les phases de transition digitale pour le secteur logistique. La première phase de cette transition est de formaliser l'existant, à savoir les flux de matières et documentaires, les processus financiers, de planification de production de gestion des stocks, et les inventaires. A la suite de cette formalisation, la seconde phase de projets met en place les modules ERP de finance, de

maintenance et de gestions des stocks, les plus communs dans le secteur industriel. Ces derniers fonctionnent en silo, et les échanges d'informations sont uniquement réalisée par extractions ou communication directe (email, présentations, appel téléphonique). La sérialisation, un système de traçabilité de toutes les boîtes de médicaments, de leur fabrication jusqu'au patient, est le premier projet digital à implémenter, car un consensus entre les autorités pharmaceutiques de chaque pays en a fait un sujet prioritaire. L' objectif est d'avoir une identification unique par boite pour 80% du marché pharmaceutique mondial avant 2020 (73). Cette initiative vise à réduire le volume de contrefaçons de médicaments circulant dans le monde.

La transition vers la phase 3 décrit l'implémentation d'une suite ERP comprenant l'essentiels des modules applicables à l'industrie pharmaceutique, Planning de production, finance & contrôle de gestion, inventaire et mouvements de matières, maintenance et distribution.
L'implémentation de cette suite permet de rendre ces modules collaboratifs et donc d'accroitre leurs fonctionnalités et leur efficacité. La seconde partie de la phase 3 décrit l'intégration de l'ERP avec les autres logiciels tel que le LIMS, le MES ou le QMS. Cette intégration permet, comme décrit pour la phase 3 des logiciels qualité, d'améliorer la qualité en réduisant les inefficacités.
Par exemple, la liaison au LIMS permet d'avoir accès aux certificats d'analyse, et la liaison au QMS permet de lister les déviations, afin de faciliter la libération d'un lot depuis une interface unique. La liaison au MES permet par exemple de mettre à jour le plan de production en fonction d'impondérables de fabrication, afin de refléter immédiatement les délais auprès des clients.

La phase 4 intègre l'intelligence artificielle, qui combinée avec les outils PAT, et une communication accrue vers les systèmes externes des fournisseurs et des clients, permet de mettre en place une automatisation de la majeure partie des tâches nécessaire à la gestion logistique. L'évolution vers cette gestion du futur, et l'intégration de toute la chaine de valeur permettra également de personnaliser les traitements, et de fabriquer des médicaments ciblant spécifiquement les besoins du patient.

