



HAL
open science

Industrie 4.0 l'automatisation des procédés au service de la santé

Mehdi El Amri

► **To cite this version:**

Mehdi El Amri. Industrie 4.0 l'automatisation des procédés au service de la santé. Sciences pharmaceutiques. 2023. <dumas-04257486>

HAL Id: dumas-04257486

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04257486v1>

Submitted on 25 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 - Attribution - Non-commercial use - ShareAlike - International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Industrie 4.0 l'automatisation des procédés au service de la santé.

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par

Mehdi EL AMRI

Soutenue le 16/06/2023 à 18h15

| | |
|---|--|
| <u>Président</u> M. Phillipe LEGRAND | Docteur en pharmacie et Professeur des Universités |
| <u>Directeur</u> M. Michel LEVEL | Docteur d'état en sciences de la vie intervenant universitaire |
| <u>Assesseurs</u> M. Sami RAZZAK | Docteur en pharmacie – Coordinateur fiabiliste (Sanofi) |
| <u>Assesseurs</u> Mme. Claire SAINT ETIENNE | Docteur en pharmacie – Pharmacien Titulaire |

REMERCIEMENTS

A mon jury

Au professeur LEGRAND Philippe président du jury

Je vous remercie de présider mon jury de thèse. Il m'a semblé naturel de vous choisir à mes côtés pour cette dernière ligne droite, vous qui êtes là depuis le début de mes années industries et même depuis la PACES ! Merci encore de m'avoir fait découvrir cette magnifique filière au travers de votre parcours d'enseignement, de nos stages ainsi que de nos projets tutorés.

A Monsieur LEVEL Michel, directeur de thèse

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse. Je ne pouvais faire une thèse en production dans la pharma 4.0 sans vous compter parmi mon jury. Merci pour votre rigueur et cette disponibilité déjà présente lors de nos projets tutorés en 4^{ème} année. Merci de ces échanges riches et ces retours bien fournis ! Merci pour votre implication afin de faire sortir cette thèse au grand jour. En espérant que ce travail soit à la hauteur de vos enseignements.

A Monsieur RAZZAK Samy, jury de thèse

Zine dialna, merci d'être présent pour moi pour ce moment important, pour tous les moments passée ensemble lors de ces sept dernières années. Merci pour tes conseils depuis mon entrée en pharmacie même si on connaît de bien avant. Merci de ton soutien pour cette dernière ligne droite.

A Madame SAINT-ETIENNE Claire, jury de thèse

Merci d'avoir répondu présente à ce grand événement. Merci pour ta confiance et de m'avoir fait découvrir ton métier et ce n'est que le début. Merci pour ce que tu fais pour moi au quotidien cela me pousse à donner le meilleur de moi-même et m'inspire un peu plus chaque jour.

A MA FAMILLE

A ma mère, Khadija... Je te remercie de m'avoir mis au monde et d'être toujours présente à mes côtés quoi qu'il arrive. Tu t'es toujours battue pour que je ne manque de rien, et si j'en suis la aujourd'hui c'est grâce à toi. Je te remercie d'être une mère exceptionnelle sur qui on peut compter. Je remercie le bon dieu de m'avoir donné une mère comme toi. Je te dédie cette thèse tout naturellement car tout ça c'est pour toi et avant tout grâce à toi. Je t'aime maman.

A mon père, Abdelmalek... Je te remercie d'être mon exemple dans la vie. D'être derrière ta carapace le père le plus aimant et fier qui puisse exister. Merci d'avoir, et de tout donner chaque jour pour que je ne manque de rien. Merci de m'avoir hissé jusqu'ici et de m'avoir soutenu dans tous mes projets. Merci pour ta confiance aveugle en moi. Je suis fière d'être ton fils et te rends honneur à toi et à toute la famille EL AMRI avec ce titre. Il est aussi pour toi.

Je t'aime papa

A mon frère, Bilal... Je te remercie d'être là ma bilz, mon petit frère, mon petit génie. Merci d'être ma petite épaule sur laquelle on peut compter. Je suis fier d'être ton frère tu me donnes cette envie de t'inspirer toi et les autres et de jouer au mieux mon rôle de grand frère, mon rôle d'exemple. Loin des yeux près du cœur je serai toujours là pour toi.

A mes frères Mohammed, Hamza, Younnesse... Je suis fière d'être votre exemple et de vous aider à faire ce que vous rêvez de faire. Je ne suis certes pas beaucoup présent mais je serai toujours là pour vous.

A ma famille... Française, marocaine, espagnole, hollandaise où que vous soyez, j'ai partagé et je partagerai avec vous des moments de bonheur, et ce n'est que le commencement. Merci de m'avoir soutenu de loin ou de près tout au long de mes études et d'avoir cru en moi.

A mon petit être vivant... Je te remercie d'être rentrée dans ma vie, merci de m'avoir soutenu et supporté ces six derniers mois, même si tu n'étais pas présente ces sept dernières années tu le seras, je l'espère, jusqu'à la fin.

A MES AMIS

L'équipe, merci de m'avoir apporté de la joie et de la bonne humeur tout au long de mes études. D'avoir partagé ces moments, bons comme mauvais ! Merci pour votre joie de vivre et pour votre soutien. Je serai toujours là pour vous

Laura, merci le sang de la veine d'avoir été là depuis le début une marraine en or ! merci pour tous ces moments passés et ce n'est que le début. Merci pour ta confiance tes conseils de daronne. Ne change rien t'es la meilleure.

Léa, ma petite tête de ballon préféré. Merci pour ton soutien sans faille, et ta présence dans les mauvais moments. Tu pourras toujours compter sur moi.

A MES MENTORS

Monsieur VAPILLON Luc, Merci de m'avoir fait découvrir le monde de l'industrie sous votre angle. Merci pour votre implication et pour votre aide tout au long de mon stage.

Madame CHENE-COTILLON Corinne, Merci pour ta confiance et de m'avoir donné les rênes d'un beau projet. Merci pour ton humanité, ton savoir être et ton management qui m'ont été d'une grande aide. Merci pour ton implication du début de l'alternance jusqu'à la fin de la rédaction de ce mémoire.

Monsieur SAINT ETIENNE Jérôme, Merci pour ta confiance et de me faire découvrir une autre partie du métier de pharmacien titulaire. Merci pour ce que tu fais pour moi au quotidien. Merci pour cette énergie et cette envie de réussir que tu me donnes et cela ne fait que commencer.

DEFINITIONS

IoT : L'Internet des objets (IoT, pour Internet of Things en anglais) fait référence au réseau de dispositifs physiques connectés à Internet, qui recueillent et partagent des données. Cela inclut tout, des appareils ménagers courants tels que les réfrigérateurs et les thermostats, aux systèmes industriels complexes.

Machine Learning : le Machine Learning est une science moderne permettant de découvrir des répétitions (des patterns) dans un ou plusieurs flux de données et d'en tirer des prédictions en se basant sur des statistiques.

ABBREVIATIONS

| | |
|----------------|--|
| AFD | Analyse fonctionnelle détaillée |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament |
| AQ | Assurance qualité |
| AR | Affaires Règlementaires |
| BPF | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| CAPA | Corrective actions Preventive Actions |
| CC | Change Control |
| CFR | Code of federal Regulations |
| DBU | Définition des Besoins Utilisateurs |
| DNE | Débit Normalisé en Eau |
| DTI | : Direction Technique et Ingénierie |
| EHP(F) | : Eau Hautement purifiée (Froide) |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food And Drug Administration |
| FQI | Fiche de Qualification d'Installation |
| FQO | Fiche de Qualification Opérationnelle |
| MES | Manufacturing Execution System |
| IA | Intelligence Artificielle |
| ICH | International Council of Harmonization |
| ISO | Organisation internationale de normalisation |
| IT | Information Technology |
| IoT | Internet des Objets |
| MLE | Marcy l'Etoile |
| OOT/S | Out Of Trend / Specification |
| PAT | Process Analytical Technology |
| PRP-AH | Polyoside Haemophilus AH dérive |
| PTM | Pression Transmembranaire |
| QI | Qualification d'Installation |
| QO | Qualification Opérationnelle |
| QOp | Qualité Opérationnelle |
| QS | Qualité Systèmes |
| Q&V | Qualification et Validation |

QbD Quality by Design

RQIQO Rapport de Qualification d'Installation / Qualification Opérationnelle

SCC Système de contrôle commandes

UF Ultra Filtration

UV Unité Validation

Table des matières

| | |
|--|----|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| DEFINITIONS | 6 |
| ABREVIATIONS | 7 |
| Table des matières | 9 |
| Table des figures | 11 |
| Table des tableaux | 12 |
| INTRODUCTION..... | 13 |
| I : Industrie 4.0 & digitalisation en production, cadre et enjeu..... | 15 |
| 1 Des révolutions industrielles | 15 |
| 2 L'usine digitale..... | 16 |
| 2.1 La création d'une usine 4.0 | 16 |
| 2.2 Digitalisation d'une usine..... | 19 |
| 3 Enjeux de la pharma 4.0..... | 22 |
| 3.1 Santé publique | 22 |
| 3.2 Organisationnels & institutionnels | 25 |
| 3.3 Économie..... | 27 |
| 3.4 Règlementaire..... | 33 |
| 3.4.1 Adaptation de la réglementation aux risques de la pharma 4.0..... | 35 |
| 3.4.2 Outils de l'assurance qualité | 39 |
| 3.5 Ressources humaines..... | 40 |
| 4 Production 4.0 en industrie pharmaceutique | 42 |
| 4.1 Évolution des systèmes de production | 42 |
| 4.2 Assurance de la qualité..... | 44 |
| 4.2.1 La fabrication en continu..... | 45 |
| 4.2.2 L'Intelligence artificielle en industrie | 47 |
| 4.3 Accompagnement au changement..... | 49 |
| 4.4 La production aseptique dans l'ère du 4.0..... | 50 |
| 4.5 Limites de la digitalisation | 52 |
| 5 État des lieux : étude du taux de digitalisation des usines de production de médicaments en France | 53 |
| 6 Le rôle du pharmacien dans la digitalisation de nos usines | 54 |
| 6.1 Enquête - Les nouvelles compétences du pharmacien dans le contexte de la pharma 4.0 | 55 |
| 7 Perspectives d'évolutions | 57 |
| II : Cas pratique l'automatisation des procédés en production | 59 |
| 1 Cadre & contexte..... | 59 |

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Cadre réglementaire | 59 |
| 1.2 | Contexte Industriel | 59 |
| 1.3 | Contexte Financier & organisationnel..... | 64 |
| 2 | Le Système de contrôle commandes du bâtiment (SCC)..... | 64 |
| 2.1 | Plan d'action..... | 65 |
| 2.2 | Problèmes et solutions..... | 68 |
| 3 | Définition des besoins utilisateurs..... | 70 |
| 3.1 | Analyse fonctionnelle détaillée (AFD) | 71 |
| 3.2 | Modifications automate..... | 72 |
| 4 | Qualification – validation..... | 74 |
| 5 | Résultats | 75 |
| 6 | Bilan | 77 |
| | CONCLUSION | 78 |
| | BIBLIOGRAPHIE : | 81 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 Les quatre révolutions industrielles..... | 16 |
| Figure 2 Plan de construction 3D de l'usine de bio production du LFB à Arras (2019)..... | 18 |
| Figure 3 Vue aérienne du site de Stein, Suisse | 20 |
| Figure 4 Quantification indicative des facteurs de valeur..... | 28 |
| Figure 5 Potentiel d'automatisation des métiers en France à l'horizon 2030 | 29 |
| Figure 6 exemple d'un procédé de gestion du risque qualité selon l'ICHQ9..... | 36 |
| Figure 7 Exemple de modèle de système qualité pharmaceutique selon ICH Q10 | 37 |
| Figure 8 Dispositif élastique d'assistance de dos type harnais de force..... | 41 |
| Figure 9 Gamme de bioréacteurs à usage unique Sartorius STR® (de 20 à 1200L) | 43 |
| Figure 10 Filtres à usage unique stérilisants 0,1 et 0,2 µm Millipore..... | 43 |
| Figure 11 Pompe péristaltique avec tête à usage unique Flexicon..... | 44 |
| Figure 12 impression 3D de médicaments avec FabRX, une imprimante 3D agréée par la FDA pour la fabrication d'un médicament commercialisé..... | 48 |
| Figure 13 Le jumeau numérique de Siemens Healthineers..... | 49 |
| Figure 14 Ligne de remplissage aseptique Bausch & Ströbel sous isolateur..... | 51 |
| Figure 15 Schéma détaillé de la gestion d'un changement sur le site de Marcy L'Etoile..... | 62 |
| Figure 16 Architecture du Système de Contrôle Commandes Bâtiment | 65 |
| Figure 18 exemple d'une AFD relative aux opérations de diafiltration concentration sur les modules de diafiltration..... | 72 |
| Figure 19 Interface sur l'écran de pilotage du SCC pour le nettoyage des modules d'UF | 73 |
| Figure 20 Interface sur l'écran de pilotage du SCC lors du déroulement de l'opération de nettoyage des modules d'UF..... | 74 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 Quelques outils digitaux de l'assurance qualité..... | 40 |
| Tableau 2 Nettoyage des modules d'UF validé, situation actuelle vs situation proposée | 63 |
| Tableau 3 Paramètres critiques à suivre en routine (Avant/après)..... | 68 |
| Tableau 4 Extrait des Exigences opérationnelles des besoins utilisateurs pour la modification automate | 71 |

INTRODUCTION

Depuis plus de 150 ans, les institutions étatiques poussent les talents à faire avancer la science afin d'améliorer la vie de leurs citoyens. L'histoire nous montre qu'une population en bonne santé est le moteur d'une économie solide. Dans cette optique, les industries de la santé se sont adaptées au fur et à mesure que les technologies évoluaient. Obtenir des produits de meilleure qualité, avec une plus grande sécurité et une meilleure efficacité pour le plus grand nombre constitue le défi que doivent relever quotidiennement les industriels de la santé.

Bien qu'en retard dans cette nouvelle ère technologique, l'industrie pharmaceutique s'adapte aux nouveaux enjeux de santé publique. Le numérique s'installe peu à peu dans les industries de santé depuis le début des années 90, les faisant rentrer dans l'ère de la digitalisation, encore appelée industrie 4.0.

La pharma dite « 4.0 », également appelée " fabrication intelligente ", désigne l'intégration de technologies avancées telles que l'Internet des objets (IoT), l'intelligence artificielle (IA) et l'automatisation dans le procédé de fabrication pharmaceutique. Cela permet d'accroître l'efficacité, la flexibilité et le contrôle de la qualité dans la production des médicaments. Dans un environnement Pharma 4.0, des capteurs et d'autres dispositifs numériques sont utilisés pour recueillir des données sur le processus de production, qui sont ensuite analysées par des algorithmes d'IA pour optimiser et améliorer le processus. L'automatisation et la robotique sont également utilisées pour augmenter la productivité et réduire le besoin de travail manuel. Globalement, la Pharma 4.0 vise à rendre la production des produits pharmaceutiques plus efficace, plus rentable et plus sûre, tant pour les fabricants que pour les patients.

Tous les domaines sont concernés par cette digitalisation, depuis la recherche d'une substance active jusqu'à la post commercialisation. Afin de transformer tous ces domaines, des investissements financiers et humains colossaux sont mis en œuvre. Mais ce virage qu'entreprennent les industries de la santé se doit d'être bien entrepris. Selon McKinsey¹, ses effets potentiels sur le résultat opérationnel s'échelonnent entre -20 % pour l'entreprise qui subirait le basculement dans l'ère numérique sans s'y adapter, et +40 % pour celle qui mènerait à bien une transformation numérique optimale C'est un tournant clef et risqué pour toutes ces entreprises.

La thèse consacrée à cette nouvelle révolution industrielle sera composée de deux parties :

La première partie fait l'objet d'une réflexion sur les moyens et les outils mis en œuvre pour la transformation des usines de production pharmaceutique.

Elle traitera aussi les impacts du cadre réglementaire ainsi que de l'enjeu économique et humain de cette transformation. Elle posera ainsi les jalons pour le développement de nouvelles compétences chez le pharmacien industriel, acteur principal de cette transformation. La seconde partie est dédiée à un cas pratique d'automatisation d'un procédé de nettoyage au sein de l'entreprise Sanofi, à Marcy L'Etoile, spécialisée dans la production de vaccins.

I : Industrie 4.0 & digitalisation en production, cadre et enjeu.

1 Des révolutions industrielles

Les industries sont synonymes de productivité pour l'économie d'un pays, mais l'industrialisation à proprement parler n'a émergée qu'à la fin du XVIII^e siècle. L'industrialisation est née avec des outils, des inventions comme la machine à vapeur qui a permis de faciliter les échanges. Un siècle après, la deuxième révolution industrielle est arrivée grâce au « fordisme ». Le travail à la chaîne a permis à l'industrie de monter en puissance dans des domaines comme l'automobile et l'aéronautique. L'utilisation de nouvelles énergies telles que l'électricité, le pétrole ou encore le charbon, combinées à l'ingénierie, ont permis le succès de production de masse de la Ford T, par exemple. La standardisation des produits associée à une production de masse a permis de réduire les coûts et de rendre abordable des solutions technologiques améliorant la vie quotidienne. La seconde moitié du XX^e siècle a été marquée par la troisième révolution industrielle. L'invention du transistor, les avancées en physique et en chimie, la miniaturisation des matériaux et des dispositifs électroniques ont fait émerger les télécommunications, l'informatique et aussi le nucléaire, entre autres. Le produit standardisé fabriqué en masse devient peu à peu obsolète et « low cost ». La diversification des produits prend peu à peu de la place pour devenir le nouveau standard. Nous rentrons dans l'ère de la personnalisation et du produit qui convient le mieux pour des personnes différentes. Côté usines, nous observons la multiplication des robots et des automates qui vont permettre de supprimer les tâches dangereuses et sans valeur ajoutée tout en gagnant en productivité. A l'image des usines Toyota qui créèrent un modèle industriel basé sur l'utilisation optimisée des ressources, l'élimination du gaspillage et l'optimisation des stocks, le tout dans une démarche d'amélioration continue.

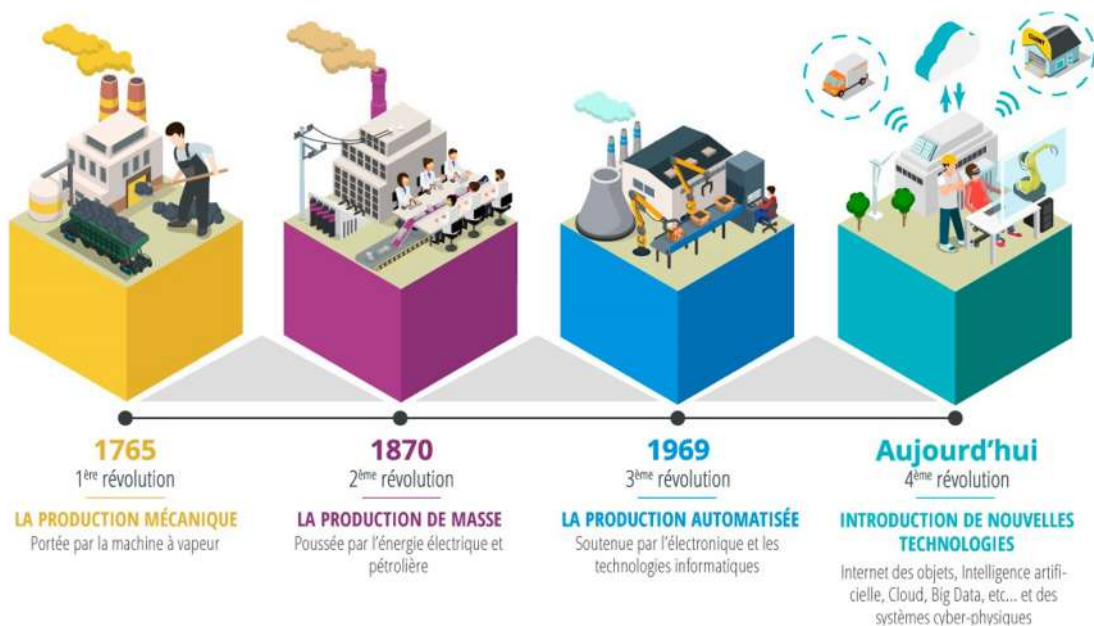


Figure 1 Les quatre révolutions industrielles

La quatrième révolution industrielle qui est en train de se dérouler aujourd'hui vient s'ajouter et amplifier les trois révolutions précédentes. Les systèmes sont devenus capables de connecter les besoins aux capacités et aux performances des machines. Le cloisonnement est en train de disparaître entre le service et les biens. Les entreprises se transforment et deviennent « intelligentes » avec la combinaison d'internet et des dernières technologies comme l'Intelligence artificielle, la Blockchain...