3.2.2.4. Utilités et maintenance

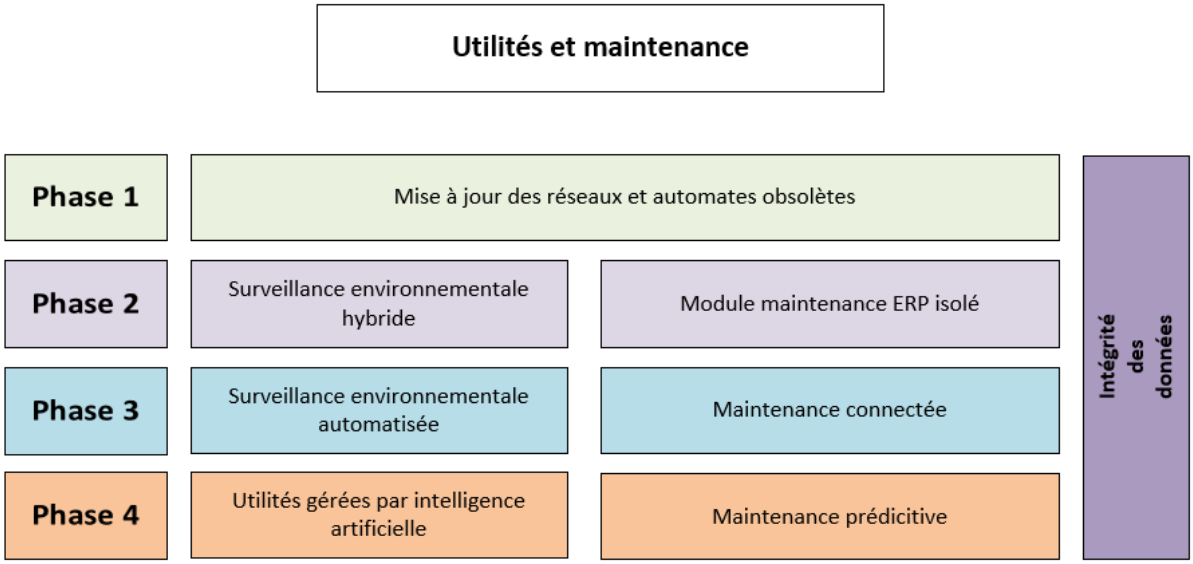


Figure 24 Systèmes de gestion des utilités et de la maintenance

La Figure 24 décrit les phases de transition digitale pour les secteurs des utilités et de la maintenance. Comme pour les équipements de production et de laboratoire, les utilités et la maintenance sont basés sur des automates et l'existence d'un réseau industriel. La première phase dans la digitalisation est donc de les mettre à jour pour supporter la connectivité et l'intégrité des données.

La seconde phase consiste pour les utilités à implémenter un système de surveillance environnementale hybride, avec un logiciel de gestion digital des utilités, et une surveillance ou une collecte des données environnementales qui peut être automatisée ou manuelle. Ce fonctionnement fragmenté est nécessaire en tant qu'état de transition, car le nombre de systèmes et d'automates de surveillance environnementale rend impossible une implémentation centralisée d'un seul tenant.

Du point de vue de la maintenance, la seconde phase nécessite de mettre en place le module maintenance de l'ERP. Ce dernier permet de gérer les activités et les ressources liées à la maintenance, les stocks de pièces détachées, la planification des activités ou encore les gammes de maintenance et plans d'entretien.

La phase 3, met en œuvre l'automatisation de la surveillance environnementale pour l'ensemble des utilités. Les automates de gestion des eaux, de l'air, des

pressions, et de la vapeur sont tous connectés à l'architecture centralisée, qui remplit les rôles d'historisation, et de notification en cas de dépassement des seuils d'alerte. Ce système est interfacé avec d'autres, afin de communiquer par exemple la conformité de l'environnement au MES avant de démarrer la production.
De la même manière, la maintenance connectée implémentée en phase 3 est capable de communiquer non seulement avec les autres modules de l'ERP mais également avec le MES et le logiciel de gestion environnementale. Par exemple, les arrêts liés à la maintenance les délais de réparation en cas de panne sont automatiquement intégrés au planning de production.

La phase 4, enfin, décrit des utilités gérées par intelligence artificielle, qui régulent la quantité d'eau disponible en fonction de la demande, ou qui adapte les seuils d'alerte en fonction du risque pour le produit. Les interventions humaines ne sont nécessaires que pour réaliser les échantillonnages microbiologiques, et en cas d'évènement hors routine.
La maintenance prédictive, elle, permet d'optimiser la disponibilité des équipements, et de réduire le coût de la maintenance, en anticipant les pannes. L'inventaire de pièces détachées est gardé au minimum, car les pièces sont commandées automatiquement en fonction de la probabilité de casse. Le fournisseur peut intervenir à distance et collecter toutes les données issues des capteurs attachés à chaque pièce de la machine.

3.3. Recommandations

L'échec des projets de digitalisation est issu de causes variées, de la planification au déploiement. La littérature (Figure 25) décrit 3 causes principales considérées comme évitables, tandis que les causes liées à la technologie elle-même ne représentent qu'une faible partie des causes d'échec (74). Les causes évitables sont liées à des problèmes humains, tels que la communication et donc l'adhérence des parties prenantes, la gestion du projet, et la définition des objectifs, du cadre, ou encore le manque d'expertise.

Figure 25 Causes d'échec des projets technologiques

La réussite de la phase de déploiement de la stratégie, ou d'implémentation des projets nécessite donc, pour éviter ces écueils, d'avoir une approche méthodique et structurée dans la gestion des projets, une communication claire et fréquente, et une forte réactivité vis-à-vis de changements liés aux objectifs ou au cadre du projet.

Une des priorités, lors du lancement d'une initiative de transformation digitale est d'avoir une vision claire de l'objectif visé. Les sites de production peuvent avoir des priorités ou des besoins différents, et les projets à implémenter peuvent donc varier. Il est important de lancer une initiative basée sur les besoins du site, du point de vue de l'entreprise, et non basée sur un besoin hypothétique d'implémenter la dernière technologie en vogue.

Il est recommandé d'utiliser dans la gestion des bases de données des systèmes type Historian ou LIMS des bases de données séparées par système, et de synchroniser ces données à fréquence régulière (ex. une fois par jour). Cela réduit la charge sur l'infrastructure, et évite de corrompre de multiples bases de données en cas de problème. L'inconvénient majeur est que les données les plus récente ne sont accessibles qu'après la synchronisation, souvent réalisée la nuit.

La digitalisation est un programme de transformation de grande envergure, et met en œuvre des projets de manière concurrente, dans différentes parties d'un site

de production. Cette effervescence peut amener à des conflits de ressources, et nécessite une organisation structurée. Il est donc utile de mettre en place une pôle digitalisation avec des personnes dédiées, et une hiérarchie en place. Si le programme de digitalisation est considéré comme une priorité stratégique, pour faciliter la prise de décision et la communication sur l'ensemble du site, le responsable de ce pôle devrait appartenir au comité de direction.

La standardisation est un principe d'optimisation des ressources, et permet de réduire l'effort mais également la variabilité et l'erreur. Ainsi, les projets de digitalisations gagnent à avoir une approche standardisée du point de vue de la gestion de projet. Non seulement les projets sont mieux encadrés, mais la communication du projet vers l'extérieur est améliorée. Les outils internes aux projets peuvent également être standardisés, les supports de présentations, fichiers de suivi etc. apportent un confort de travail et des échanges facilités.

La digitalisation apporte des bénéfices dès la phase des « silos digitaux », où les logiciels ne sont pas en relation, mais fonctionnent de manière indépendante l'un de l'autre. Cependant, les gains peuvent être capitalisés de manière exponentielle en mettant en relation ces logiciels, c'est le point majeur d'évolution de la phase 2 à la phase 3 de la transition digitale. En connectant les systèmes, et en leur permettant d'exploiter les données des uns et des autres, les fonctionnalités sont grandement améliorées. Il est donc utile de prévoir cette connectivité dès la phase 2, en prenant en compte les besoins d'interface lors de l'expression du besoin, dans les URS par exemple. Ainsi les logiciels choisis auront cette capacité à fournir leurs données à d'autre systèmes.

L'initiative Process Analytical Technology poussée par la FDA depuis 2004, vise à mener les entreprises vers une connaissance plus approfondie de leurs produits et de leurs procédés, par l'étude de tous les facteurs influençant leurs médicaments. Cette initiative est donc intrinsèquement liée à la génération d'un volume de données très important, issu de toute la chaîne de valeur, du développement au patient. Cet immense volume de donnée, fait partie de ce que la littérature appelle Big Data, un concept générique qui semble garantir à celui qui l'utilise un avantage sur sa compétition. Cependant, les données utilisées pour nourrir le Big Data ne seront jamais plus qualitatives que la qualité fournie par leur source de donnée et

leur système de collecte. Cela signifie que le moindre défaut dans la mesure, le formatage ou le stockage des données rend l'utilisation d'un gros volume de données caduque. Il est donc très important de mettre l'accent sur les systèmes de mesure et de collecte de données, afin de s'assurer que ces derniers sont justes, répétables et fiables dans la durée. L'intégrité des données est une initiative critique sur le chemin vers le Big Data.

De la même manière, les systèmes informatisés utilisent de nombreux éléments pour fonctionner, qui font partie de ce que l'on appelle l'infrastructure informatique. Il s'agit des serveurs, des réseaux, des systèmes physiques et virtuels qui permettent de déployer les outils pour supporter la transition digitale. Cette infrastructure est en réalité un ensemble vaste et complexe, nécessitant de multiples expertises pour être conçue et déployée correctement. Cette phase 1, de mise à jour des réseaux et des systèmes d'automatismes doit être déployée selon l'état de l'art, afin de supporter la digitalisation pour de nombreuses années à venir. Cette phase peut être considérée comme la base de la pyramide ayant pour sommet l'industrie 4.0. Sans infrastructure, il n'est pas possible de digitaliser un site de production.