L'usine 4.0 en matière de santé est devenue capable de connecter entre elles différentes technologies afin de créer une synergie efficace de données dans le but de répondre aux besoins des patients. Pour se faire, les industries épaulées par les états² investissent massivement dans des infrastructures qui devront soit être créées de toutes pièces, soit être transformées.

2 L'usine digitale

2.1 La création d'une usine 4.0

Avant de mettre en œuvre une production digitalisée, il faut construire les infrastructures nécessaires. La construction d'une usine de fabrication de médicaments 100% digitale nécessite une planification minutieuse et une conception détaillée pour s'assurer que tous les éléments sont coordonnés de manière efficace et efficiente.

Les étapes typiques de la construction d'une telle usine sont les suivantes :

1. Évaluation des besoins : Les experts de l'industrie et les ingénieurs doivent définir les besoins en matière de production, de technologies et d'infrastructures nécessaires pour construire une usine de fabrication de médicaments 100% digitale.
2. Conception : Des équipes de conception spécialisées en ingénierie, en architecture, en technologies numériques et en systèmes de contrôle de la qualité doivent travailler ensemble pour élaborer un plan de conception détaillé pour l'usine.
3. Construction : La construction de l'usine comprend la construction des bâtiments, l'installation de l'équipement et des technologies numériques, la mise en place des systèmes de contrôle de qualité et la mise en œuvre au sein des infrastructures nécessaires.
4. Qualifications et validation : Une fois l'usine construite, des phases de qualification (Installation, Opérationnelle et Performance) de tous les équipements et locaux doivent être réalisées. S'en suivra une étape de validation rigoureuse de la production afin de s'assurer de la bonne maîtrise du procédé de fabrication. Ceci sera acquis au travers du contrôle de la qualité et de la reproductibilité des productions dans une phase dite pilote.
5. Formation : Les employés de l'usine doivent être formés aux spécifications des procédés et aux technologies utilisées dans l'usine.
6. Mise en service : Une fois les qualifications et la validation terminées, l'usine peut être agréée par les autorités réglementaires compétentes, mise en service et peut commencer à produire des médicaments.

Il est important de noter que la construction d'une usine de fabrication de médicaments 100% digitale nécessite des investissements importants en termes de technologies, de ressources humaines et d'infrastructures, ainsi que des coûts d'exploitation élevés pour maintenir et mettre à jour les systèmes numériques utilisés dans l'usine.

En France, à Arras, le laboratoire LFB sort de terre le plus gros chantier en matière de production digitalisée de médicaments sur le territoire. Le chantier a débuté en 2018 avec pour ambition de tripler sa production d'albumine, de fibrinogène et d'immunoglobuline(s) pour satisfaire la demande nationale en plasma humain. Trois lignes de production dédiées pour trois produits finis sont prévues : c'est le modèle qui a été retenu dans la conception de cette nouvelle usine.

Selon le LFB², en 2015, l'investissement initial était évalué à 300 Millions d'euros avec la création pour la construction de plus de 500 emplois. Aujourd'hui le chantier touchant presque à sa fin avec près de deux ans de retard, il aura finalement coûté près de 630 Millions d'euros avec la création en construction de plus de 1000 emplois. Cette différence de plus de 100% de l'investissement de départ s'explique d'une part, par une sous-estimation des besoins initiaux, par des retards de livraisons et des non conformités d'équipements à réception et d'autre part, un turn-over important des employés attachés à la construction, ainsi que par l'impact de la crise du COVID-19. La bonne définition des besoins et l'établissement d'un cahier des charges précis sont ainsi vitaux pour la réussite et le financement d'un tel projet et ceci, en considérant le recrutement adéquat du personnel jusqu'au lancement de la fabrication des produits.

Le site d'Arras est l'exemple type d'une fabrication dite 4.0. Toutes les étapes de fabrication et de contrôle se font sur le même site. Équipés du M.E.S (Manufacturing Execution System) les ateliers de production disposent de l'outil de pilotage intelligent le plus poussé dans le monde de la pharmacie industrielle. Celui-ci permet de contrôler, et de vérifier chaque étape de production. Il est intégré au système informatique de l'usine, il garantit une traçabilité en temps réel des opérations pharmaceutiques, le tout étant piloté à distance via des tablettes ou des écrans.

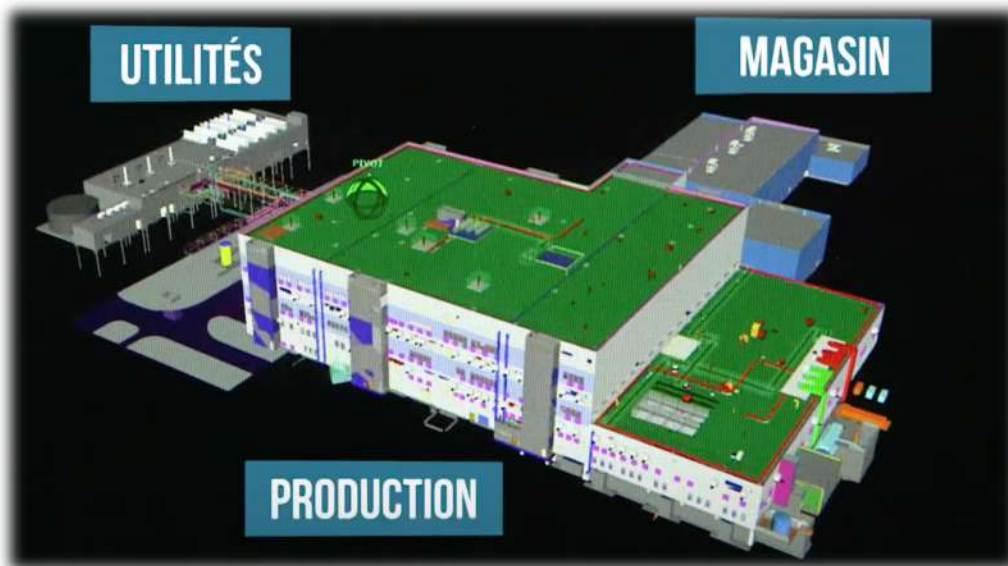


Figure 2 Plan de construction 3D de l'usine de bio production du LFB à Arras (2019)

Tout a été conçu pour que l'intervention humaine soit quasi nulle tout le long du procédé de fabrication afin d'éviter la contamination et ainsi garantir la qualité et la sécurité des produits.

2.2 Digitalisation d'une usine

Dans l'industrie, les usines déjà existantes et fonctionnelles connaissent elles aussi une transformation majeure. Avec l'avènement de cette nouvelle ère qu'est celle du digital, une mise à jour s'impose afin de conserver une bonne compétitivité, et surtout de s'adapter aux nouveaux besoins et à cette nouvelle façon de travailler qui s'est installée dans une optique d'amélioration continue.

Afin d'appliquer ce nouveau dogme à nos industries, il faut tout d'abord évaluer les ressources nécessaires, que celles-ci soient techniques et humaines. Le financement d'une telle transformation a un impact majeur sur le présent et le futur de l'entreprise entreprenant ce genre de chantier. Il en va de même concernant les efforts à fournir par le personnel interne et externe à l'entreprise. Tout le monde y est impliqué, des décideurs jusqu'aux ouvriers. Pour mener à bien ce genre de projets, la méthode de transformation digitale AGILE³ est la méthode de référence. Bien que différente dans sa mise en œuvre d'une entreprise à une autre, cette méthode comporte des valeurs communes lorsqu'il s'agit d'entreprendre un chantier de transformation digitale.

La transformation digitale AGILE est une approche qui consiste à adopter une approche itérative et adaptative pour la mise en œuvre de technologies numériques dans une organisation, y compris dans une usine de production de médicaments. Voici les principaux principes de la transformation digitale AGILE :

1. Flexibilité : Cette approche met l'accent sur la flexibilité et l'adaptabilité aux changements. Les organisations adoptent une mentalité de test et d'apprentissage continu, en ajustant les stratégies et les plans en fonction des résultats et des feedbacks.
2. Collaboration : Elle vient favoriser la synergie étroite entre les équipes impliquées dans la transformation digitale, y compris les équipes IT, les opérationnels, la qualité (produit, système etc.), et d'autres parties prenantes. Une communication transparente et une collaboration étroite sont essentielles pour identifier rapidement les défis et trouver des solutions adaptées.
3. Itération : L'approche Agile encourage les itérations fréquentes et rapides, avec des cycles de développement courts et des livraisons de fonctionnalités incrémentales. Cela permet d'obtenir rapidement des résultats tangibles, de les tester et de les ajuster en fonction des besoins et des « feedbacks » des utilisateurs.
4. Orientation client : L'accent est mis sur la satisfaction du client en plaçant les besoins des clients au centre des décisions et des développements. Cela implique de

comprendre les besoins des utilisateurs finaux, d'obtenir leur retour d'appréciations et de s'adapter en conséquence pour offrir des solutions qui répondent à leurs attentes.

5. Innovation : Elle encourage l'expérimentation et l'innovation, en permettant aux équipes de tester de nouvelles idées et de prendre des risques calculés. Les échecs sont considérés comme des opportunités d'apprentissage et de progression.
6. Pilotage par les données : Cette approche repose sur l'utilisation de données pour prendre des décisions éclairées. Les données sont collectées, analysées et utilisées pour évaluer les résultats, mesurer les performances et orienter les décisions de transformation digitale.
7. Amélioration continue : La méthode Agile va encourager l'amélioration continue en identifiant les opportunités d'amélioration, autant des technologies que des méthodes en ajustant les stratégies et les plans en conséquence, et en s'engageant dans un processus itératif d'amélioration constante.

En résumé, la transformation digitale Agile est une approche itérative, flexible et axée sur la collaboration, l'innovation et l'orientation client pour la mise en œuvre de technologies numériques dans une organisation, y compris pour une usine de production de médicaments. Elle favorise l'adaptabilité, l'expérimentation et l'amélioration continue pour atteindre les objectifs de transformation digitale de manière efficace et efficiente.

Un exemple d'usine ayant réalisé sa transformation digitale avec la méthode AGILE est le site de production de Stein⁴, de Novartis en Suisse.



Figure 3 Vue aérienne du site de Stein, Suisse

Cette usine est un centre d'excellence pour la fabrication de médicaments biologiques et de thérapies cellulaires et géniques. Voici quelques points clés concernant la transformation digitale de cette usine :

1. Technologies de fabrication avancées : L'usine de Stein a intégré des technologies de pointe pour automatiser et optimiser les processus de fabrication. Par exemple, elle utilise des bioréacteurs à usage unique pour la production de médicaments biologiques, ce qui permet de réduire les risques de contamination croisée et d'accélérer le changement de production entre différents produits.
2. Analyse des données et intelligence artificielle : L'usine de Stein utilise des capteurs et des systèmes de surveillance en temps réel pour collecter des données sur les processus de fabrication. Ces données sont ensuite analysées à l'aide de l'intelligence artificielle et du « machine learning » pour optimiser les processus de production et améliorer la qualité des produits.
3. Robotique et automatisation : L'usine de Stein a également intégré des robots et des systèmes automatisés pour améliorer l'efficacité de la production et réduire les erreurs humaines. Par exemple, des robots sont utilisés pour la manipulation des matériaux et des échantillons, ainsi que pour la préparation et le conditionnement des produits finis.
4. Formation et soutien aux employés : Novartis a investi dans la formation et le soutien de ses employés sur le site de Stein pour les préparer à travailler avec les nouvelles technologies et les processus numériques. Des programmes de formation continue et de mentorat sont mis en place pour accompagner les employés tout au long de la transformation digitale.
5. Collaboration avec des partenaires externes : L'usine de Stein collabore avec des partenaires externes spécialisés dans les technologies digitales pour accélérer l'innovation et la mise en œuvre de nouvelles solutions. Par exemple, Novartis travaille avec des entreprises spécialisées dans la robotique, l'analyse des données et la biotechnologie pour développer des technologies de fabrication avancées et améliorer la qualité des produits.

La transformation digitale de l'usine de Stein est un exemple concret de la manière dont Novartis a réussi à intégrer des technologies numériques pour optimiser ses processus de fabrication et améliorer la qualité de ses médicaments. Cet exemple illustre comment une entreprise pharmaceutique peut tirer parti des technologies numériques pour optimiser ses processus de fabrication et rester compétitive sur le marché.

En termes de mobilisation de ressources, Novartis a investi plus d'une centaine de millions d'euros pour la digitalisation de ses usines rien qu'en thérapies cellulaires qui constituent le fer de lance de son portefeuille de produits.

En somme transformer une usine a du sens, afin de maintenir une compétitivité sur le terrain, de gagner en efficacité et en maturité, mais cela nécessite un certain temps ainsi que des ressources significatives pour y arriver.

3 Enjeux de la pharma 4.0

3.1 Santé publique

Les enjeux de santé publique liés à l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique sont nombreux et revêtent une grande importance pour le bien-être des populations. Voici quelques-uns de ces enjeux avec un exemple d'application :

- Amélioration de l'accès aux médicaments⁵ : L'automatisation et l'optimisation des processus de fabrication grâce à l'Industrie 4.0 peuvent permettre de réduire les coûts de production et d'augmenter la disponibilité des médicaments, ce qui peut contribuer à améliorer l'accès aux traitements pour les patients, en particulier dans les régions où l'accès aux soins de santé est limité.

Exemple : L'entreprise pharmaceutique GSK s'est engagée à améliorer l'accès à ses médicaments dans les pays en développement en adoptant des modèles de tarification différenciés et en travaillant avec des partenaires pour renforcer les systèmes de santé locaux.

- Qualité et sécurité des médicaments⁶ : Les technologies de l'Industrie 4.0, telles que la traçabilité et la surveillance en temps réel, peuvent aider à garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de la chaîne de production et de distribution. Cela peut réduire les risques d'erreurs de médication, de contamination et de falsification des médicaments, contribuant ainsi à protéger la santé des patients.

Exemple : L'utilisation de la technologie de sérialisation par l'entreprise pharmaceutique Pfizer pour assurer la traçabilité de ses médicaments, afin de prévenir la falsification et d'améliorer la sécurité des patients.

- Développement de traitements personnalisés⁷ : L'Industrie 4.0 offre la possibilité de développer des traitements personnalisés pour les patients en fonction de leurs spécificités génétiques, de leur état de santé et de leurs besoins spécifiques. Les

médicaments personnalisés peuvent ainsi offrir une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires, améliorant de fait les résultats cliniques pour les patients et la qualité des soins de santé.

Exemple : Le programme All of Us, lancé par les National Institutes of Health aux États-Unis, vise à collecter des données génétiques et de santé de millions de participants pour accélérer la recherche sur les traitements personnalisés.

- Accélération de la recherche et du développement⁸ : L'application de technologies telles que l'intelligence artificielle et l'analyse de données à grande échelle peut accélérer la recherche et le développement de nouveaux médicaments, permettant ainsi de répondre plus rapidement aux besoins de santé publique, tels que les maladies émergentes ou les pandémies.

Exemple : L'utilisation de l'intelligence artificielle par l'entreprise pharmaceutique AstraZeneca pour analyser des données de recherche volumineuses et complexes, afin d'accélérer le développement de nouveaux médicaments.

- Surveillance et réponse aux épidémies⁹ : L'Industrie 4.0 peut aider à améliorer la surveillance des maladies infectieuses et la réponse aux épidémies en facilitant la collecte, l'analyse et le partage de données sur la santé publique. Cela peut permettre aux autorités sanitaires de détecter et de contenir rapidement les épidémies, minimisant ainsi leur impact sur la santé publique.

Exemple : L'utilisation de la plateforme ProMED-mail pour surveiller et signaler les épidémies de maladies infectieuses en temps réel, en combinant les données provenant de différentes sources et en utilisant des algorithmes pour détecter les signaux d'épidémie.

- Réduction des inégalités en matière de santé¹⁰ : L'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique peut contribuer à réduire les inégalités en matière de santé en améliorant l'accès aux médicaments et aux soins de santé pour les populations défavorisées. Cependant, il est important de veiller à ce que les avantages de ces technologies soient partagés équitablement et ne creusent pas davantage les inégalités existantes.

Exemple : L'objectif 3 des Objectifs de développement durable des Nations Unies vise à garantir une vie saine et promouvoir le bien-être pour tous à tout âge, en mettant l'accent sur l'accès universel aux médicaments et aux soins de santé.

- Sensibilisation et éducation du public¹¹ : L'Industrie 4.0 peut également être utilisée pour informer et éduquer le public sur les questions de santé publique, par exemple en utilisant les médias sociaux et les plateformes numériques pour diffuser des informations sur la prévention des maladies, les traitements et les modes de vie sains. Une population bien informée et éduquée est mieux équipée pour prendre des décisions éclairées en matière de santé et contribuer à l'amélioration de la santé publique.

Exemple : Les campagnes de santé publique, comme la campagne anti-tabac "Truth" aux États-Unis, ont utilisé des plateformes numériques et des médias sociaux pour sensibiliser et éduquer le public sur les dangers du tabagisme et encourager les gens à arrêter de fumer.

- Confidentialité et protection des données de santé¹² : Avec l'adoption croissante de l'Industrie 4.0, de grandes quantités de données de santé sont collectées, stockées et analysées. Il est essentiel de garantir la confidentialité et la sécurité de ces données pour protéger la vie privée des patients et préserver la confiance dans le système de santé. Les entreprises pharmaceutiques et les prestataires de soins de santé doivent mettre en place des politiques et des procédures robustes en matière de cybersécurité et de protection des données pour répondre à ces préoccupations.

Exemple : La réglementation européenne sur la protection des données (GDPR) impose des exigences strictes en matière de confidentialité et de sécurité des données de santé, y compris des sanctions importantes pour les violations de la protection des données.

- Collaboration entre les acteurs de la santé¹³ : L'Industrie 4.0 encourage la collaboration entre les différents acteurs de la santé, tels que les entreprises pharmaceutiques, les organismes de recherche, les prestataires de soins de santé et les autorités sanitaires. Cette collaboration peut permettre de partager des connaissances et des ressources, d'accélérer l'innovation et d'améliorer les résultats en matière de santé publique. Toutefois, il est important de veiller à ce que cette collaboration se fasse dans le respect de l'éthique et de la réglementation en vigueur.

Exemple : L'initiative Medicines Patent Pool, soutenue par l'Organisation mondiale de la santé et d'autres acteurs internationaux, facilite la collaboration entre les entreprises pharmaceutiques pour partager des brevets et des connaissances, dans le but d'accélérer le développement et la distribution de médicaments abordables pour les maladies telles que le VIH/sida, l'hépatite C et la tuberculose.

- Adaptation aux défis de santé publique futurs¹⁴ : L'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique doit être envisagée dans une perspective à long terme, en tenant compte des défis futurs en matière de santé publique, tels que le vieillissement de la population, les maladies chroniques, la résistance aux antibiotiques et les changements climatiques. Les entreprises pharmaceutiques et les décideurs politiques doivent travailler ensemble pour s'assurer que les technologies de l'Industrie 4.0 sont utilisées de manière durable et responsable pour relever ces défis et améliorer la santé publique.

Exemple : L'adoption par l'Organisation mondiale de la santé du Plan d'action mondial pour la prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles, qui vise à réduire la mortalité prématurée due aux maladies non transmissibles de 25 % d'ici 2025, en s'appuyant sur des approches innovantes et des technologies pour améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement.

Enfin, la personnalisation des traitements représente aussi un enjeu majeur de santé publique. En effet, l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique offre également la possibilité de développer des traitements personnalisés pour les patients. La fabrication additive, par exemple, peut être utilisée pour produire des médicaments sur mesure avec des doses et des formes spécifiques pour chaque patient. Selon une étude du cabinet de conseil KPMG¹⁵, on observe une multiplication par 69 en 10 ans le nombre de publications liées à ce sujet (2010-2019).

Les enjeux de santé publique liés à l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique sont vastes, complexes et sont largement exposés à l'environnement socio-culturel. Les entreprises et les décideurs politiques doivent travailler ensemble pour s'assurer que ces technologies soient utilisées de manière éthique, responsable et équitable pour améliorer la santé publique et répondre aux besoins de santé de la population.

3.2 Organisationnels & institutionnels

Les enjeux organisationnels liés à l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique sont nombreux et ont un impact significatif sur la manière dont les entreprises fonctionnent et évoluent. En effet, il faudra tout d'abord amorcer la transformation culturelle et la gestion du changement. Il est essentiel d'encourager l'innovation, l'agilité et la prise de risque pour réussir dans un environnement en constante évolution. Pour ce faire, les entreprises doivent

investir dans la formation des employés, promouvoir une culture d'apprentissage continu et mettre en place des mécanismes de gestion du changement pour faciliter la transition vers de nouvelles technologies et processus de travail.

Pfizer a lancé un programme de transformation numérique appelé "Dare to Try"¹⁶ (Osez essayer) pour promouvoir une culture de l'innovation et du changement au sein de l'organisation. Ce programme encourage les employés à prendre des risques calculés et à adopter une approche plus agile pour résoudre les problèmes. Pfizer a également mis en place un laboratoire d'innovation numérique interne pour explorer de nouvelles idées et technologies et collaborer avec des startups et des partenaires technologiques.

Ensuite, il faudra investir dans la formation et le développement des compétences. Les compétences requises pour réussir dans l'Industrie 4.0 diffèrent de celles traditionnellement valorisées dans le secteur pharmaceutique. Les employés doivent être formés aux nouvelles technologies, telles que l'intelligence artificielle, l'Internet des objets et l'analyse de données, ainsi qu'aux compétences interdisciplinaires, telles que la gestion de projet et la collaboration interfonctionnelle.

Novartis a lancé un programme de formation en intelligence artificielle¹⁷ pour ses employés, en partenariat avec Coursera. Ce programme permet aux employés d'apprendre les bases de l'intelligence artificielle et de développer des compétences en analyse de données, en apprentissage automatique et en programmation.

La pharma 4.0 encourage aussi la collaboration étroite entre les différents départements et fonctions internes à l'entreprise. Les équipes de recherche et développement, de production, de marketing et de vente doivent travailler ensemble pour tirer pleinement parti des nouvelles technologies et du processus de travail. La mise en place d'équipes interfonctionnelles peut faciliter cette collaboration et assurer une meilleure coordination dans la mise sur le marché des médicaments.

Roche a mis en place des équipes interfonctionnelles pour favoriser la collaboration entre les départements de recherche et développement, de production et de commercialisation. Roche privilégie également les partenariats¹⁸ avec d'autres structures afin de potentialiser l'efficacité de ces outils de recherches et de ces ressources. Belharra Therapeutics, une société privée de découverte de médicaments dotée d'une nouvelle plateforme chimio-protéomique non covalente basée sur la photo-affinité, a annoncé une collaboration pluriannuelle avec Genentech (membre du groupe Roche). Les deux sociétés vont collaborer

en utilisant la plateforme propriétaire de Belharra pour découvrir et développer des médicaments à petites molécules dans de multiples domaines thérapeutiques, notamment l'oncologie, l'immuno-oncologie, les maladies auto-immunes et les maladies neurodégénératives. Les équipes travaillent donc ensemble tout au long du cycle de vie des médicaments, depuis la découverte jusqu'à la commercialisation, pour garantir une meilleure coordination et une mise sur le marché plus rapide des médicaments.

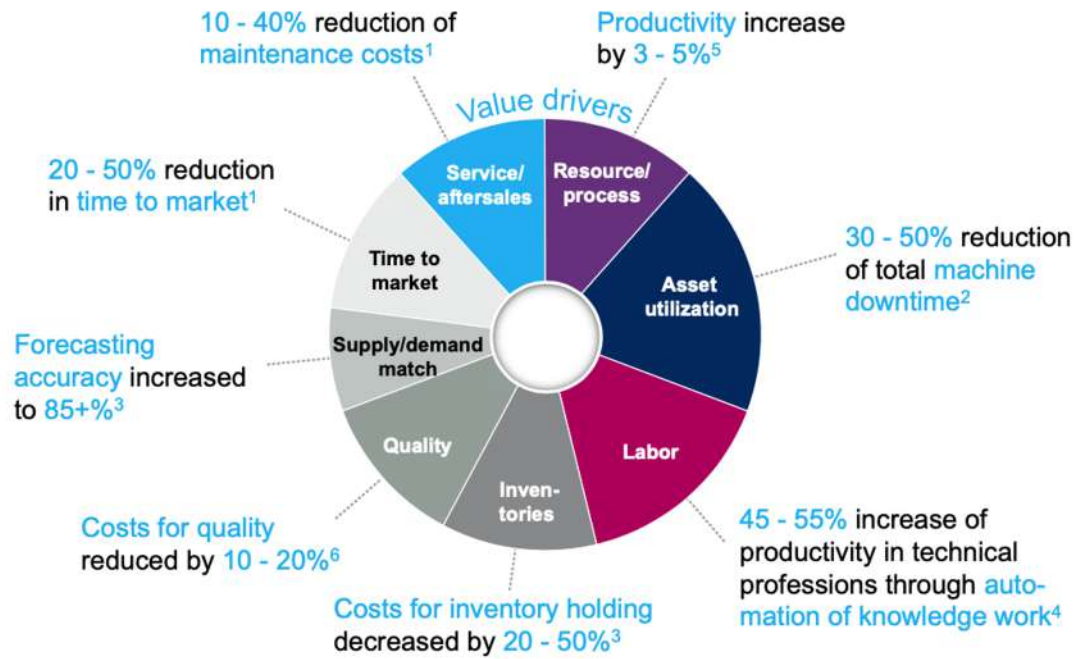
La mise en œuvre réussie de ces principaux enjeux organisationnels dans le cadre de la pharma 4.0 peut aider les entreprises pharmaceutiques à se positionner favorablement dans un secteur en évolution rapide. La transformation culturelle, le développement des compétences, la restructuration des processus internes et la collaboration interfonctionnelle sont tous essentiels pour tirer pleinement parti des technologies et des opportunités offertes par l'Industrie 4.0 et assurer la croissance et la compétitivité des entreprises pharmaceutiques à l'avenir.

3.3 Économie

L'intégration des technologies de pointe dans l'industrie pharmaceutique, connue sous le nom de Pharma 4.0, a le potentiel d'apporter des avantages économiques importants aux fabricants et aux consommateurs. Cependant, certains problèmes économiques doivent être résolus afin de réaliser pleinement le potentiel de ce nouveau paradigme de fabrication. L'un des principaux problèmes est l'investissement initial élevé nécessaire pour mettre en œuvre des technologies avancées dans le processus de production.

Les enjeux économiques de l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique sont considérables, avec des implications sur la croissance, la compétitivité et l'emploi. Voici quelques données chiffrées afin d'illustrer ces enjeux :

- Réduction des coûts de production : L'automatisation et la numérisation des processus de fabrication peuvent entraîner des économies significatives en termes de coûts de production. Selon une étude de McKinsey¹⁹, les entreprises qui adoptent l'Industrie 4.0 pourraient réaliser des économies de coûts de production de 15 à 20 % en moyenne.
- Augmentation de la productivité : Les technologies de l'Industrie 4.0 peuvent également contribuer à une augmentation de la productivité. Toujours selon McKinsey, les entreprises qui mettent en œuvre ces technologies pourraient connaître une amélioration de la productivité de 45 à 55 % de leurs employés.



1 Cf. McKinsey Global Institute: Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity
 2 McKinsey analysis
 3 McKinsey analysis
 4 Cf. McKinsey Global Institute: Disruptive Technologies
 5 See, for example, ABB case study
 6 Cf. T. Bauernhansl, M. ten Hompel, B. Vogel-Heuser (Hrsg.): Industrie 4.0 in Produktion/Automatisierung/Logistik (2014)
 SOURCE: McKinsey

Figure 4 Quantification indicative des facteurs de valeur

- Impact sur l'emploi : L'adoption de l'Industrie 4.0 peut également avoir des répercussions sur l'emploi dans le secteur pharmaceutique. Une étude de PwC²⁰ suggère que l'automatisation pourrait entraîner une diminution nette de 53 % des emplois dans le secteur manufacturier d'ici 2030. Cependant, il est important de noter que ces pertes d'emplois pourraient être compensées par la création de nouveaux postes dans des domaines tels que la gestion des données, la cybersécurité et la maintenance des équipements automatisés.

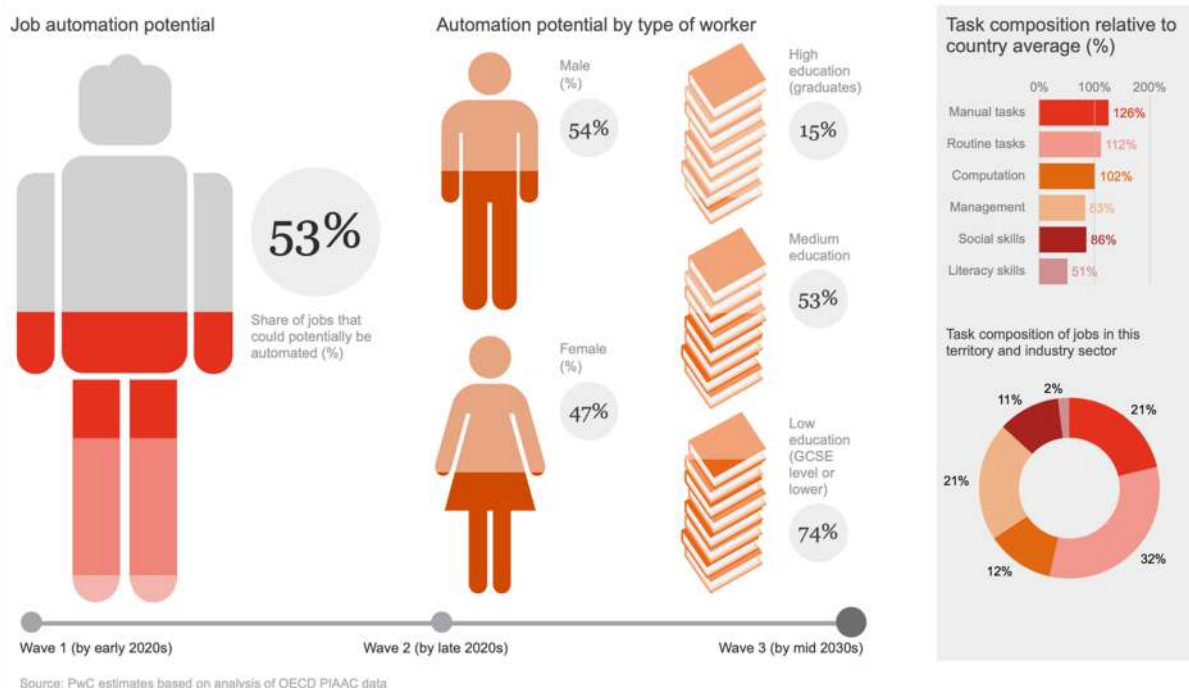


Figure 5 Potentiel d'automatisation des métiers en France à l'horizon 2030

- **Marché de l'Industrie 4.0** : Le marché de l'Industrie 4.0 est en pleine croissance, avec des opportunités pour les entreprises pharmaceutiques de tirer parti des technologies et des solutions numériques. Selon une étude de MarketsandMarkets²¹, le marché mondial de l'Industrie 4.0 devrait passer de 64,9 milliards de dollars en 2021 à 165,5 milliards de dollars d'ici 2026, avec un taux de croissance annuel composé (TCAC) de 20,6 %.
- **Investissements dans la numérisation** : Les entreprises pharmaceutiques investissent de plus en plus dans la numérisation et l'adoption de l'Industrie 4.0. Par exemple, AstraZeneca²² a annoncé un investissement de 1 milliard de dollars sur cinq ans pour mettre en place une nouvelle usine de fabrication intelligente en Suède.

Ces données mettent en évidence les enjeux économiques associés à l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique. Les avantages potentiels, tels que la réduction des coûts de production et l'amélioration de la productivité, sont alléchants pour les entreprises pharmaceutiques. Cependant, il est également important de considérer les défis, tels que l'impact sur l'emploi et la nécessité d'investir dans la formation et le développement des compétences des employés pour s'adapter aux nouvelles technologies.

- Réduction du gaspillage et des erreurs : L'automatisation des processus de production peut également aider à réduire le gaspillage et les erreurs dans le secteur pharmaceutique. Selon une étude de l'Université de Californie à San Francisco²³, les erreurs de médication coûtent environ 42 milliards de dollars par an au niveau mondial. En automatisant et en optimisant les processus de fabrication, les entreprises pharmaceutiques peuvent minimiser ces erreurs et améliorer la qualité et la sécurité des médicaments pour les patients.
- Accélération de la recherche et du développement : Les technologies de l'Industrie 4.0 peuvent également être utilisées pour accélérer la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Par exemple, l'intelligence artificielle et l'apprentissage automatique peuvent être appliqués pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et optimiser les essais cliniques. Selon une étude de Deloitte²⁴, l'application de l'intelligence artificielle à la découverte de médicaments pourrait réduire le temps nécessaire pour développer un nouveau médicament de 30 % et accélérer ainsi la mise sur le marché.

Les enjeux économiques de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique sont nombreux et complexes. Les entreprises doivent évaluer attentivement les avantages et les défis associés à l'adoption de ces technologies et s'adapter en conséquence pour rester compétitives et garantir un avenir durable pour l'industrie. Les enjeux économiques associés à l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique présentent aussi plusieurs risques liés à la concurrence et à la stratégie. Voici quelques-uns de ces risques :

- Risque d'obsolescence technologique : Les entreprises pharmaceutiques doivent investir dans les nouvelles technologies de l'Industrie 4.0 pour rester compétitives. Cependant, le rythme rapide de l'innovation technologique peut rendre les investissements rapidement obsolètes, ce qui oblige les entreprises à investir continuellement dans la mise à niveau de leurs infrastructures et de leurs systèmes.
- Concurrence accrue : L'adoption de l'Industrie 4.0 peut entraîner une concurrence accrue entre les entreprises pharmaceutiques, car celles qui réussissent à tirer parti des nouvelles technologies pour réduire leurs coûts de production, améliorer leur

productivité et développer de nouveaux médicaments plus rapidement peuvent prendre de l'avance sur leurs concurrents. Les entreprises qui ne parviennent pas à s'adapter pourraient se retrouver en difficulté.

- Risque de dépendance à l'égard des fournisseurs de technologies : Les entreprises pharmaceutiques qui adoptent l'Industrie 4.0 peuvent devenir de plus en plus dépendantes des fournisseurs de technologies pour leurs systèmes de production, leur infrastructure informatique et leurs logiciels. Cela peut créer un risque stratégique si un fournisseur connaît des problèmes de performance, de fiabilité ou de sécurité, ou si les coûts de ces technologies augmentent. La nécessité d'avoir des back-up, avec une charte qualité des fournisseurs est donc primordiale.
- Fuite des talents : Les entreprises pharmaceutiques doivent attirer et retenir les talents possédant les compétences nécessaires pour travailler avec les nouvelles technologies de l'Industrie 4.0. Cependant, la demande de ces compétences est élevée dans de nombreux secteurs, ce qui peut entraîner une concurrence accrue pour les talents et des difficultés à recruter et à fidéliser les employés.
- Risques liés à la propriété intellectuelle : Les entreprises pharmaceutiques doivent protéger leur propriété intellectuelle dans un environnement de plus en plus numérique et connecté. L'adoption de l'Industrie 4.0 peut augmenter le risque de vol de propriété intellectuelle, de contrefaçon et de piratage, ce qui peut nuire à la compétitivité des entreprises.
- Risques liés à la réglementation et à la conformité : Les entreprises pharmaceutiques doivent se conformer aux réglementations nationales et internationales en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments. L'adoption de l'Industrie 4.0 peut entraîner des changements dans ces réglementations et créer des défis pour les entreprises en termes de conformité.
- Cybersécurité et protection des données : L'adoption de l'Industrie 4.0 augmente le risque de cyberattaques et de violations de données, car les entreprises pharmaceutiques collectent, stockent et analysent de grandes quantités de données

sensibles. Les entreprises doivent investir dans des mesures de cybersécurité robustes pour protéger leurs systèmes et leurs données, et se préparer à répondre aux menaces émergentes.

- **Adoption inégale des technologies :** L'adoption de l'Industrie 4.0 peut être inégale entre les entreprises pharmaceutiques de différentes tailles et régions. Les petites et moyennes entreprises peuvent être confrontées à des défis financiers et organisationnels pour adopter ces technologies, tandis que les entreprises des pays en développement peuvent être confrontées à des obstacles en termes d'infrastructure et d'accès aux technologies. Cette adoption inégale peut entraîner un écart technologique croissant entre les entreprises et les régions, ce qui peut renforcer les inégalités existantes dans l'industrie pharmaceutique.
- **Risques liés à la gestion du changement :** Les entreprises pharmaceutiques doivent gérer le changement organisationnel et culturel associé à l'adoption de l'Industrie 4.0. Les employés doivent être formés et soutenus pour s'adapter aux nouvelles technologies et aux processus de travail, et les structures organisationnelles et les modèles de gouvernance doivent être adaptés pour tirer pleinement parti des avantages de l'Industrie 4.0. La gestion inefficace du changement peut entraîner une résistance des employés, une baisse de la productivité et un échec de l'adoption des nouvelles technologies. Il faut donc être transparent, anticiper, justifier et accompagner ces changements, voire mettre en place une démarche participative.
- **Risques liés à la collaboration entre les entreprises :** L'Industrie 4.0 encourage la collaboration et le partage de l'information entre les entreprises pharmaceutiques, les fournisseurs, les partenaires et les clients. Si cette collaboration peut offrir des avantages en termes d'innovation et de développement de produits, elle peut également créer des risques stratégiques en termes de partage d'informations sensibles et de dépendance à l'égard des partenaires externes.

En conclusion, l'adoption de l'Industrie 4.0 dans le secteur pharmaceutique présente des risques liés à la concurrence et à la stratégie que les entreprises doivent prendre en compte lors de la planification et de la mise en œuvre de leurs initiatives de transformation numérique. Les entreprises qui parviennent à naviguer avec succès dans cet environnement en

constante évolution seront mieux placées pour tirer parti des avantages économiques offerts par l'Industrie 4.0 et pour rester compétitives dans le secteur pharmaceutique.

3.4 Règlementaire

L'industrie pharmaceutique est soumise à un certain nombre de réglementations et de normes pour garantir la qualité et la sécurité des produits. Les principales normes et réglementations qui s'appliquent à la pharma 4.0 et incluent :

- BPF²⁵ (Bonnes Pratiques de Fabrication) : Les BPF sont des normes édictées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ICH et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et la FDA (Food and Drug Administration) qui définissent les exigences pour la qualité des médicaments et des produits pharmaceutiques. Les BPF s'appliquent à toutes les étapes de la production, de la fabrication au conditionnement, en passant par la distribution.
- GAMP²⁶ (Good Automated Manufacturing Practice) : Les GAMP sont des normes qui s'appliquent aux systèmes automatisés utilisés dans la production de médicaments, y compris les systèmes de contrôle des procédés, les systèmes d'analyse et les systèmes de gestion de la qualité. Les GAMP visent à garantir que les systèmes automatisés sont fiables, reproductibles et conformes aux GMP.
- 21 CFR Part 11 : Cette réglementation de la FDA aux États-Unis s'applique aux systèmes informatisés utilisés dans la production de médicaments et exige que les entreprises utilisent des mécanismes de sécurité et des procédures pour protéger les données électroniques et garantir leur intégrité.
- Normes ISO : Les normes ISO (International Organization for Standardization) couvrent un large éventail de sujets liés à la qualité, à la sécurité et à l'environnement, et sont souvent utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour définir les exigences pour les systèmes de management de la qualité. (ISO9001,9002,14001 etc.)
- L'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) est un organisme international paritaire entre industriels et agences règlementaires qui a pour mission de développer et d'émettre

des recommandations intégrées dans des directives à valeur internationale pour l'industrie pharmaceutique. Les autorités peuvent les traduire en réglementations afin d'harmoniser les exigences réglementaires à travers le monde.