Les ressources nécessaires à la digitalisation sont non seulement financières mais surtout humaines. Cette initiative met en œuvre une majeure partie des employés du site, de manière plus ou moins rapprochée, et il est important d'avoir l'adhérence des personnes qui peuvent faire la réussite de ce programme. Cette adhérence est double, il s'agit de faciliter l'engagement via une gestion du changement, avec une transparence et une communication accrue, afin d'emmener tout le monde dans cette transition. Il s'agit également d'accompagner les équipes, afin de les aider à s'adapter à ce changement majeur. Cela passe par la création de programme de développement digital des employés, pour leur permettre de pallier les lacunes en termes de compétences digitales, et de rester en phase avec l'évolution des tâches liées à la digitalisation. Le développement des employés passe aussi par les échanges internes, les formations, mais également le partage d'expérience externe, avec des initiatives telles que les communautés de pratiques, ou la participation à des évènements professionnels spécialisés.

La transition digitale s'inscrit dans l'évolution de l'industrie pharmaceutique, et du monde en général, et c'est un mouvement qui ne semble pas être temporaire. En ce sens, il est important de d'intégrer, de former et de retenir les ressources qualifiées, qui permettront de réussir cette transition. Les entreprises font souvent appel à des ressources externes pour mener des projets de transformation, dans la mesure où ces ressources ne sont pas toujours disponibles en interne. Il est cependant important de développer en parallèle les compétences en internes. Il peut s'agir du développement des employés existants, mais également de l'attraction de nouvelles ressources qualifiées. Afin de garantir la rétention de ces ressources, l'entreprise doit évaluer ses besoins, et créer les postes nécessaires au bon déroulement des activités pour réussir la transition digitale.

Conclusion générale

L'industrie pharmaceutique est un environnement complexe, du fait des multiples contraintes qui l'encadrent, telles que le nombre d'acteurs sur le marché, la diversité et l'évolution de la réglementation, ou la nécessité de prévenir les nombreux risques existants. Dans ce milieu, les industriels sont poussés à évoluer pour non seulement suivre les réglementations, mais également gagner en compétitivité et en qualité. Au vu de ce contexte, la transformation digitale est vue comme une nécessité et un sujet à fort potentiel, sur lequel l'investissement peut payer. Cet investissement est néanmoins conséquent, et comme pour toute transformation majeure, il doit être justifié par un retour sur investissement. L'engagement dans une telle transformation implique des changements durables dans l'organisation, et nécessite le support de l'équipe de direction, afin d'accompagner ces changements et de ne laisser personne sur le côté.

De nombreux cabinets de conseils proposent leurs services pour supporter les initiatives de digitalisation, des phases de stratégie jusqu'à l'implémentation des projets. Il est utile de se faire accompagner par des experts pour planifier au mieux et éviter les écueils, et ces cabinets permettent de profiter de l'expérience développée auprès d'autres entreprises du secteur, plus en avance dans leur transformation.

L'industrie 4.0 reste à l'heure actuelle une cible distante, dans la mesure où elle anticipe plus de 10 ans d'évolution, tant sur le plan technologique que réglementaire. L'implémentation de technologique de pointe n'a jamais été le fer de lance de l'industrie manufacturière pharmaceutique. Celle-ci a plutôt pour habitude d'attendre qu'une technologie soit éprouvée et sûre, avant de l'implémenter, afin d'éviter tout risque pour les patients. C'est également l'attitude de autorités réglementaires, et cela sera certainement un frein dans la course vers l'innovation digitale. Loin d'être un désavantage, ce côté conservateur de l'industrie pharmaceutique permet d'établir un consensus entre les différents acteurs, et une base saine, pour évoluer en sécurité. La coopération croissante entre les industriels, les autorités, et les acteurs normatifs est rassurante quant à la capacité de résilience dans la transformation digitale de l'industrie pharmaceutique.