L'ICH a développé des directives et des réglementations qui sont pertinentes pour la Pharma 4.0 à ce jour, notamment :

Les directives Q8²⁷, Q9²⁸, Q10²⁹ et Q11³⁰ définissant respectivement les exigences pour le développement des produits finis, la gestion des risques qualité, les systèmes de management de la qualité, la gestion des risques et les exigences pour la fabrication des substances actives. Il est important de noter que ces réglementations et normes sont appliquées de manière relativement identique d'un pays à l'autre grâce au travail d'harmonisation de l'ICH d'un pays à l'autre. Néanmoins, il est nécessaire pour les entreprises de se conformer aux exigences légales en vigueur dans leur pays car il reste quelques particularités en droits nationaux. La réglementation dans l'industrie pharmaceutique est un aspect important pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments envers les patients. Dans le contexte de Pharma 4.0, les organismes de réglementation tels que la FDA aux États-Unis et l'EMA en Europe s'efforcent d'adapter leurs réglementations et leurs directives pour suivre les progrès rapides de la technologie.

L'utilisation des technologies numériques dans le processus de développement de fabrication et de distribution des médicaments est devenue l'un des principaux domaines d'intérêt des organismes de réglementation dans le cadre de Pharma 4.0. Cela inclut l'utilisation de la gestion électronique des données, des systèmes informatisés et de l'IA dans la recherche et le développement, les tests et la fabrication des médicaments. Les organismes de réglementation ont publié des directives sur la manière d'assurer la qualité et l'intégrité des données électroniques, ainsi que la validation et la qualification des systèmes informatisés utilisés dans le processus de développement de fabrication et de distribution des médicaments. En voici quelques exemples :

- **Guidance for Industry:** Data Integrity and Compliance with CGMP – appliqué depuis décembre 2018
- **MHRA** GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry - appliqué depuis juillet 2018
- **EMA** Questions and answers: Good Manufacturing Practice - Data Integrity, August 2016

- **PIC/S** Guidance PI 041-1: Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environment – August 2016
- **WHO** Technical report series n°1033, 2021 Guidance on data integrity.

Un autre domaine d'intérêt important est l'utilisation de l'IdO et de l'automatisation dans le processus de fabrication. Les organismes de réglementation s'efforcent d'établir des lignes directrices sur la manière de garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments produits à l'aide de ces technologies, et de s'assurer que les données générées par ces systèmes sont précises et fiables.

En outre, les organismes réglementaires se concentrent également sur la mise en œuvre des principes de la qualité par la conception (QbD : Quality by Design) dans le développement et la fabrication des médicaments, ce qui inclut l'utilisation de la surveillance en temps réel, l'approche de la production continue ainsi que des technologies d'analyse des processus (PAT) pour garantir la qualité et la cohérence des médicaments tout au long du processus de fabrication.

Dans l'ensemble, les organismes de réglementation s'efforcent d'adapter leur réglementation pour suivre les progrès technologiques et garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments à l'ère de la Pharma 4.0.

3.4.1 Adaptation de la réglementation aux risques de la pharma 4.0

Prenons l'exemple de l'ICHQ9²⁸ (Gestion des risques qualité) et de l'ICH Q10 (Système qualité pharmaceutique) :

L'ICH Q9 est une directive qui fournit un cadre pour la gestion systématique des risques liés à la qualité des produits pharmaceutiques. L'objectif est d'identifier, évaluer, contrôler et réduire les risques pour la qualité tout au long du cycle de vie des produits. L'ICH Q9 encourage l'utilisation d'outils et de techniques de gestion des risques pour évaluer et gérer les risques qualité de manière proactive et transparente.

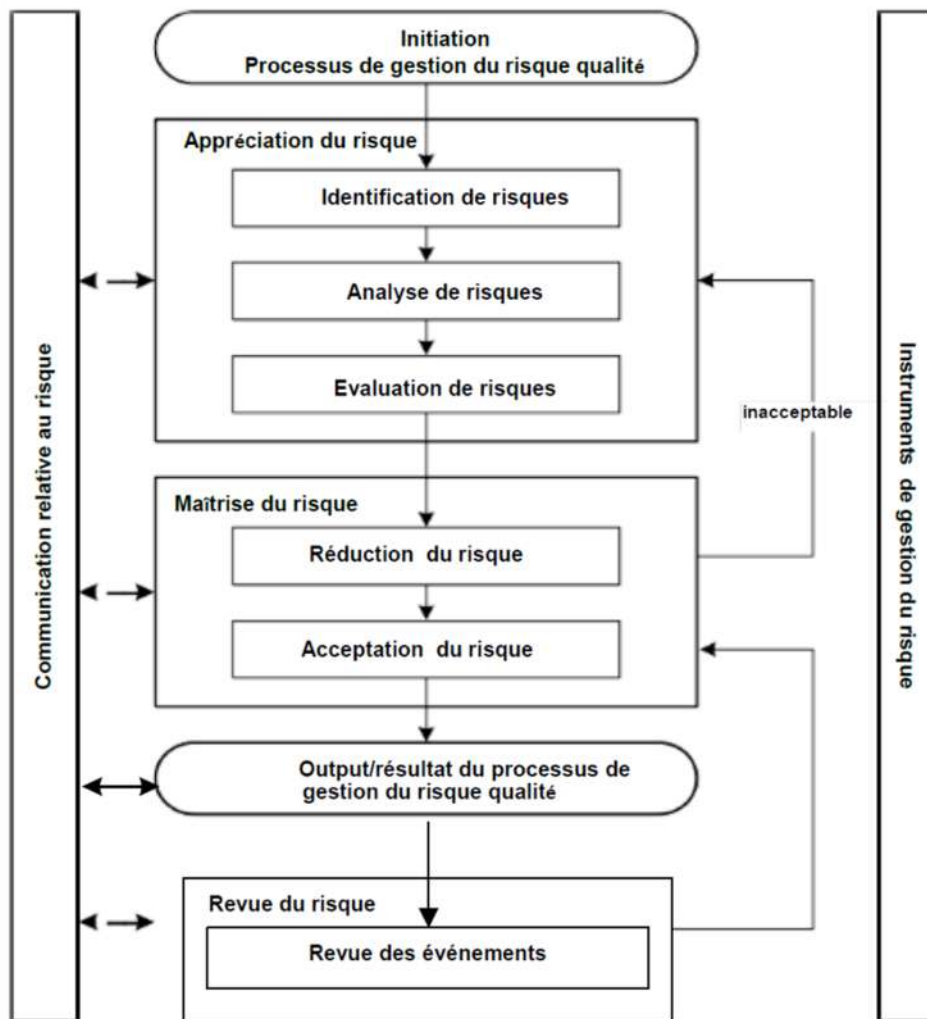


Figure 6 exemple d'un procédé de gestion du risque qualité selon l'ICHQ9

L'ICH Q10 est une directive qui établit un cadre pour la mise en place et la gestion d'un système qualité pharmaceutique efficace. L'ICH Q10 vise à améliorer la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques en intégrant les bonnes pratiques de fabrication (BPF), la gestion des risques qualité et les principes de l'amélioration continue. L'objectif est de garantir que les produits pharmaceutiques répondent systématiquement aux exigences de qualité tout au long de leur cycle de vie, depuis la recherche et le développement jusqu'à la production, la distribution et la pharmacovigilance.

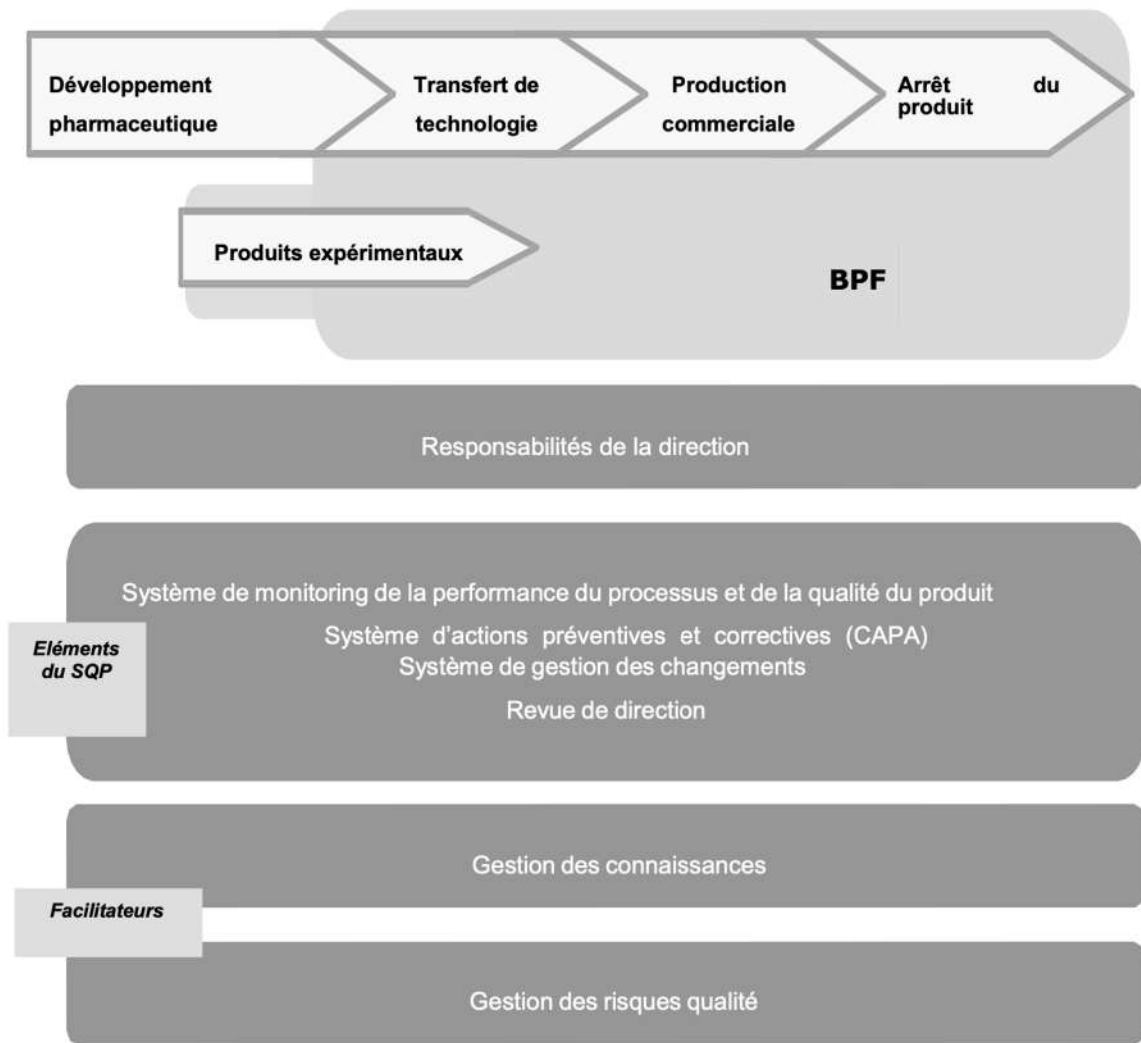


Figure 7 Exemple de modèle de système qualité pharmaceutique selon ICH Q10

Dans le contexte de la pharma 4.0 et afin de garantir la conformité à ces directives les industriels doivent tout d'abord élaborer une stratégie de mise en œuvre. Il faut dans un premier temps évaluer les risques qualité associés à l'introduction de nouvelles technologies et à l'intégration de systèmes numériques. Cela implique d'identifier les vulnérabilités potentielles, telles que la cybersécurité, la fiabilité des systèmes, la protection des données et la confidentialité, et de mettre en place des mesures de contrôle appropriées pour atténuer ces risques. Les évaluations des risques technologiques doivent être documentées et révisées régulièrement pour tenir compte des évolutions technologiques et des leçons apprises. Il faut ensuite que le personnel ait les compétences et les connaissances nécessaires pour travailler avec les technologies de l'industrie 4.0. Les entreprises doivent, par conséquent investir dans la formation et le développement du personnel pour garantir qu'ils appréhendent et comprennent les risques qualité associés aux nouvelles technologies et aux exigences réglementaires. La formation doit couvrir l'utilisation d'outils numériques, les techniques

d'analyse de données, la surveillance en temps réel et les approches de gestion des risques. La collaboration entre les différentes parties prenantes (production, qualité, R&D, chaîne d'approvisionnement) devient essentielle pour anticiper, évaluer et gérer les risques qualité liés à l'adoption des technologies de l'industrie 4.0. La communication et la coordination interdisciplinaires permettent de partager les connaissances et les meilleures pratiques et de renforcer la culture de la qualité et de la conformité. En conséquence, ceci devient l'affaire de tout le monde au sein d'une même structure. Les entreprises pharmaceutiques doivent ensuite adapter leurs outils et leurs méthodes de gestion des risques pour tenir compte des défis spécifiques de la Pharma 4.0.

Cela peut inclure l'intégration de techniques d'analyse des données et d'approches prédictives, comme l'IA et l'apprentissage automatique, pour identifier et gérer les risques qualité de manière proactive. Les méthodes d'analyse des risques traditionnelles, telles que l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) et l'arbre des causes (diagramme d'Ishikawa), peuvent être complétées par des approches basées sur les données pour une gestion des risques plus robuste. Les systèmes de qualité pharmaceutique tels qu'on les connaît doivent être adaptés pour inclure les aspects spécifiques de la Pharma 4.0, tels que la gestion des données, la cybersécurité et la traçabilité des processus. L'intégration de ces éléments garantit que les systèmes de qualité sont en mesure de répondre aux exigences réglementaires de l'ICH Q10, favorisant une approche systématique de la gestion de la qualité tout au long du cycle de vie du produit. Enfin, dans le contexte de la Pharma 4.0, l'amélioration continue est essentielle pour garantir que les processus de gestion des risques qualité évoluent en fonction des leçons apprises et des changements technologiques. Les entreprises doivent utiliser les données et les informations générées par les systèmes numériques pour évaluer et améliorer les processus de gestion des risques qualité. Cela inclut l'identification et l'analyse des tendances (OOT : Out Of Trend), des modèles et des domaines d'amélioration potentiels, ainsi que la mise en œuvre de mesures correctives et préventives pour atténuer les risques identifiés (CAPA : Corrective Action Preventive Action). Le principe de la maîtrise statistique des procédés doit aussi être intégré dans la stratégie de gestion des risques. En effet, la maîtrise statistique des procédés basée sur l'étude de la variabilité par rapport aux spécifications fixées impacte directement la qualité des produits. Digitaliser ou automatiser n'est pas suffisant afin d'assurer la reproductibilité des fabrications en termes de qualité. Il faut mettre en place des systèmes de contrôles d'alerte efficaces et

fiables pour anticiper toute variation délétère vis-à-vis de la qualité des produits et en conséquence, de leurs sécurité et efficacité d'emploi.

En instaurant des boucles de rétroaction et en procédant à des évaluations régulières des performances du système qualité (Revue Qualité produit et processus), les entreprises pharmaceutiques peuvent s'assurer que leurs processus de gestion des risques qualité s'améliorent continuellement, demeurent performants et restent conformes aux réglementations en vigueur. Les leçons tirées de ces évaluations peuvent être utilisées pour former et sensibiliser le personnel, renforçant ainsi la culture de la qualité et de la conformité. En adoptant ces stratégies et en les intégrant dans leurs processus de gestion des risques qualité, les entreprises pharmaceutiques peuvent garantir la conformité aux réglementations ICH Q9 et Q10 et pourront ainsi tirer pleinement parti des avantages offerts par la Pharma 4.0.

3.4.2 Outils de l'assurance qualité

De nos jours, il existe déjà des outils utilisés en routine dans les usines, qui pilotent, tracent et documentent les productions de médicaments.

| | Utilisation | Domaine d'application |
|---|--|------------------------------|
| iQMS (Quality Management System) | Système de pilotage des indicateurs qualité permettant la collecte l'analyse, la gestion ainsi que la traçabilité. | Management |
| MES (Manufacturing Execution System) | Système de collecte et d'implémentation de donnée dans un dossier de lot électronique. Les informations relatives aux spécifications du dossier de lot sont renseignées en temps réel dans le dossier de lot. | Production |
| eCTD (Common Technical Document) | L'eCTD est un format électronique standard de soumission d'informations réglementaires aux autorités sanitaires concernées. Il fournit une solution harmonisée pour mettre en œuvre le Common Technical Document (CTD) par voie électronique. Un eCTD se compose de documents individuels (modules) au format PDF qui sont organisés sous une forme hiérarchique conformément à la structure requise du CTD pour les | Réglementaire |

| | | |
|--|---|--|
| | aspects qualités, biosécurité et efficacité. Il simplifie également le processus de soumission puisque toutes les autorités réglementaires internationales l'utilisent comme format standard. | |
|--|---|--|

Tableau 1 Quelques outils digitaux de l'assurance qualité

3.5 Ressources humaines

La pharma 4.0 bien que prometteuse, nécessitera de relever certains défis en termes de ressources humaines. En effet, les hiérarchies telles qu'on les connaît actuellement risquent d'être totalement chamboulées par ces nouvelles pratiques.

Nous allons progressivement observer une modification des rôles et des responsabilités ainsi que des changements de métiers. Avec l'automatisation des procédés, de nombreux processus qui étaient auparavant effectués manuellement par des employés peuvent être maintenant réalisés par des machines intelligentes. Cela peut entraîner une réduction du nombre d'employés nécessaires dans certaines fonctions, en particulier pour les tâches répétitives et à faible valeur ajoutée. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques devront peut-être réorganiser leur structure hiérarchique pour s'adapter à ces changements.

D'autre part, les employés qui travaillaient auparavant dans des fonctions manuelles peuvent être formés pour effectuer des tâches plus complexes, plus polyvalentes telles que la surveillance et l'analyse des données, la maintenance et la réparation des équipements, l'optimisation des procédés, etc. A l'image de l'introduction de la machine dans les usines lors de la première révolution industrielle les industries ont connu de grands bouleversements tant sur le plan managérial que technique mais aussi dans le contenu des postes de travail et l'acquisition de compétences.

La mise en place d'une nouvelle structure hiérarchique pourra alors inclure la création de nouveaux postes pour les travailleurs qualifiés en technologie de l'information, en gestion de projet, en analyse de données, en ingénierie, etc. C'est ce qu'il est en train de se passer dans la plupart des grandes entreprises du médicament. On observe de manière générale un élargissement des compétences et une demande croissante de polyvalence pour être en mesure de s'adapter aux nouvelles technologies et aux changements organisationnels et techniques. S'ajoute à cet enrichissement des tâches l'amélioration des conditions de travail avec l'adaptation des postes en matière de sécurité, d'ergonomie, voire de prévention en matière de santé³¹.

Au sein de l'entreprise Sanofi, à Montpellier une initiative a été mise en place afin de diminuer la charge quotidienne portée par les ouvriers et ainsi améliorer leurs conditions de travail tout en diminuant les risques d'accident du travail et de maladies professionnelles tel que les TMS (troubles musculosquelettiques)

Grâce à ce harnais ci-dessous la force nécessaire au déplacement de charges lourdes est diminuée de moitié, le tout avec une meilleure posture. Cela joue aussi sur la santé mentale et physique des employés de façon positive.



Figure 8 Dispositif élastique d'assistance de dos type harnais de force

En outre, la pharma 4.0 peut favoriser une culture de collaboration et de transparence au sein de l'entreprise. Les employés de différents niveaux peuvent être impliqués dans l'optimisation des processus, la surveillance des indicateurs de performance, la résolution de problèmes, etc. Cela peut entraîner une meilleure communication, une plus grande cohésion d'équipe et une plus grande capacité à résoudre rapidement les problèmes.

Néanmoins, l'un des obstacles principaux reste la nécessité de former et de reconverter le personnel pour exploiter et entretenir les technologies avancées utilisées dans les procédés de production. Au fur et à mesure que de nouvelles technologies sont introduites, la main-d'œuvre devra être formée à leur utilisation et à leur maintenance en continu, ce qui peut être un processus coûteux et long mais incontournable.

En résumé, si l'intégration des technologies avancées dans l'industrie pharmaceutique peut apporter des avantages considérables, elle pose également certains défis en termes de ressources humaines qu'il convient de relever. Il s'agit notamment d'investir dans la formation et la requalification, de gérer les pertes d'emploi potentielles et d'adapter l'approche de gestion des employés. La qualité de vie au travail est maintenant au centre de nombreux débats, c'est une condition indiscutable et incontournable au progrès.

4 Production 4.0 en industrie pharmaceutique

4.1 Évolution des systèmes de production

Les systèmes de production de l'industrie pharmaceutique ont considérablement évolué au fil du temps. Historiquement, l'industrie pharmaceutique s'est appuyée sur des procédés de fabrication par lots, où les médicaments étaient produits en grandes quantités en suivant une série d'étapes distinctes dans un ordre prédéfini. Ces procédés étaient souvent très manuels et exigeants en main-d'œuvre, et se caractérisaient par de longs délais, des coûts élevés et un manque de flexibilité.

Ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a commencé à adopter des technologies de fabrication plus avancées, telles que l'automatisation et la numérisation, ce qui a conduit au développement de systèmes de production plus souples et plus réactifs. La crise Covid a d'autant plus accéléré l'idée d'avoir une production flexible et réactive. L'idée est de répondre à des crises et de fabriquer vite, bien et pour le plus grand nombre. L'une des principales tendances de ces dernières années a été le passage à la fabrication en continu. Cette approche implique l'utilisation de technologies avancées telles que la technologie analytique des processus (PAT), qui permet de surveiller et de contrôler en temps réel le procédé de fabrication. Cela peut contribuer à accroître l'efficacité, à réduire les coûts et à améliorer la qualité des produits.

Une autre tendance est l'utilisation accrue de technologies à usage unique, celle-ci est de plus en plus répandue dans la production pharmaceutique en raison de ses nombreux avantages en termes de flexibilité, d'efficacité et de sécurité. Les technologies à usage unique permettent de produire des médicaments plus rapidement et avec une plus grande précision, tout en réduisant les coûts de production et les risques de contamination.

Voici quelques exemples d'utilisation accrue de technologies à usage unique en production pharmaceutique :

1. Bioréacteurs à usage unique : les bioréacteurs à usage unique sont de plus en plus populaires dans la production de médicaments biologiques, car ils permettent de produire des quantités plus petites et plus fréquentes de médicaments sans compromettre la qualité. Ils réduisent également les risques de contamination croisée et les coûts de nettoyage et de maintenance.



Figure 9 Gamme de bioréacteurs à usage unique Sartorius STR® (de 20 à 1200L)

2. Filtres à usage unique : les filtres à usage unique sont utilisés pour la filtration des produits pharmaceutiques tels que les vaccins, les anticorps et les médicaments biologiques. Ils offrent une alternative aux filtres traditionnels en verre qui nécessitent un nettoyage et une stérilisation coûteux. Les filtres à usage unique réduisent également les risques de contamination croisée et peuvent être facilement remplacés après chaque utilisation.



Figure 10 Filtres à usage unique stérilisants 0,1 et 0,2 μm Millipore

3. Pompes à usage unique : les pompes à usage unique sont utilisées dans la production de médicaments pour le transfert de liquides d'un conteneur à l'autre. Elles sont souvent utilisées en conjonction avec les bioréacteurs à usage unique pour fournir un processus entièrement stérile et sans contamination croisée. Les pompes à usage unique ont souvent une tête détachable, ce qui permet d'éliminer le besoin de nettoyage et de stérilisation qui est très coûteux.



Figure 11 Pompe péristaltique avec tête à usage unique Flexicon

En outre, les technologies de l'industrie 4.0, telles que l'intelligence artificielle, l'apprentissage automatique et l'analyse des big data, sont de plus en plus utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer la vitesse et la précision du développement et de la fabrication des médicaments.

4.2 Assurance de la qualité

La numérisation et l'automatisation permettront également d'améliorer la qualité et la conformité en réduisant les erreurs manuelles et la variabilité, ainsi qu'en permettant une résolution plus rapide et plus efficace des problèmes. Des cas d'utilisation ont démontré une réduction de plus de 65 % des écarts et une accélération de plus de 90 % des délais de clôture et de leur traitements (Procédure CAPA). La prévention des problèmes de conformité majeurs peut en soi représenter des millions d'euros d'économies. En outre, l'amélioration de l'agilité et la réduction de la durée des tests peuvent réduire les délais d'exécution du laboratoire de contrôle de qualité de moitié environ et, à terme, conduire à des versions en temps réel. Bien que la plupart des technologies de pointe existent déjà aujourd'hui, peu d'entreprises pharmaceutiques en ont encore tiré des avantages significatifs. D'une part, les responsables de la qualité ont souvent du mal à définir une analyse de rentabilité claire pour les changements technologiques, ce qui les empêche de convaincre leur direction que la numérisation ou l'automatisation des laboratoires peut avoir un impact significatif. D'autre part, les entreprises développent rarement une stratégie et un plan d'évolution des laboratoires à long terme, ce qui peut conduire à des investissements coûteux dont les bénéfices ne sont pas toujours évidents au prime abord. Par exemple, de nombreuses entreprises ont déjà pris des mesures pour

devenir dématérialisées en commençant par simplifier les dossiers papier afin de minimiser le nombre d'entrées, puis en numérisant les dossiers d'analyses de laboratoire. Aujourd'hui, ces mesures sont remplacées par de nouvelles avancées en matière de connectivité des équipements, qui permettent la transcription directe de milliers de points de données, sans transcription manuelle des données et sans examen.

Pour saisir les opportunités offertes par les avancées technologiques existantes et émergentes, les entreprises doivent se fixer des objectifs clairs, définir des analyses de rentabilité solides pour tout niveau d'investissement et s'engager dans un pilotage rapide des nouvelles technologies, suivi d'une mise à l'échelle rapide des pilotes qui donnent des résultats prometteurs. Pour réussir à l'avenir, les entreprises pharmaceutiques doivent à la fois faire preuve de prévoyance pour réaliser des investissements stratégiques à long terme, y compris en R&D pour développer et déposer de nouvelles méthodes d'essai, et de souplesse pour adapter ces plans à l'évolution rapide des technologies.

4.2.1 La fabrication en continu

La fabrication continue permet de produire des quantités plus petites et plus fréquentes de médicaments tout en assurant une qualité et une sécurité accrues. En intégrant la technologie PAT dans la fabrication continue, les fabricants peuvent surveiller en temps réel les paramètres critiques de production, tels que la température, la pression, le débit et une spécification (attribut qualité critique) ou plusieurs représentatives de la qualité du produit, et ajuster automatiquement les processus pour maintenir des niveaux de qualité constants. Cela permet également d'optimiser la production en minimisant les temps d'arrêt et en réduisant les déchets et les coûts de production. Les données collectées peuvent être utilisées pour améliorer la qualité du produit, réduire les erreurs et améliorer l'efficacité globale de la production.

Cependant, l'adoption de la fabrication continue et de la technologie PAT peut nécessiter des investissements initiaux importants, ainsi que des formations pour les employés et des changements organisationnels pour adapter les processus. De plus, les réglementations strictes de l'industrie pharmaceutique doivent être respectées pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits en utilisant ces technologies. Dans les procédés en continu, ceci pose des problèmes d'adaptation des contrôles afin de garantir une qualité continue et cela pose des problèmes à la libération technique des produits. La libération paramétrique, telle que définie dans l'ICH Q8 (R2) et l'annexe 16 des BPF, est un système de libération qui donne l'assurance que le produit est de la qualité désirée, sur la base de

l'information collectée durant la fabrication par le biais du contrôle en ligne et les mesures effectuées sur le processus (et éventuellement sur les matières premières), plutôt que sur la base des tests effectués sur le produit fini.

Dans le contexte de la fabrication en continu dans la pharma 4.0, la libération paramétrique présente plusieurs défis. Tout d'abord, la mise en place d'un système de libération paramétrique nécessite une compréhension approfondie du processus de fabrication et de ses variables critiques, ce qui requiert des compétences spécifiques et une analyse de données complexe. Ensuite, la conformité aux spécifications et au dossier maître de fabrication peut être plus difficile à assurer en raison de la nature dynamique et en temps réel de la fabrication en continu. Mais cela est possible et se fait déjà dans les usines de Sanofi chimie notamment à Aramon (chaîne d'approvisionnement en matières premières et de suivi de fabrication dédiée à un principe actif).

Cependant, malgré ces défis, la libération paramétrique offre de nombreux avantages. Elle peut améliorer l'efficacité et la flexibilité de la production, réduire le temps de mise sur le marché, et permettre une meilleure maîtrise de la qualité du produit. De plus, la libération paramétrique est en ligne avec les principes de l'ICH Q13³² sur la fabrication en continu, qui encourage l'utilisation de technologies innovantes pour améliorer la qualité et l'efficacité de la production pharmaceutique. Quant à l'ICH Q2³³ (R1), il fournit des lignes directrices sur la validation des procédures analytiques, qui sont essentielles pour la mise en œuvre de la libération paramétrique. La validation des méthodes analytiques en ligne et en temps réel utilisées pour le contrôle des processus et la libération paramétrique est un aspect critique pour assurer la qualité du produit.

Malgré les défis associés à la libération paramétrique dans le contexte de la fabrication en continu et de la pharma 4.0, son potentiel pour améliorer la qualité et l'efficacité de la production pharmaceutique est considérable. Cependant, pour réaliser pleinement ce potentiel, il est nécessaire de surmonter les obstacles réglementaires, techniques et organisationnels, et de développer des approches innovantes pour la validation et le contrôle des processus.

Côté réglementaire, ICHQ13 reconnaît explicitement l'importance de la technologie PAT dans les programmes de contrôle de la qualité continue, en soulignant que les données de surveillance en temps réel peuvent être utilisées pour évaluer et contrôler les variations de processus, améliorer la compréhension des processus et optimiser les processus de fabrication. L'ICHQ13 encourage également l'utilisation de technologies innovantes pour améliorer la qualité des produits pharmaceutiques, telles que la spectrométrie de masse (SM), la résonance magnétique nucléaire (RMN), la chromatographie (HPLC) et la spectroscopie infrarouge

(NIR). En utilisant ces technologies, les fabricants peuvent surveiller et contrôler de manière plus précise et en continu les étapes de fabrication afin d'assurer la qualité des produits pharmaceutique.

4.2.2 L'Intelligence artificielle en industrie

Les machines se corrigent elles-mêmes, elles apprennent de leurs erreurs, se règlent toutes seules en fonction de la cible souhaitée. Par exemple, l'IA peut être utilisée pour identifier de nouvelles cibles de médicaments et rationaliser les essais cliniques, tandis que l'apprentissage automatique peut être utilisé pour optimiser les processus de production et améliorer le contrôle de la qualité.

De nos jours nous assistons à la numérisation de la production pharmaceutique. L'utilisation de technologies numériques avancées, telles que l'automatisation, l'analyse des données et l'Internet des objets (IoT), pour améliorer l'efficacité, la qualité et la flexibilité du développement et de la fabrication des médicaments est en plein essor. En plus d'augmenter la vitesse et la précision du procédé de fabrication, la numérisation dans la production pharmaceutique est en train de révolutionner les modes de fonctionnement et de gouvernance dans ce secteur. Là où trois personnes devaient gérer une machine, aujourd'hui un écran les remplace, et une seule personne permet le pilotage de cette même machine, c'est l'interface homme-machine. Ces mêmes machines intègrent la multiplication des capteurs et d'autres appareils connectés pour recueillir des données sur les performances des équipements, les niveaux de stock et les activités des employés. Ces données sont ensuite analysées à l'aide de techniques d'analyse avancées et d'apprentissage automatique pour identifier des modèles et améliorer la prise de décision.

La numérisation peut également être utilisée pour améliorer la flexibilité du processus de production. Par exemple, l'utilisation de l'impression 3D et d'autres techniques de fabrication avancées peut servir à créer des produits et des services personnalisés à la demande.

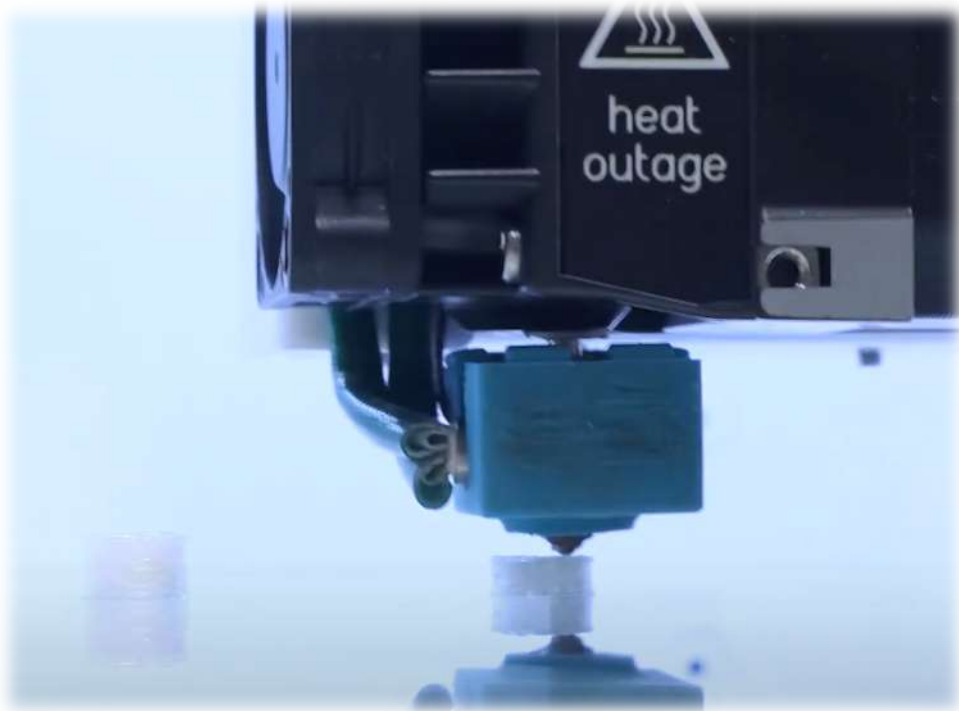


Figure 12 impression 3D de médicaments avec FabRX, une imprimante 3D agréée par la FDA pour la fabrication d'un médicament commercialisé

A ce jour, le Spritam reste le seul médicament dont la production en 3D a été autorisée par une agence de santé (par la FDA en 2017). Produit par le laboratoire Aprexia Pharmaceuticals, grâce à la technique de collage de poudre par jet d'encre, cette initiative a permis au laboratoire de breveter une technologie « ZipDose » et de la proposer ainsi en sous-traitance pour d'autres acteurs de l'industrie.

Dans le cadre de la Pharma 4.0, les jumeaux numériques jouent un rôle crucial en aidant les entreprises pharmaceutiques à intégrer de nouvelles technologies, telles que l'intelligence artificielle (IA), l'internet des objets (IoT) et l'automatisation, dans leurs processus de fabrication. Ils permettent également d'améliorer la traçabilité et la transparence tout au long de la chaîne d'approvisionnement, en fournissant des informations en temps réel sur l'état des équipements, la qualité des produits et les performances des processus.

Un exemple de jumeau numérique industriel dans le secteur de la santé est celui de Siemens Healthineers et de son système de jumeau numérique pour la planification et l'optimisation des procédés de fabrication de médicaments. Cette entreprise spécialisée dans les technologies médicales, a développé un jumeau numérique pour l'industrie pharmaceutique, qui vise à améliorer l'efficacité et la qualité des processus de fabrication de médicaments. Le jumeau numérique permet de simuler, d'optimiser et de surveiller en temps réel les processus de

production, en utilisant des modèles virtuels pour représenter les équipements, les installations et les procédés de fabrication.

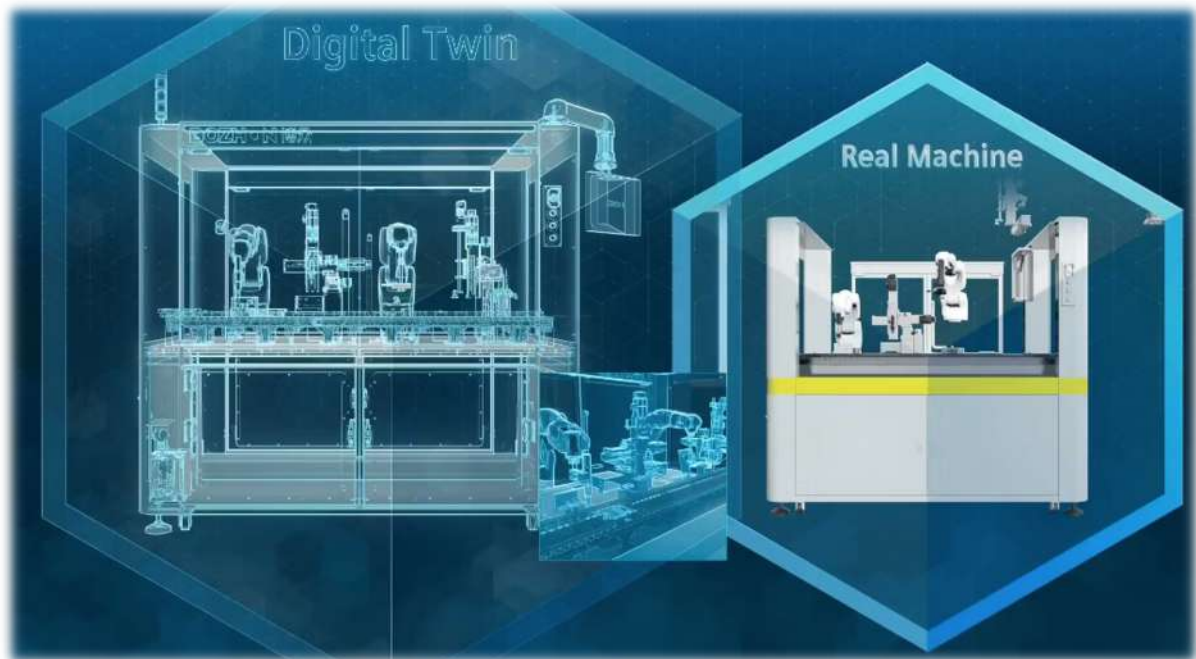


Figure 13 Le jumeau numérique de Siemens Healthineers

L'un des principaux avantages de ce jumeau numérique est qu'il permet aux entreprises pharmaceutiques d'optimiser leurs processus de fabrication avant de les déployer dans la réalité, en réduisant les coûts, les délais et les risques associés aux essais et aux erreurs. Les jumeaux numériques peuvent également aider à la mise en conformité réglementaire, en fournissant des données précises et vérifiables sur la qualité des produits et les performances des processus.

La numérisation permet également un meilleur suivi et une meilleure traçabilité, ce qui est crucial dans l'industrie pharmaceutique, en utilisant des technologies telles que la blockchain.

4.3 Accompagnement au changement

Pour assurer une transition réussie vers l'industrie 4.0, les entreprises devront élaborer et mettre en œuvre un plan complet de gestion du changement. Cependant, cela nécessite des changements importants en termes de culture organisationnelle, de pratiques de gestion et de compétences des employés et ce dans le strict respect des recommandations d'ICHQ10.

Cela implique de :

- Communiquer avec pédagogie sur les avantages et les objectifs de l'industrie 4.0 à tous les employés, mesurer et maîtriser l'impact potentiel sur leurs rôles et responsabilités, ainsi qu'adapter les conditions de travail.