Table des illustrations

Figure 1 Comparaison entre PIC et PIC/S 16
Figure 2 Modèle de hiérarchie physique de ISA-S88 et ISA-S95 (12) 19
Figure 3 Catégories de systèmes informatisés GAMP 5 (22) 28
Figure 4 Modèle en V de validation de système informatisé 30
Figure 5 Arrangement hiérarchique des attributs produit et des paramètres procédés 46
Figure 6 Systèmes informatisés de production 48
Figure 7 Données et étendue des fonctions d'un LIMS 50
Figure 8 Modules SAP pour l'industrie pharmaceutique 53
Figure 9 Interface ERP et MES 58
Figure 10 Coût de la qualité d'après le modèle PAF 61
Figure 11 Exemple de comparateur inter-lot 69
Figure 12 Les 6 questions d'un tableau de bord 70
Figure 13 Google Trends, tendance de recherche du terme « digital maturity »(55) 75
Figure 14 Niveaux de développement digital vers l'industrie 4.0 – Acatech(58) 76
Figure 15 Zones de maturité digitale Acatech – Internet of Manufacturing 77
Figure 16 Axes d'amélioration pour la maturité digitale pharmaceutique – McKinsey(63) 80
Figure 17 Les 9 technologies clés de l'industrie 4.0 - BCG(66) 82
Figure 18 Modèle IIRA d'architecture IoT(68) 84
Figure 19 Modèle d'architecture RAMI(67) 85
Figure 20 Modèle SITAM d'architecture des SI pour l'industrie(69) 86
Figure 21 Équipements et systèmes de données 90
Figure 22 Systèmes qualité 92
Figure 23 Systèmes de gestion logistique 94
Figure 24 Systèmes de gestion des utilités et de la maintenance 96
Figure 25 Causes d'échec des projets technologiques 98

Table des tableaux

Tableau 1 Mentions réglementaires aux obligations de validation 24
Tableau 2 Référentiels réglementaires et normatifs de validation de systèmes informatisés..... 27
Tableau 3 Exemple de niveaux de définition d'un besoin en validation de SI 32
Tableau 4 Textes réglementaires et normatifs sur l'intégrité des données 36
Tableau 5 Relations entre les exigences réglementaires et les fonctions d'un QMS 52
Tableau 6 Exemple de données process et données contextuelles 56
Tableau 7 Les principes associés au modèle de maturité digitale – Acatech 77
Tableau 8 Tableau des niveaux de maturité selon BioPhorum DPMM 78
Tableau 9 Classification des Technologies 4.0 par degré d'impact 83

Bibliographie

1. Barkan ID. Industry invites regulation: the passage of the Pure Food and Drug Act of 1906. Am J Public Health. janv 1985;75 (1): 18–26.

2. Swann, JP. The 1941 sulfathiazole disaster and the birth of good manufacturing practices. PDA J Pharm Sci Technol. juin 1999;53(3):148-53.

3. Commission Européenne. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - Volume 4 [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_fr

4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision [Internet]. [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0

6. International Conference on Harmonisation. ICH missions [Internet]. [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ich.org/about/mission.html

7. International Conference on Harmonisation. current members and observers [Internet]. [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: https://www.ich.org/about/members-observers.html

8. International Conference on Harmonisation. List of PIC/S participants [Internet]. [cité 14 févr 2018]. Disponible sur: https://www.picscheme.org/en/members

9. International Conference on Harmonisation. Good practices for computerized systems in regulated "gxp" environments [Internet]. 2007 [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=155

10. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. General Principles of Software Validation Guidance for Industry and FDA Staff [Internet]. 2002 [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/73141/download

11. Organisation internationale de normalisation. Directives ISO/CEI, Partie 2 - Règles de structure et de rédaction des Normes internationales [Internet]. 2004 [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: https://isotc.iso.org/livelink/livelink/fetch/2000/2122/3146825/4229629/4230450/4230454/Directives_ISO_CEI__Partie_2__R_gles_de_structure_et_de_r_daction_des_Normes_internationales__2004__5_me__dition__format_PDF_.pdf?nodeid=4230498&vernum=0

12. ISA-95 Enterprise Control Systems [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: www.isa-95.com

13. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century — a risk-based approach final report [Internet]. 2004 [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/77391/download

14. International Conference on Harmonisation. Quality risk management Q9 [Internet]. 2005 [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

15. International Conference on Harmonisation. Q9 Briefing Pack [Internet]. [cité 13 juill 2019]. Disponible sur: http://www.ich.org/products/guidelines/quality/q9-briefing-pack.html

16. U.S. Department of Defense. Procedures for Performing a Failure Mode, Effects and Criticality Analysis. Vol. MIL–P–1629. 1949.

17. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, PackIng, or Holding. 1978.

18. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Code for Federal Regulations Title 21, Volume 1. avr 2018;

19. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations Computerized Systems in Drug Establishments (2/83).