- Identifier les changements spécifiques qui seront nécessaires, tels que les nouvelles technologies, les processus et les équipements et élaborer un plan pour leur mise en œuvre (travaux, qualification et validation).
- Évaluer les compétences et les connaissances actuelles des employés, et élaborer des programmes de formation et de développement pour s'assurer qu'ils acquièrent les compétences nécessaires pour travailler avec les nouvelles technologies et les nouveaux processus. Il y aura alors la mise en place de plan d'habilitations.
- Fournir un soutien et des conseils aux employés tout au long du processus de transition, notamment par le biais de programmes de mentorat, d'encadrement et d'engagement des employés. Il y aura de fait de nouvelle acquisition de connaissances différentes des habilitations qui sont, elles, spécifiques, ciblés (machine, processus) et intégrées dans un plan de management de la qualité.
- Contrôler et évaluer régulièrement les progrès de la transition, et faire des ajustements si nécessaire. Pour se faire le système d'assurance qualité sera garant de l'accompagnement au changement grâce à des équipes pluridisciplinaire.
- Développer et mettre en œuvre de nouvelles politiques, procédures et systèmes pour soutenir la nouvelle façon de travailler. C'est la définition d'un nouveau plan qualité de l'entreprise afin de cadrer et maîtriser le changement.

Il est également important d'impliquer les employés dans le processus de transition, en les faisant participer à la conception des nouveaux processus, et en leur donnant l'occasion de fournir des commentaires et des suggestions. Cela peut contribuer à susciter l'adhésion et l'engagement envers le changement.

Dans l'ensemble, la mise en œuvre des technologies de l'industrie 4.0 nécessite un processus de gestion du changement bien planifié et exécuté, qui prend en compte les besoins et les préoccupations des employés, ainsi que les exigences spécifiques de l'organisation.

4.4 La production aseptique dans l'ère du 4.0

L'intégration de la production aseptique dans la Pharma 4.0 est étroitement liée à la mise en œuvre de la nouvelle annexe 1³⁴ des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'Union Européenne. L'adoption de la Pharma 4.0 offre des opportunités pour améliorer la conformité aux exigences de l'annexe 1 et optimiser les processus de production aseptique.

Un aspect clé de l'interaction entre l'annexe 1 et la Pharma 4.0 concerne la gestion des risques. L'annexe 1 souligne l'importance de la gestion des risques pour assurer la qualité des médicaments stériles (EMA, 2020)³⁵. La Pharma 4.0 peut aider à renforcer la gestion des risques grâce à l'utilisation de technologies numériques et d'analyse des données pour surveiller et contrôler les paramètres critiques du processus. Par exemple, la surveillance en temps réel des conditions environnementales, telles que la température, l'humidité et les niveaux de particules, peut permettre une détection rapide des déviations et prendre des mesures correctives en temps opportun. (Azzopardi et al., 2020)³⁶. C'est la base de l'annexe 17³⁷ des BPF, traitant de la libération paramétrique.

De plus, l'introduction de la robotique et de l'automatisation dans les zones aseptiques peut contribuer à réduire les risques de contamination croisée et les erreurs humaines. Les robots collaboratifs, ou cobots, peuvent travailler en tandem avec les opérateurs humains pour effectuer des tâches spécifiques dans les zones aseptiques, tout en maintenant les exigences de qualité et de sécurité³⁸(Hassan et al.2019).



Figure 14 Ligne de remplissage aseptique Bausch & Ströbel sous isolateur

Ci-dessus, cette ligne de remplissage automatisée Bausch & Ströbel est entièrement pilotée par des interfaces hommes machines (Écrans devant les vitres) toutes les données de la machine sont enregistrées en temps réels et aucune intervention humaine directe dans le champ aseptique n'est nécessaire aux productions. La gestion des données est donc également un aspect crucial de l'intégration de la production aseptique dans la Pharma 4.0. Les données collectées lors de la production aseptique peuvent être utilisées pour évaluer les performances du processus, identifier les tendances et les domaines d'amélioration, et mettre en œuvre des

mesures correctives et préventives. L'analyse des données et l'intelligence artificielle peuvent être utilisées pour développer des modèles prédictifs et optimiser les processus de production aseptique.

Enfin, la collaboration entre les différents départements et parties prenantes de l'entreprise est essentielle pour garantir la conformité aux réglementations et la gestion des risques dans le contexte de la Pharma 4.0 et de la production aseptique. La communication et la coordination entre les équipes de production, de qualité, de recherche et développement, et de la chaîne d'approvisionnement sont nécessaires pour partager les connaissances, les meilleures pratiques et les retours d'expérience.

Dans l'ensemble, l'intégration de la production aseptique dans la Pharma 4.0 implique l'adoption de technologies numériques et automatisées pour optimiser les processus de production et assurer la conformité aux réglementations, notamment la nouvelle annexe 1 des BPF de l'Union Européenne. En mettant en œuvre ces stratégies, les entreprises pharmaceutiques peuvent améliorer la qualité et la sécurité des produits, tout en maintenant une production efficace et conforme.

4.5 Limites de la digitalisation

Si la numérisation a le potentiel d'apporter des avantages importants en termes d'efficacité, de productivité et de compétitivité, sa mise en œuvre présente également des limites. Voici quelques-unes des principales limites de la numérisation :

- Coûts élevés : La numérisation peut être un processus coûteux, nécessitant des investissements importants dans la technologie, la formation et l'infrastructure. Cela peut constituer un obstacle important pour les petites et moyennes entreprises, ou pour les sociétés opérant dans des secteurs à faible marge.
- La cybersécurité : Avec l'utilisation croissante des technologies numériques, il existe également un risque accru de cyberattaques et de violations de données. Cela peut avoir de graves conséquences pour les entreprises, notamment des pertes financières, des atteintes à la réputation et la perte de confiance des clients. Les entreprises se prémunissent de systèmes de protection des données à la fois physique et numérique. La protection des données physiques est réalisée en interne dans les grands groupes via un bâtiment dédié à la collecte des données.
- Confidentialité des données : La numérisation suscite également des inquiétudes quant à la confidentialité des données, en particulier dans des secteurs tels que les soins de

santé et la finance, où des informations personnelles et financières sensibles sont collectées et stockées. Elles sont d'autant plus sensibles pour les médicaments personnalisés comme les MTI (médicaments de thérapie individualisée) tels que les Car-T-cells (règles et lois)³⁹

- Mutation des emplois : L'automatisation de certaines tâches par la numérisation peut entraîner des déplacements d'emplois, car les machines et les algorithmes prennent en charge des tâches qui étaient auparavant effectuées par des humains. Cela peut entraîner un besoin de reconversion et de nouvelles opportunités d'emploi pour les employés.
- Dépendance à la technologie : La numérisation peut créer une dépendance à la technologie, ce qui peut entraîner des perturbations en cas de problèmes techniques et limiter la capacité de l'entreprise à s'adapter à l'évolution des conditions du marché.
- Dépendance excessive à l'égard des données : La numérisation peut également entraîner une dépendance excessive aux données, ce qui peut créer un faux sentiment de sécurité et conduire à une mauvaise prise de décision si les données sont inexactes ou mal interprétées.

Dans l'ensemble, si la numérisation a le potentiel d'apporter des avantages considérables, les entreprises doivent impérativement examiner attentivement les limites et proposer des plans de gestion des risques associés à sa mise en œuvre (ICHQ9). En investissant dans la sécurité des données, la formation des employés, la gestion du changement et la conformité réglementaire, les entreprises peuvent tirer pleinement parti des avantages de la digitalisation tout en minimisant ses inconvénients.

5 État des lieux : étude du taux de digitalisation des usines de production de médicaments en France

La France porte une stratégie globale de digitalisation. Celle-ci englobe toutes les industries, mais maintenant, c'est tout notre système de santé qui tend à être digitalisé. En effet, on note un effort collectif à amener cette nouvelle doctrine du digital dans d'autres domaines sans quoi cela ne serait pas efficient. L'industrie pharmaceutique se digitalise progressivement pour répondre aux enjeux de la pharma 4.0. Selon le rapport de l'Agence du Numérique en Santé (ANS) de 2022, environ 60 % des usines de production de médicaments en France ont mis en place des solutions numériques, avec un objectif d'atteindre 80 % d'ici 2025.

Accélérer le développement de l'écosystème du numérique en santé, devenir un opérateur de services numériques et instaurer un pilotage optimisé et mobilisateur sont les trois piliers du plan stratégique à moyen terme de la digitalisation du monde de la santé.

Dans cette optique-là, différents groupes ont déjà bien entamé leur virage au numérique et au digital. Le groupe Servier par exemple a annoncé en 2021 un investissement de 50 millions d'euros pour digitaliser ses usines en France, en particulier celles situées à Gidy et à Orléans. Ce projet, qui s'étendra jusqu'en 2025, comprendra l'intégration de technologies de l'industrie 4.0, telles que l'intelligence artificielle, les capteurs connectés et la robotique, pour améliorer l'efficacité de la production et la qualité des médicaments.

En outre, le gouvernement français soutient aussi activement la digitalisation de l'industrie pharmaceutique à travers des programmes d'investissement et des partenariats public-privé. Par exemple, le plan "France Relance" prévoit un investissement de 1,2 milliard d'euros sur 2021-2022 pour accélérer la modernisation et la digitalisation des industries, dont l'industrie pharmaceutique.

Ces projets et investissements reflètent la volonté de l'industrie pharmaceutique française de s'adapter aux défis et opportunités de la pharma 4.0. La digitalisation des usines de production de médicaments en France est en cours et devrait continuer de progresser dans les années à venir, avec un impact significatif sur l'efficacité, la qualité et la compétitivité de l'industrie nationale. Un effort de financement et une diminution des taxes de production est prévue par le gouvernement français afin de dynamiser et relocaliser nos industries, qui, depuis plus de vingt-ans se délocalisent pour des raisons économiques.

6 Le rôle du pharmacien dans la digitalisation de nos usines

Le rôle du pharmacien dans la digitalisation des usines de production peut varier en fonction de la taille et de la complexité de l'usine. En général, le pharmacien peut aider à élaborer des protocoles de fabrication numériques, à intégrer des technologies de suivi et de contrôle de la qualité pour assurer la conformité aux normes réglementaires, et à utiliser des outils de gestion de données pour améliorer l'efficacité et la productivité de l'usine. Le pharmacien peut également jouer un rôle important dans la formation du personnel sur l'utilisation des nouveaux outils et systèmes numériques.

Avec l'essor de la digitalisation dans l'industrie pharmaceutique, les pharmaciens doivent développer de nouvelles compétences pour s'adapter à ces changements. Les compétences liées à la gestion de données, à l'analyse de données et à l'utilisation des technologies numériques sont de plus en plus importantes pour les pharmaciens travaillant dans les usines

de production. Différents masters⁴⁰ adaptés voient le jour depuis maintenant une dizaine d'années. Essentiellement dans les grandes écoles de commerce (HEC, l'ESSEC etc.) et les grandes écoles d'ingénieurs (Mines ParisTech, Polytechnique Paris etc.) les masters incluent au management l'aspect digital, la transformation numérique des systèmes industriels, ainsi que leurs nouveaux enjeux. On observe aussi l'arrivée de diplômes universitaires tournés vers le numérique sur le banc de nos facultés. Par exemple, la faculté de pharmacie de Montpellier a mis en place un diplôme universitaire axé sur le virage numérique en E-santé : Virage numérique de l'officine et de l'industrie pharmaceutique.

En outre, les pharmaciens doivent être en mesure de communiquer efficacement avec les autres professionnels de la santé, les ingénieurs et les informaticiens pour coordonner les efforts de digitalisation et mettre en place des systèmes efficaces. Il faut bien comprendre les différentes contraintes dans cet environnement complexe et interconnecté. Il est important de noter que la formation continue est nécessaire pour maintenir et développer ces compétences, car les technologies et les réglementations évoluent constamment.

Enfin, le pharmacien doit être capable de gérer les limites liées aux données et à la sécurité de celles-ci, ainsi que les limites liées à la protection de la vie privée et à la confidentialité des patients. Il faut aussi appréhender les compétences des autres fonctions de l'entreprise qui sont aussi en pleine mutation. Une évaluation des impacts sur les métiers de l'industrie pharmaceutique dont ceux critiques tels que les opérateurs, les contrôleurs, les agents de maintenance et d'entretien, la métrologie, surtout dédiée aux systèmes automatisés est donc le socle d'une construction commune à de nouvelles compétences, de nouveaux métiers.

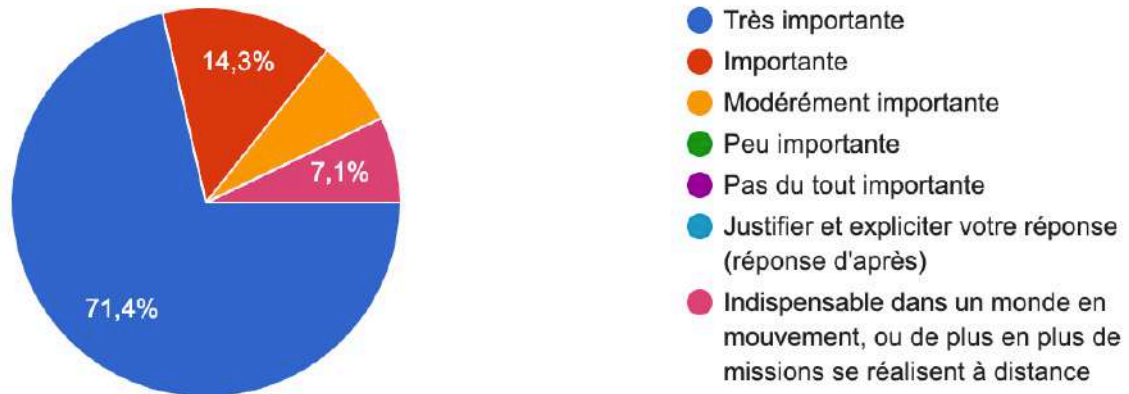
6.1 Enquête - Les nouvelles compétences du pharmacien dans le contexte de la pharma 4.0

Une enquête a été réalisée auprès des professionnels de l'industrie pharmaceutique ainsi qu'au corps enseignant. Plus d'une vingtaine de réponses ont été enregistrées. En voici un résumé :

Selon vous, quelles sont les trois principales compétences qu'un pharmacien devrait acquérir pour accompagner et mettre en œuvre l'industrie pharmaceutique 4.0 ?

- Compétences dans le domaine du numérique
- Communication
- Data analytique / integrity

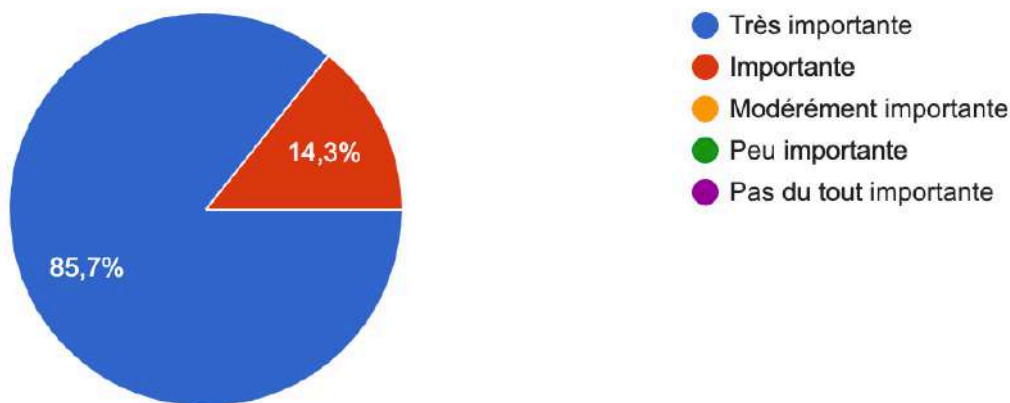
Dans quelle mesure pensez-vous que la maîtrise des technologies numériques et des outils de communication est importante pour les pharmaciens dans l'industrie pharmaceutique 4.0 ?



Comment évaluez-vous l'importance de l'impact de l'organisation de la pharma 4.0 sur l'évolution des réglementations et des normes en vigueur ?

- L'impact est globalement important notamment vis-à-vis du cadre législatif, de la formation et du management du changement. Ce virage doit être maîtrisé et doit être pris pas à pas dans une démarche de maîtrise.

Selon vous, quel est le niveau d'importance de la capacité à travailler en équipe et à collaborer avec des professionnels de diverses disciplines dans l'industrie pharmaceutique 4.0 ?



Quels domaines de formation ou de compétences spécifiques recommanderiez-vous aux pharmaciens pour se préparer au mieux à l'industrie pharmaceutique 4.0 ?

- Outils digitaux & nouvelles technologies (IA, automatique etc.)
- Communication
- Gestion de projet
- Numérique en santé
- Data integrity

Avez-vous des suggestions ou des commentaires sur la méthode d'acquisition des compétences que les pharmaciens devraient acquérir pour réussir dans l'industrie pharmaceutique 4.0 ?

- Privilégier le terrain (stages, alternances, immersions)
- Personnalisation des enseignements (mentorat)
- Échanges avec les experts (participation à des évènements, conférences etc.)

7 Perspectives d'évolutions

Plusieurs perspectives s'offrent au monde industriel, mais une chose est sûre : On observe un changement majeur et profond dans tous les domaines pour accueillir ce nouveau dogme qu'est la quatrième révolution industrielle. Différents domaines apportent déjà beaucoup en termes de traçabilité, transparence, communication, utilisation des ressources, qualité de vie au travail, compliance, qualité (système et produit) et management.

Les perspectives d'évolution de l'industrie pharmaceutique 4.0 sont vastes et impliquent des changements significatifs dans la manière dont les médicaments seront produits et distribués.

Les opportunités offertes par les avancées technologiques permettent déjà d'améliorer l'efficacité, la qualité et la personnalisation des traitements, tout en renforçant la durabilité et la traçabilité dans le secteur. Cependant, pour tirer pleinement parti de ces opportunités, les acteurs du secteur devront également relever plusieurs défis, notamment en matière de gestion du changement, de développement des compétences et de réglementation adaptative. La formation et le soutien continu des employés seront essentiels pour garantir que les compétences nécessaires à la réussite dans l'industrie 4.0 sont cultivées et maintenues.

Les entreprises pharmaceutiques devront également travailler en étroite collaboration avec les organismes de réglementation, les gouvernements et les autres parties prenantes pour élaborer des cadres réglementaires adaptés et flexibles qui tiennent compte des nouvelles technologies et des modèles de production. Cette collaboration sera cruciale pour garantir que les avantages potentiels de l'industrie pharmaceutique 4.0 sont réalisés tout en protégeant la sécurité et le bien-être des patients.

Enfin, il est important de reconnaître que l'évolution vers l'industrie pharmaceutique 4.0 sera un processus continu et que de nouvelles technologies et de nouveaux défis émergeront au fil du temps. Les acteurs du secteur devront être prêts à s'adapter et à innover constamment pour rester compétitifs et répondre aux besoins changeants des patients et des systèmes de santé.

En tenant compte de ces perspectives et défis, l'industrie pharmaceutique 4.0 a le potentiel de transformer radicalement la manière dont les médicaments sont produits et distribués, offrant de réels avantages pour les patients, les prestataires de soins de santé et la société dans son ensemble.

Afin d'illustrer mes propos, je vais vous expliciter un exemple de projet que j'ai mené au sein de Sanofi Marcy L'Etoile. Ce projet concerne l'automatisation d'une étape de nettoyage via un système de contrôle commande. Là où une tâche était manuelle, aujourd'hui elle est quasiment entièrement automatisée. Les données des spécifications des paramètres critiques de nettoyage sont enregistrées en continu et déclenchent des alertes à l'approche de celles-ci, ce qui génère des anomalies en cas de dépassement des seuils. Du contexte aux résultats, cette seconde partie vient documenter en détail tout le déroulement d'un tel projet à l'échelle d'un bâtiment de purification de vaccins.

II : Cas pratique l'automatisation des procédés en production

1 Cadre & contexte

Afin d'illustrer la dynamique de digitalisation et d'automatisation des usines de production, voici une expérience concrète que j'ai menée pendant plus d'un an au sein de Sanofi Pasteur sur le site de Marcy L'Etoile. Ce projet avait pour ambition d'automatiser une étape de nettoyage de modules d'ultrafiltration (UF).