20. Pharmaceutical Manufacturer Association, Computer System Validation Committee (CSVC). Validation concepts for computer systems used in the manufacture of drug products. Pharm Technol. mai 1986;

21. Tetzlaff, R.F. GMP Documentation Requirements for Automated Systems part I,II,III. Pharmaceutical Technology. 1992;

22. International Society for Pharmaceutical Engineering. GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems. 2008.

23. Kevin Martin, Arthur Perez. GAMP 5 quality risk management approach. Pharmaceutical engineering. juin 2008;

24. Commission européenne. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15: Qualification and Validation [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf

25. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 12 juill 2018]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11

26. cloudapplicationdev. solution agile optimisee en 3 phases [Internet]. Disponible sur: https://www.cloudapplicationdev.com/notre-solution-agile-optimisee-en-3-phases/

27. BioPhorum. Guidance on the use of Agile in a GxP environment [Internet]. Disponible sur: https://www.biophorum.com/data-integrity-agile-guidance

28. Generic-Drug Approval Process Tightened. CQ Alm [Internet]. 1992 [cité 22 juill 2018];(48th ed., 430-32.). Disponible sur: https://library.cqpress.com/cqalmanac/document.php?id=cqal92-1108324

29. Office of Regulatory Affairs. CPG Sec. 120.100 Fraud, Untrue Statements of Material Facts, Bribery, and Illegal Gratuities [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-120100-fraud-untrue-statements-material-facts-bribery-and-illegal-gratuities

30. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. 21 CFR Volume 1.

31. Jain SK, Jain RK. Review of FDA Warning Letters to Pharmaceuticals : Cause and Effect Analysis. Res J Pharm Technol. 31 juill 2018;11(7):3219-26.

32. International Society for Pharmaceutical Engineering. Pharma 4.0 [Internet]. [cité 16 juin

2019]. Disponible sur: http://ispe.org/initiatives/pharma-4.0

33. Commission Européenne. Commission Regulation (EC) No 2023/2006 of 22 December 2006 on good manufacturing practice for materials and articles intended to come into contact with food. 22 déc 2006;

34. 21 CFR Subpart J - Records and Reports [Internet]. LII / Legal Information Institute. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: https://www.law.cornell.edu/cfr/text/21/part-211/subpart-J

35. International Conference on Harmonisation. Q7 Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.

36. International Conference on Harmonisation. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System.

37. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Guideline on general principles of process validation. 1987.

38. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. Process Validation: General Principles and Practices [Internet]. 2011 [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/process-validation-general-principles-and-practices

39. European Medicines Agency. Guideline on Process Validation Draft. 2012.

40. David Jones. Introduce SAP ERP solution for pharmaceuticals [Internet]. 2014 [cité 9 juill 2018]. Disponible sur: http://ictroi.net/introduce-sap-erp-solution-for-pharmaceuticals/

41. Yavari A, Jayaraman PP, Georgakopoulos D, Nepal S. ConTaaS: An Approach to Internet-Scale Contextualisation for Developing Efficient Internet of Things Applications. In 2017 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: http://scholarspace.manoa.hawaii.edu/handle/10125/41879

42. Paviot T. Méthodologie de résolution des problèmes d'interopérabilité dans le domaine du Product Lifecycle Management. (A Methodology for solving interoperability problems in the field of Product Lifecycle Management). In 2010.

43. J. M. Juran. Quality Control Handbook ,. McGraw Hill; 1951.

44. International Conference on Harmonisation. Pharmaceutical Development Q8(R2). 2009.

45. Abeerden Group. The Lean Benchmark Report: Closing the Reality Gap.

46. Cole J. Motorola, change and the development of Six Sigma [Internet]. Process Excellence Network. 2010 [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: https://www.processexcellencenetwork.com/lean-six-sigma-business-performance/columns/motorola-change-and-the-development-of-six-sigma

47. Strong R&. Rath & Strong's Six Sigma Pocket Guide. Köln: Rath & Strong; 2000.

48. Vriens, D. & Philips E.A. Business Intelligence, Marketing. Wijzer Kluwer. 1999;

49. Few S. Information Dashboard Design: The Effective Visual Communication Of Data. 1re éd. Beijing ; Cambride MA: O'Reilly Media, Inc, USA; 2006. 223 p.

50. Davenport TH, Harris JG, Morison R. Analytics at Work: Smarter Decisions, Better Results [Internet]. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: https://hbr.org/product/analytics-at-work-smarter-decisions-better-results/12167-HBK-ENG

51. Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers | Organic Process Research & Development [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op100327d

52. Sule Selcuk. Predictive maintenance, its implementation and latest trends. J Eng Manuf

[Internet]. 2017 [cité 25 juill 2019];Vol 231, Issue 9. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0954405415601640?journalCode=pibb

53. Prajapati A., Ganesan S. Application of Statistical Techniques and Neural Networks in Condition-Based Maintenance. Quality and Reliability Engineering International. 21 mars 2012;

54. Chanias Simon, Thomas Hess. How digital are we? Maturity models for the assessment of a company's status in the digital transformation [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://pdfs.semanticscholar.org/591c/21d32fb98d52e887d50d0a8e204a284afdfa.pdf

55. Google Trends: digital maturity [Internet]. [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://trends.google.fr/trends/explore?date=2013-01-01%202019-05-21&q=digital%20maturity

56. Commission Européenne. Digitising European Industry [Internet]. 2018 juin [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/pillars-digitising-european-industry-initiative

57. Schuh, G., Anderl, R., Gausemeier, J. Industrie 4.0 Maturity Index. Managing the Digital Transformation of Companies (acatech STUDY). Herbert Utz Verlag. 2017;21.

58. Zeller Violett, Hocken Christian, Volker Stich. acatech Industrie 4.0 Maturity Index – A Multidimensional Maturity Model. In Séoul; 2018.

59. Jeff Kavanaugh. Increasing Visibility and Decreasing Complexity with Machine Learning, Data Science and IoT Technologies [Internet]. Internet of Manufacturing South; 2017 nov 29 [cité 2 juin 2019]; University of Texas at Dallas. Disponible sur: https://internetofbusiness.com/wp-content/uploads/2017/12/Day-Two_University-of-Texas-at-Dallas.pdf

60. BioPhorum. Digital Plant Maturity Model [Internet]. BioPhorum. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: https://www.biophorum.com/digital-plant-maturity-assessment-tool/

61. Sandrine Matichard. Industrie 4.0 : Comment Sanofi implémente le digital à tous les étages [Internet]. hubinstitute. Disponible sur: https://hubinstitute.com/2018/industrie-reperes-sanofi-usine

62. Grebe M, Rüßmann M, Leyh M, Franke MR. Digital Maturity is paying off [Internet]. Boston Consultancy Group Inc; 2018 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: http://image-src.bcg.com/Images/BCG-Digital-Maturity-Is-Paying-Off-June-2018_tcm9-195218.pdf

63. Fox B, Paley A, Prevost M, Subramanian N. Closing the digital gap in pharma [Internet]. McKinsey&Company; 2016 nov [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/closing-the-digital-gap-in-pharma

64. Ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche Allemand, BMDF. Industrie 4.0 [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://www.bmbf.de/de/zukunftsprojekt-industrie-4-0-848.html

65. Directorate general for internal policies, Commission Européenne. Industry 4.0 [Internet]. 2016 févr [cité 6 juin 2019]. Disponible sur: http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/570007/IPOL_STU(2016)570007_EN.pdf

66. Philipp Gerbert, Markus Lorenz, Michael Rüßmann, Manuela Waldner. Industry 4.0: The Future of Productivity and Growth in Manufacturing Industries [Internet]. Boston Consultancy Group Inc; 2015 avr. Disponible sur: https://www.bcg.com/fr-fr/publications/2015/engineered_products_project_business_industry_4_future_productivity_growth_manufacturing_industries.aspx

67. Weyrich M, Ebert C. Reference Architectures for the Internet of Things. IEEE Software. 33e éd. 2016;112-6.

68. Industrial Internet Consortium Architecture Task Group. The Industrial Internet of Things Volume G1: Reference Architecture [Internet]. 2019 juin. Disponible sur: https://www.iiconsortium.org/pdf/IIRA-v1.9.pdf

69. Laura Kassner, Christoph Gröger, Jan Königsberger. The Stuttgart IT Architecture for Manufacturing An Architecture for the Data-Driven Factory [Internet]. Stuttgart; 2017. Disponible sur: https://www.ipvs.uni-stuttgart.de/export/sites/default/ipvs/abteilungen/as/abteilung/mitarbeiter/Christoph.Groeger_infos/download/Kassner_Stuttgart_IT_Architecture_for_Manufacturing.pdf

70. Dennis G. Erwin, Andrew N. Garman. Resistance to organizational change: linking research and practice. Leadership & Organization Development Journal. :39-56.