1.1 Cadre réglementaire

Le produit subit au sein du bâtiment de purification diverses transformations visant à réduire la charge bactérienne, à éliminer les impuretés liées au procédé et à concentrer les principes actifs. Pour se faire, différentes méthodes sont utilisées en fonctions des caractéristiques des produits à purifier (centrifugation, ultrafiltration sur membrane, sur colonne, dialyses...). Lors de toutes ces étapes de purification, il est impératif de démontrer la propreté des équipements utilisés. En effet, selon l'annexe 15⁴¹ des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : *« La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement. »* C'est donc pour être conforme aux spécifications de nouveaux paramètres critiques validés, que ce projet a vu le jour. Une proposition d'automatisation des étapes via un système remontant les informations sur ces spécifications a été retenue.

1.2 Contexte Industriel

Une validation complémentaire réalisée via un premier « Change Control (CC) » a permis de définir les paramètres validés à respecter et à les suivre en routine pour attester du bon déroulement du cycle de nettoyage.

Dans le cadre de l'application de ce complément de validation du procédé de nettoyage du système d'ultrafiltration sur cassettes Pellicon 2 pour la fabrication du PRP-AH (Polyoside Haemophilus AH dérivé), un changement a été initié.

En tant que responsable du changement, il m'a fallu rédiger un état des lieux de ce qui se fait en routine (état de départ) et de ce qui va se faire à l'issue du changement.

État de départ :

• La fabrication du PRP-AH s'inscrit dans le procédé de fabrication Hib (Haemophilus Influenzae type b). La fabrication du PRP-AH comporte une étape de diafiltration/concentration sur système d'ultrafiltration avec cassettes de type Pellicon 2. Il y a trois modules d'ultrafiltration dans la chambre froide de la zone de purification du bâtiment. L'étape de diafiltration/concentration est réalisée sur un des trois modules. Le procédé de nettoyage et de stockage des modules d'ultrafiltration PRP-AH est mis en œuvre selon l'instruction de nettoyage matériel des modules PRP-AH et fait suite au rapport de validation des cassettes type Pellicon 2. Le suivi des paramètres critiques est réalisé de façon manuelle et reporté sur une fiche de suivi d'utilisation et de nettoyage des systèmes d'ultrafiltration sur cassettes Pellicon 2.

La durée de stockage sale maximale des modules d'ultrafiltration PRP-AH n'est pas définie.

Les étapes du procédé de nettoyage des systèmes d'ultrafiltration sont les suivants :

- **1ère étape** : Rinçage préliminaire en eau hautement purifiée (étape en circuit de circulation des fluides ouverte).
- **2ème étape** : Régénération des cassettes par recirculation en soude 0,3N pendant 60 Min (étape en circuit de circulation des fluides fermée).
- **3ème étape** : Rinçage en eau hautement purifiée (étape en circuit de circulation des fluides ouverte).

Le paramètre critique de nettoyage suivi en routine est :

- Temps de contact des solutions de nettoyage.

Nouvelle instruction de nettoyage afin d'implémenter le nouveau rapport complémentaire de validation de nettoyage dans le cadre de ce changement est la situation suivante :

Le procédé de nettoyage et de stockage des modules d'ultrafiltration PRP-AH est mis en œuvre selon l'instruction de nettoyage matériel des modules PRP-AH et fait suite au rapport de validation complémentaire du procédé de nettoyage du système d'ultrafiltration sur cassettes pellicon 2 pour la fabrication du PRP-AH (Changement).

La durée de **stockage sale** maximale des modules d'ultrafiltration PRP-AH $\leq 24h$.

(Changement). Les étapes du procédé de nettoyage des systèmes d'ultrafiltration sont les suivants :

- **1ère étape** : Rinçage préliminaire en eau hautement purifiée (étape en circuit de circulation des fluides ouverte) (Pas de Changement).

- **2ème étape** : Régénération des cassettes par recirculation en soude 0,3N pendant **60 à 90 Min** (étape en circuit de circulation des fluides fermée) (Changement).

- **3ème étape** : Rinçage en eau hautement purifiée (étape en circuit de circulation des fluides ouverte) (Pas de Changement).

Les paramètres critiques de nettoyage à suivre en routine via le Système de Contrôle Commandes (SCC) V10 sont : (Changement)

- Respect de l'enchaînement des différentes étapes
- La contre pression de l'EHPF en étape 1 (1 Bar +/- 20%)
- La contre pression de l'EHPF en étape 2 (1 Bar +/- 20%)
- Le débit de recirculation de la soude 0,3N en étape 2 (480L/h +/-20%)
- Temps de contact des fluides (soude 0,3N) en étape 2 (Intervalle : [60 ;90] min)
- La contre pression de l'EHPF en étape 3 (1 Bar +/-20%)

Pour mener à bien ce changement une équipe pluridisciplinaire a été réunie comprenant :

→ La Qualité Opérationnelle (QOp, équipe qualité terrain)

→ Le pôle Direction Technique et Ingénierie (DTI), avec notamment le service automatisme

→ Le support production (équipe de techniciens supérieurs en charge de la gestion de la production)

→ La production (les opérationnels)

→ Le service Qualification et Validation (Q&V)

→ Qualité Systèmes (QS)

→ L'unité Validation (UV)

La conduite du changement suit un cheminement bien particulier propre au groupe avec différentes actions en fonction de l'avancement de celui-ci.

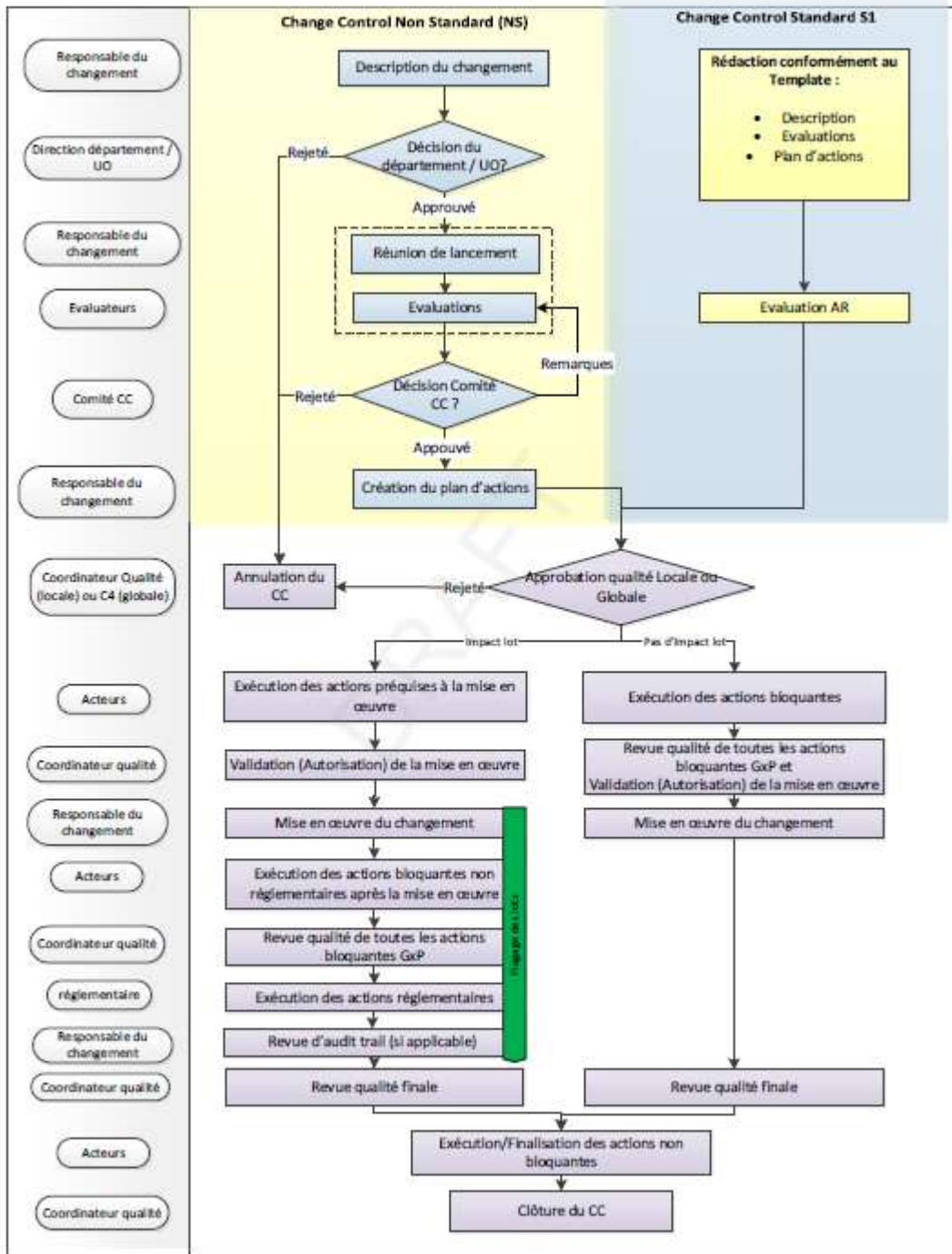


Figure 15 Schéma détaillé de la gestion d'un changement sur le site de Marcy L'Etoile

Un plan d'action afin de mener à bien le changement a été mis en place avec les acteurs du changement.

Page suivante le tableau résumant ce qui est fait actuellement par rapport ce qui doit être fait illustre le travail attendu. Le suivi du nettoyage va être automatisé via le SCC du bâtiment de purification.

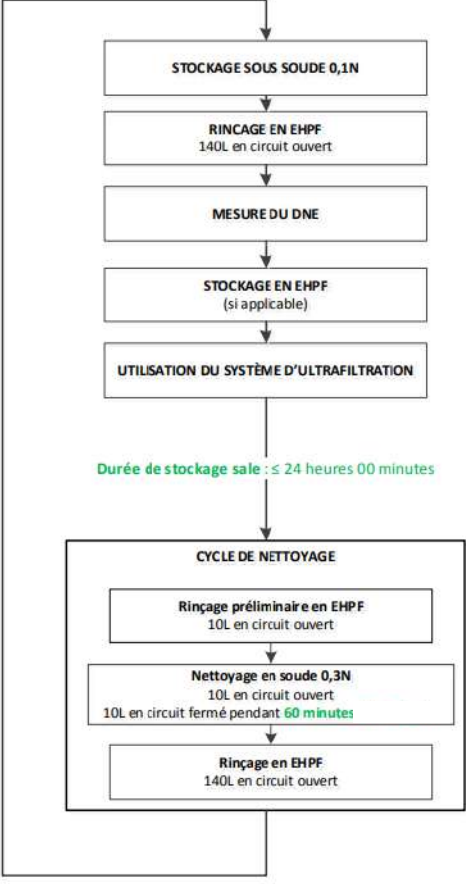
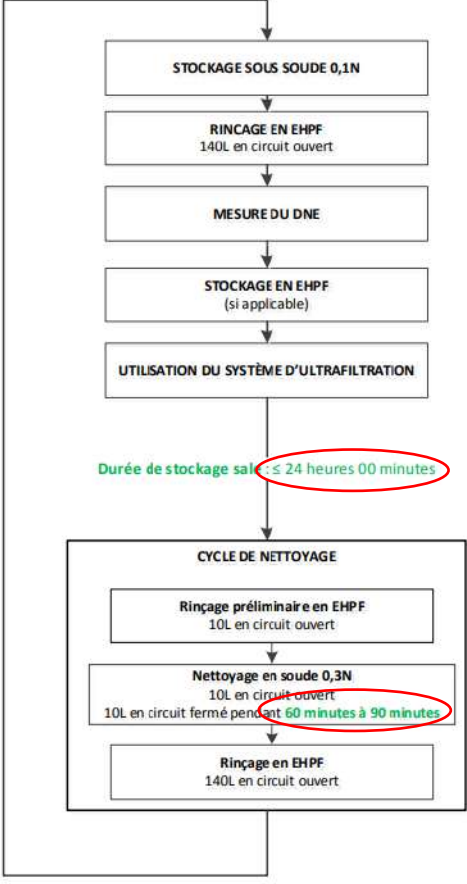
| Situation AVANT | Situation APRES |
|--|--|
|  |  |
| <p>Paramètres critiques à suivre en routine :</p> <p>→ Temps de contact des solutions de nettoyage</p> | <p>Paramètres critiques à suivre en routine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respect de l'enchaînement des différentes étapes - La contre pression de l'EHPF en étape 1 (1 Bar +/- 20%) - La contre pression de l'EHPF en étape 2 (1 Bar +/- 20%) - Le débit de recirculation de la soude 0,3N en étape 2 (480L/h +/-20%) - Temps de contact des solutions de nettoyage (soude 0,3N) en étape 2 (Intervalle : [60 ;90] min) - La contre pression de l'EHPF en étape 3 (1 Bar +/-20%) |
| <p>Mode de suivi : MANUEL</p> <p>Conformité dans le formulaire de suivi du nettoyage</p> | <p>Mode de suivi : SCC V10</p> <p>Edition d'un rapport de conformité via le SCC</p> |

Tableau 2 Nettoyage des modules d'UF validé, situation actuelle vs situation proposée

La mesure du DNE (Débit normalisé en Eau) permet en mesurant un différentiel de débit d'entrée et de sortie donné d'attester de l'intégrité de la membrane des cassettes.

1.3 Contexte Financier & organisationnel

Le budget initial prévu à l'automatisation de cette étape était de 100.000€ au total (qualification et validation comprise). Néanmoins, une réduction des coûts au niveau du site est arrivée en cours de projet diminuant de moitié le budget initial. Après de nombreuses discussions avec les fournisseurs, une internalisation maximale des ressources, ainsi que quelques ajustements au niveau des priorités du bâtiment, nous sommes arrivés à réduire de 54% les coûts totaux, soit une enveloppe de 46.000€.

Sur le plan organisationnel, comme cette étape était manuelle, il fallait deux opérateurs afin d'effectuer cette opération. Un double contrôle étant nécessaire dans une démarche qualité. L'automatisation de cette étape supprime et remplace ainsi une tâche réalisée par un opérateur ce qui a libéré du temps (4h environ par nettoyage) qu'on a alloué à d'autres tâches.

2 Le Système de contrôle commandes du bâtiment (SCC)

Le SCC global se décompose en plusieurs parties :

→ La « couche haute » (cf. figure ci-dessous entouré en **rouge**) regroupant les serveurs de communication, les serveurs d'historisation, les contrôleurs de domaine, les postes de conduite, les imprimantes, etc. Cette couche au niveau applicatif est découpée en deux niveaux :

- Niveau équipement : ce niveau est composé des synoptiques propres à l'équipement (Vannes, mesures analogiques, régulateurs, moteurs, Operations et phases etc.)
- Niveau transverse : ce niveau est composé :
 1. Des synoptiques transverses : ces synoptiques sont soit communs à plusieurs équipements (synoptiques de zones, menu équipements, bandeau haut, alarmes, historiques courbes et Alarmes Évènements Audit trails etc.) soit des synoptiques de diagnostics du SCC (vue d'état, vue d'architectures et vues de diagnostics des postes, serveurs et automates).
 2. Des fonctions transverses du SCC (fonctions communes à tous les équipements et tous les automates connectés au SCC) : Maintenance/ Administration /diagnostique, Historisation et exploitation des Alarmes Évènements Audit trails, historisation et exploitation des données continues, téléchargement des

paramètres techniques et procédés, gestion de la communication API Automate Programmable Industriel et redondance, gestion des numéros de lots, gestion d'accès etc.

→ La « couche basse » (cf. figure ci-dessous entouré en vert) comportant les automates avec leurs cartes d'entrées/sorties.

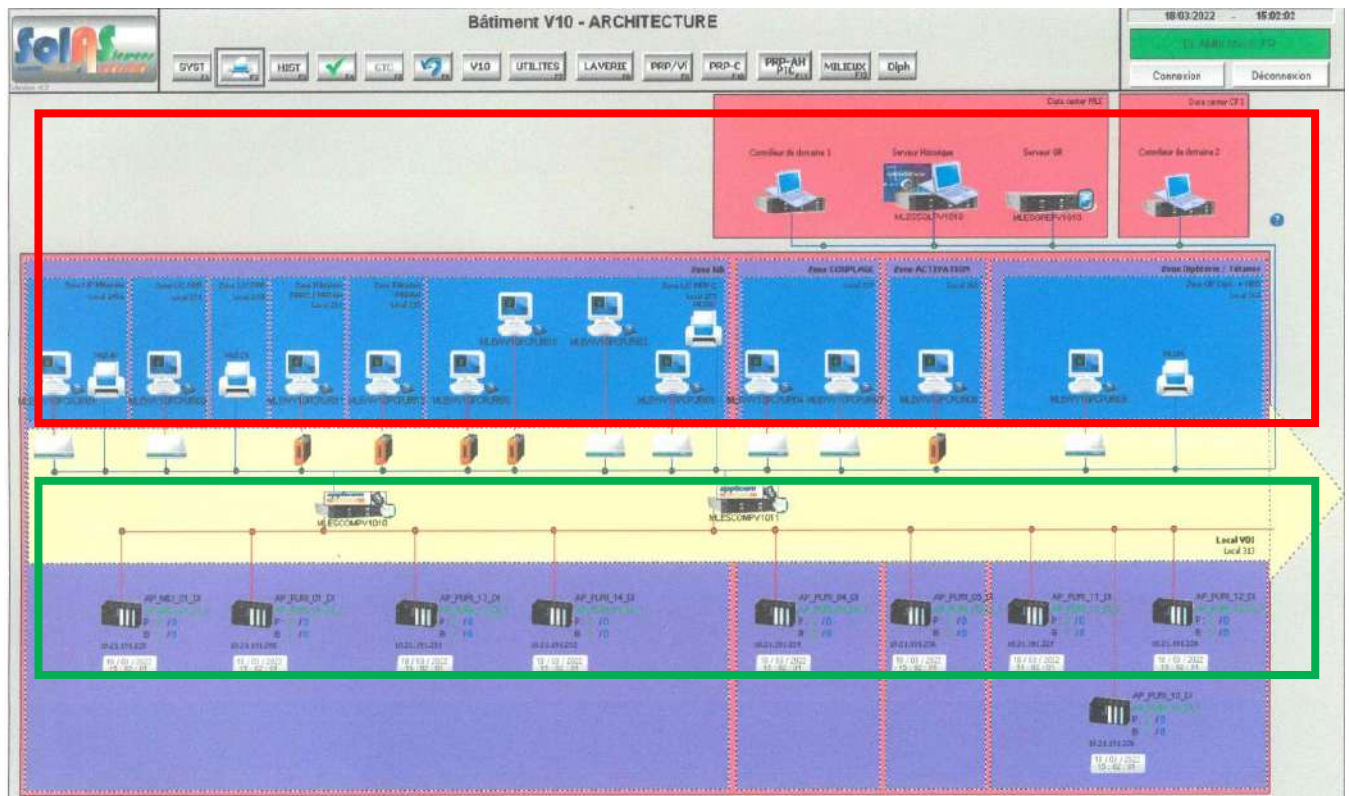


Figure 16 Architecture du Système de Contrôle Commandes Bâtiment

Dans le cadre de la création d'une nouvelle opération de nettoyage pour l'automate, il a été procédé à une modification de la couche haute fonctionnelle. Le fait de modifier cette dernière est critique car elle est liée aux fonctionnalités déjà en place dans l'automate (fonctionnalités de routine des zones de production). Ceci oblige à réaliser une qualification d'installation (QI) du programme et une qualification opérationnelle (QO) afin de garantir le bon fonctionnement de ce qui a été créé selon la définition des besoins utilisateur (DBU).

2.1 Plan d'action

Pour mener à bien ce projet, en collaboration avec les experts terrains, un plan d'action a été mis en place pour lequel il faut noter l'importance de la communication dans une équipe pluridisciplinaire de plus de 10 personnes :

Déroulé du plan d'action :

Novembre - Décembre 2022 :

Plusieurs observations du procédé de nettoyage sur le terrain afin de comprendre le fonctionnement de celui-ci :

- Identification des interlocuteurs production / support allant se joindre à moi pour l'application de ce nouveau procédé.
- Apprentissage du fonctionnement du SCC du bâtiment V10.

Janvier – Février - Mars 2022 :

Définition des besoins utilisateurs avec les acteurs du changement :

- Simulation sur le terrain avec les experts.
- Analyse de risques liés à la modification.
- Résolution de problèmes pouvant intervenir lors de l'implémentation.
- Brainstorming sur la documentation impactée et les changements de pratiques associés.

Avril - Mai 2022 :

- Création du Change Control (CC) dans l'outil de gestion des Changements.
- Devis du service automatisme pour les modifications à apporter et communication aux équipes de production concernées.
- Rédaction de la spécification : Définition des besoins utilisateurs.

Juin – Juillet - Août 2022 :

- Réunion de lancement du CC.
- Mise en place des modifications par le service automatisme.
- Planification pour l'arrêt technique d'hiver 2023 de l'injection du nouveau code dans l'automate.
- Planification du programme de QI, QO.
- Rédaction de la documentation nécessaire et modification de la documentation impactée.

Septembre – Décembre 2022 :

- Comité CC Site. (Comité pluridisciplinaire validant la mise en œuvre d'un changement)
- Réalisation des travaux.
- Réalisation de la QI, QO, avec édition des rapports de qualification.
- Revue de tous les travaux effectués.

Janvier – Mai 2023 :

- Clôture du CC
- Revue d'efficacité

3.5 Observations terrain

N'étant pas expert en automatisme, ni en procédé de purification de vaccins, j'ai procédé pendant environ 2 mois à l'observation des étapes de purification de vaccins. Il fallait que je comprenne globalement le cheminement du produit à travers le procédé de purification fait au sein du bâtiment. Ensuite, je me suis concentré sur l'étape de diafiltration/concentration sur cassettes, étape concernée par ma mission.

Les équipes de production ont répondu à l'ensemble des mes interrogations, ils m'ont expliqué l'intérêt de chaque étape, le mode de fonctionnement et les techniques qu'ils utilisent, ce qui m'a permis de comprendre le fonctionnement et d'appréhender les points critiques de cette étape.

J'ai donc échangé avec eux sur le projet de modification de cette étape. Plusieurs interrogations et requêtes sont sorties de ces échanges :

- Qu'est-ce qui allait changer par rapport à la pratique actuelle ?
- Comment allait-on procéder ?
- Quelle sera la nouvelle charge de travail ?
- Quand est-ce que cela sera mis en place ?
- Questions techniques sur le suivi de certains paramètres ne pouvant pas être suivis et tracés par notre service ?
- Suggestions sur la façon dont les données remontent et le pilotage du système ?
- Éclaircissement sur certains paramètres critiques à suivre en routine, ...

Cette liste non exhaustive découlant de mes observations et discussions avec les opérationnels de production m'a permis de me rapprocher des bons interlocuteurs et d'avoir une base de travail pour avancer et pour mener à bien ce projet.

2.2 Problèmes et solutions

La charge de travail :

Inchangée par rapport à avant, c'est juste qu'il y aura des actions différentes à faire tel que l'acquittement des messages sur l'automate qui enregistrera de façon automatique les données demandées.

Suggestions sur la remontée des données & le pilotage du système :

Il m'a été demandé s'il était possible de lancer de façon automatique la pompe de recirculation des fluides de nettoyage dans les cassettes des modules d'ultrafiltration. Or, après discussion avec les automaticiens et le service technique, cette pompe doit être gérée de façon manuelle car elle ne peut pas être gérée par l'automate, celle-ci risquerait d'être endommagée par des pompages à vide qui interviendraient plusieurs fois lors du processus de nettoyage des modules.

Au vu des futurs paramètres critiques à suivre en routine :

| Avant | Après |
|---|--|
| Temps de contact des fluides NaOH (circuit fermé) | Contre pression (eau) 1 Bar +/- 20% |
| | Contre pression NaOH (circuit ouvert) 1 Bar +/- 20% |
| | Contre pression NaOH (circuit fermé) 1 Bar +/- 20% |
| | Débit de circulation NaOH (circuit fermé) 480L/h +/- 20% |
| | Temps de contact des fluides NaOH (circuit fermé) 60 à 90 Mn |
| | Conte pression (eau de rinçage) 1 Bar +/- 20% |
| | Quantité des fluides (eau) 10Kg +/- 10% pour le rinçage préliminaire 140L +/- 20% pour le rinçage final |
| | Quantité des fluides (NaOH circuit ouvert/fermé) 10Kg +/- 10% |
| | Température des fluides (eau de rinçage) 5°C +/- 3°C |

Tableau 3 Paramètres critiques à suivre en routine (Avant/après)

Plusieurs problèmes ont aussi été soulevés lors des différentes discussions avec mes interlocuteurs pour lesquels il a fallu trouver des solutions et des compromis :

Problème 1 : Maîtrise de la quantité de fluide

Dans la zone de travail nous n'avons aucun moyen de déterminer la quantité des fluides réceptionnés. En effet, la quantité de fluides nécessaire est commandée à la zone de préparation des solutés, qui livre la quantité demandée. Or selon les paramètres suivis de la validation complémentaire du nettoyage, un suivi doit être mis en place par les utilisateurs.

Solution : La quantité de fluides sera maîtrisée par la zone de préparation des solutés qui éditera un ticket de pesée lors de la préparation des solutions. Ce ticket attestera de la bonne quantité utilisée et sera collé dans le registre de suivi du nettoyage des modules afin de tracer la conformité.

Problème 2 : La température de l'eau de rinçage 140L d'EHP (+5°C + / -3°C) :

Utilisée en fin de nettoyage des modules, elle doit être maîtrisée par l'organisation de la production lors de la fabrication. En effet, nous n'avons aucun moyen de prendre la température dans la poche d'eau : il est impossible de percer la poche avec un thermomètre et il n'y a pas de moyen de mesure sur le système. De plus, l'EHP a une péremption de 24h, et elle est soutirée à 20°C donc la mise en chambre froide < 24h ne permet pas d'atteindre une température à 5°C (+/- 3°C).

Solution : Après discussion avec l'unité validation et la production, nous avons comparé les pratiques à un processus similaire utilisant de l'EHP pour le rinçage à température ambiante afin d'en analyser les risques. Aucun problème notable, ni d'impact sur les équipements avec pour cause l'utilisation d'EHP à température ambiante n'ont été recensés à ce jour. De plus nous avons fait des tests de descente en température de l'EHP 140L en chambre froide, cette dernière était d'environ 11°C (en moyenne sur 3 essais) en 20h.

A partir de ces deux arguments, nous avons décidé d'utiliser directement l'EHP soutirée par la zone de préparation des solutés car elle ne présentait pas de risque au niveau du rinçage des modules d'ultrafiltration. Au contraire, une température plus élevée améliore le nettoyage. Par ailleurs, si l'on utilise la poche d'eau qu'au bout de 20h avec une péremption à 24h et qu'on a le moindre problème, la fenêtre de 4h pour rincer est trop étroite et risque de nous faire perdre énormément de temps sur un nettoyage qui est censé durer 2h environ. Sans oublier le risque potentiel de devoir refaire un nettoyage à cause d'une péremption d'eau, nous perdrons beaucoup à tous les niveaux.

Problème 3 : Essai de décembre

Une alarme remontait constamment sur la PTM car elle n'était pas dans les spécifications.

Solution : L'investigation a montré une erreur de codification, ce n'était pas la bonne PTM qui était alarmée et remontée sur le SCC. Après correction du code par les automaticiens (fiche d'anomalie en cours de qualification dans le MLE-RT-068505) le problème fut résolu.

Problème 4 : Clarté de l'instruction de nettoyage. L'instruction de nettoyage ne comportait pas les correctifs liés aux essais de décembre. Lors de la qualification il a été décidé durant l'étape de recirculation de commencer avec une PTM = 1,1 Bar afin de rester dans les spécifications car la cassette en se nettoyant on notait la PTM diminuait en dessous des spécifications.

Solution : Ajustement de l'instruction de nettoyage pour la rendre encore plus claire et lisible pour les techniciens. L'instruction initiale était tout à fait exploitable elle a seulement été adaptée à l'organisation de l'étape par les techniciens eux-mêmes.

Problème 5 : Recirculation en soude 0,3N.

Lors de l'utilisation de la recirculation (60 min) en soude 0,3 N, la PTM chute en dessous du seuil bas si le départ s'est fait à la cible (1 Bar).

Solution : Une anomalie a été déclarée sur le rapport MLE-RT-068505 et il a été décidé de démarrer l'étape avec une PTM à 1,1 Bar (Une CAPA de mise à jour de l'instruction afin de commencer l'étape à une PTM de 1,1 Bar a été cloturée)

3 Définition des besoins utilisateurs

Afin de répondre correctement aux besoins et afin que tout le monde soit d'accord sur ce qui va être mis en œuvre en routine, une spécification des besoins des utilisateurs a dû être rédigée. Cette définition des besoins s'articule principalement sur la demande induite par la nouvelle validation complémentaire de nettoyage en vigueur.

→ Nous devons l'implémenter en routine.

Cette spécification reprend le fonctionnement général de l'automate du bâtiment et définit le cadre du besoin. Ensuite, le détail de chaque besoin a été catégorisé par thème (Besoins opérationnels, Systèmes informatisés, contrôles etc.) en fonction de ce qui est prescrit. Le but de ce document est de tracer la demande et servira de base à la qualification (QI, QO) du SCC et de l'automate.

6.1- Exigences opérationnels

| N°Exigence | Description du besoin | Critère attendu | Classification du besoin |
|-------------------|---|---|--------------------------|
| MLE-S-XXXXXXX_001 | Création d'une nouvelle Opération 'Nettoyage Module UF PRP-AH' sur les équipements W241/242/243 But : faire remonter les informations des paramètres critiques à suivre en routine lors de l'étape de nettoyage des modules d'UF | Affichage 'Nettoyage Module UF' sur les équipements W241/242/243 à la suite des Opérations déjà existante | GxP |
| MLE-S-XXXXXXX_002 | Création d'une phase de rinçage préliminaire | Affichage du message « connecter le nalgène et démarrer la pompe » | GxP |
| MLE-S-XXXXXXX_00 | Enregistrement de la PTM dès qu'elle a atteint 0.8 Bar | Enregistrement PTM | GxP |
| MLE-S-XXXXXXX_00 | Enchaînement des étapes : passer à l'étape suivant dès que au moins 9L d'EHP sont passés et que le message « Arrêter la pompe et acquitter pour passer en nettoyage » soit acquitté | Passage à l'étape suivante | GxP |
| MLE-S-XXXXXXX_00 | Création d'une phase de nettoyage en soude 0.3N circuit ouvert | Affichage du message « connecter le nalgène et démarrer la pompe » | GxP |

Tableau 4 Extrait des Exigences opérationnelles des besoins utilisateurs pour la modification automate

Les exigences vont servir de base au :

- Service Q&V qui devra vérifier lors de la QI, QO que tout ce qui a été implémenté est conforme à l'attendu.
- Service automatisme qui va traduire cette demande en langage informatique afin d'implémenter le code dans l'automate. C'est la rédaction de l'Analyse Fonctionnelle Détaillée (AFD)

3.1 Analyse fonctionnelle détaillée (AFD)

Comme expliqué précédemment, les besoins utilisateurs serviront de base de travail au service automatisme. Ils vont traduire le besoin en code informatique compréhensible par le SCC.

Voici un extrait d'AFD :

| PH_0501_W241 | | OP_0500_W241 | | |
|--|--|--------------|-------|--------------|
| COMPORTEMENT EN MARCHE | | Conforme | | Date et Visa |
| | | (O/N) | n° NC | |
| DESACTIVER WIT241010 Fin Si <p style="text-align: center;">*** Action opérateur ***</p> AFFICHER MSG C 1006 "Confirmer le réglage de PTM et vitesse d'agitation" <p style="text-align: center;">*** Démarrage time-out réglage PTM ***</p> DEMARRER Tmp_T07 <p style="text-align: center;">*** Démarrage temps diafiltration en cours ***</p> DEMARRER Tmp_D09 <p style="text-align: center;">*** Gestion des paramètres de rapport ***</p> // D02 Heure de début de diafiltration D02 = Heure actuelle // D10 Valeur minimum de température NaCl distribué Si TT241002 < D10 Alors D10 = TT241002 Fin Si // D11 Valeur maximum de température NaCl distribué Si TT241002 > D11 Alors D11 = TT241002 Fin Si <p style="text-align: center;">*** Initialisation Temporisation de diafiltration continue ***</p> INITIALISER Tmp_T10 | | | | |
| Transition 6 -> 7 | Acquit "oui" MSG C 1006 OU Fin Tmp_T07 | | | |
| Pas 7 : | Diafiltration continue | | | |
| <p style="text-align: center;">*** Enregistrement paramètre rapport ***</p> Si front pas Alors D02 = Heure de début de diafiltration Fin Si <p style="text-align: center;">*** Initialisation Temporisation d'attente ***</p> INITIALISER Tmp_T12 <p style="text-align: center;">*** Surveillance paramètres critique produit ***</p> ACTIVER ALM haute PTM241017 Seuil = T03 ACTIVER ALM basse ST241007 Seuil = T04 ACTIVER ALM haute ST241007 Seuil = T05 <p style="text-align: center;">*** Surveillance PTM ***</p> ACTIVER Alerte haute PTM241017 Seuil = T13 <p style="text-align: center;">*** Surveillance ST241007 ***</p> ACTIVER Alerte basse ST241007 Seuil = T19 ACTIVER Alerte haute ST241007 Seuil = T20 <p style="text-align: center;">***Gestion TT241028 ***</p> DEMARRER Tmp_T18 Si fin Tmp_T18 Et T21 = 1 Alors ACTIVER Alerte haute TT241028 Seuil = T16 ACTIVER Alerte basse TT241028 Seuil = T17 ACTIVER ALM haute TT241028 Seuil = T14 ACTIVER ALM basse TT241028 Seuil = T15 | | | | |

Figure 17 exemple d'une AFD relative aux opérations de diafiltration concentration sur les modules de diafiltration

3.2 Modifications automate

Nous pouvons voir ci-dessus les fonctionnalités en français avec leurs équivalences en code informatique automate à la suite. Ce code va être injecté en premier lieu dans un environnement test, afin de ne pas perturber les autres opérations déjà codées dans l'automate. Une fois testé dans cet environnement et la production arrêtée, l'injection dans l'environnement de production pourra avoir lieu. Le code implémenté permettra l'apparition et l'exécution de toutes les fonctionnalités demandées dans la spécification des besoins utilisateurs. Les modifications apportées au SCC seront visibles dans le menu de pilotage des

opérations par les opérateurs. Ci-dessous, un exemple des interfaces qui apparaissent aujourd'hui lorsqu'on veut piloter le nettoyage des modules d'UF.

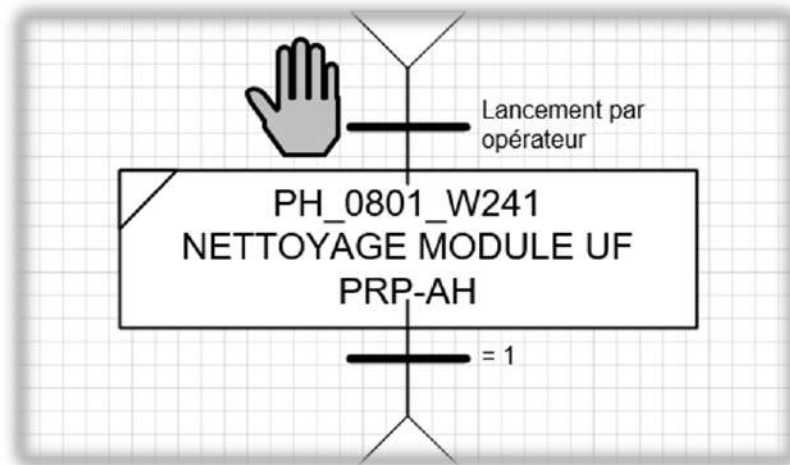


Figure 18 Interface sur l'écran de pilotage du SCC pour le nettoyage des modules d'UF

Une fois qu'on a cliqué sur l'opération, voici le déroulement des étapes qui apparaissent aujourd'hui sur le SCC.

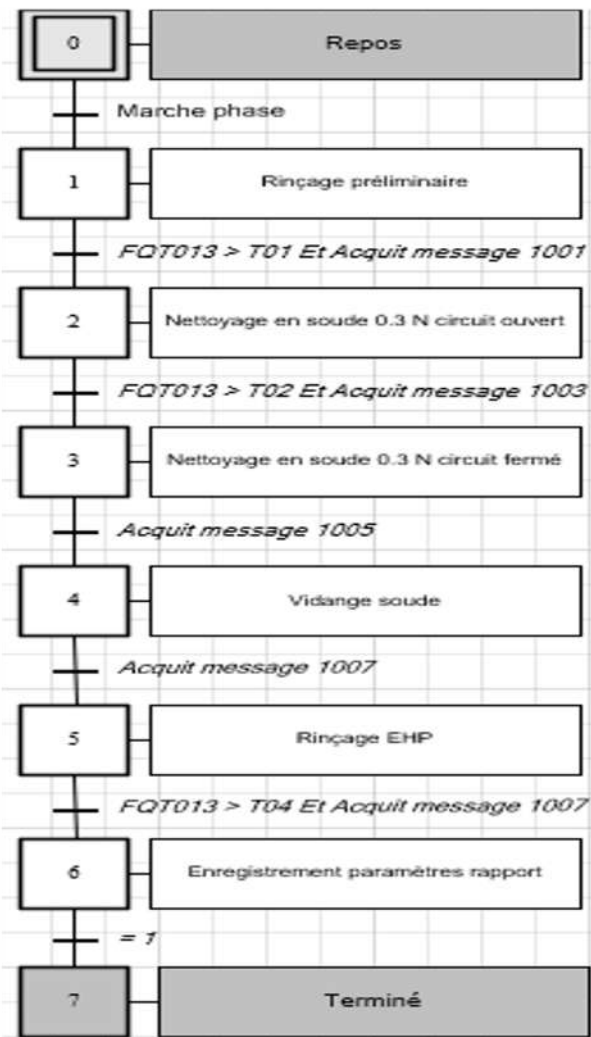


Figure 19 Interface sur l'écran de pilotage du SCC lors du déroulement de l'opération de nettoyage des modules d'UF

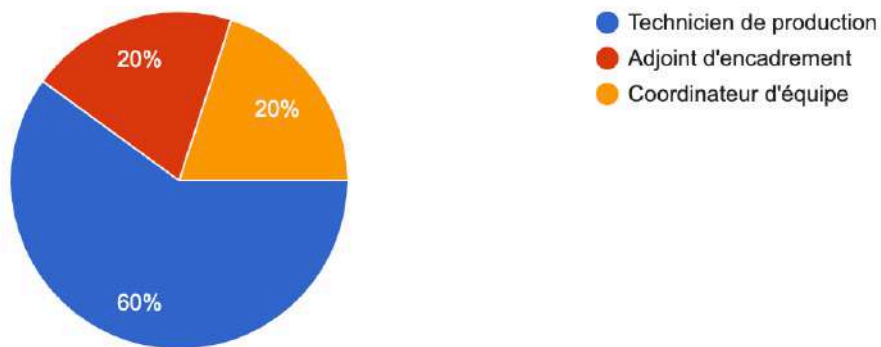
4 Qualification – validation

Deux semaines ont été nécessaires à la qualification d'installation et opérationnelle du nouveau système de nettoyage. Des fiches de qualification d'installation et opérationnelles (FQI/FQO) ont été rédigées et exécutées par le service Q&V ainsi que par les techniciens. Une compilation a été intégrée au rapport de qualification d'installation et opérationnelle (RQIQO) qui a conclu à la qualification des versions mises à jour des programmes automatés comportant les modifications. Une fois émis et validé, ce rapport a été intégré aux travaux du CC afin de permettre de revalider le nouveau nettoyage. La nouvelle étape de nettoyage peut ainsi être utilisée en routine, avec un suivi d'efficacité qui dure jusqu'à juin 2023. Celui-ci sert de suivi afin de vérifier à posteriori s'il n'y a pas de problèmes impactant la qualité du nettoyage.