71. European Commission Directorate General for Communication, Network, content and Technology. Report of the high-level expert group on the impact of the digital transformation on EU labour markets [Internet]. 2019 avr [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d9574c3a-67fb-11e9-9f05-01aa75ed71a1

72. Capgemini Consulting. Capgemini Digital Transformation Institute Survey, Digital Culture [Internet]. 2017 avr [cité 7 juin 2019]. Disponible sur: https://www.capgemini.com/consulting/wp-content/uploads/sites/30/2017/07/dti_digitalculture_report.pdf

73. İlaç Takip Sistemi,Système de tracabilité pharmaceutique turc. 2018 World Serialization Map [Internet]. drugtrackandtrace. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: https://www.drugtrackandtrace.com/2018-world-serialization-map/

74. Tanner S. Librarians in the digital age: planning digitisation projects. Program: electronic library and information systems. 1 déc 2001;327–337.

Serment de Galien

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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 ».

THÈSE SOUTENUE PAR : Thomas DOUSSON

TITRE :

DIGITALISATION EN PRODUCTION PHARMACEUTIQUE : VERS L'INDUSTRIE 4.0

CONCLUSION :

L'industrie pharmaceutique est un environnement complexe, du fait des multiples contraintes qui l'encadrent :

- Un environnement compétitif, où la mise sur le marché de produits est un processus long, et où la nécessité d'optimisation des coûts devient croissante sous la pression des marchés
- Une réglementation importante et en évolution constante, pousse les industriels à modifier leurs pratiques, en anticipant les exigences futures
- Un contexte technologique en transformation, avec des avancées majeures à venir dans la prochaine décennie, qui risque de creuser l'écart entre le peloton de têtes et les entreprises retardataires

Dans ce milieu, les industriels sont poussés à évoluer pour non seulement suivre les réglementations, mais également gagner en compétitivité et en qualité. Au vu de ce contexte, la transformation digitale est vue comme une nécessité et un sujet à fort potentiel, et vers lequel il faut se tourner. Cet investissement est néanmoins conséquent, et comme pour toute transformation majeure, il doit être justifié par un retour sur investissement. L'engagement dans une telle transformation implique des changements durables dans l'organisation, et nécessite le support de l'équipe de direction, afin d'accompagner ces changements et de ne laisser personne sur le côté.

Les technologies abouties en 2019 permettent déjà de faire un bond en avant au regard de l'état des sites de production d'il y a dix ans. Les systèmes informatisés disponibles sur le marché permettent de gagner en traçabilité, en productivité et en qualité, et sont déjà très appréciés par les autorités. Ces systèmes sont également des sources précieuses de données, et il est important de s'assurer de la fiabilité de ces dernières via le respect des règles d'intégrité des données.

Le modèle de l'industrie pharmaceutique 4.0 reste à l'heure actuelle une cible distante, dans la mesure où elle anticipe plus de 10 ans d'évolution, tant sur le plan technologique que réglementaire. Malgré cela, un certain nombre d'industriels ont déjà une longueur d'avance dans leur transformation digitale, et ce sont eux qui seront les pionniers des avancées promises par ce standard.
Afin de ne pas stagner et perdre en compétitivité, la digitalisation est vue comme une initiative primordiale et il convient de réfléchir à une stratégie de transformation, sans quoi les risques d'échec sont importants.

Cette transformation présente néanmoins des défis à relever, puisque comme dans tout changement majeur, la résistance est inéluctable. Pour réussir cette transition, il est important que l'équipe de direction soit motrice, et mette en œuvre les ressources nécessaires au succès des projets.
Les corps de métiers sont voués à évoluer et les compétences nécessaires à ces nouveaux métiers ne doivent pas venir uniquement de l'extérieur. Des programmes développant les employés doivent être mis en place, pour accompagner ces dernier dans le changement de leurs pratiques.

La transition digitale des sites de production pharmaceutique est un processus qui ne fait que commencer, et il serait intéressant de faire un état des lieux à 5 ans, pour évaluer si l'écart entre les chefs de file et les retardataires a diminué.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 11/02/20

LE DOYEN

Michel SEVE

Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :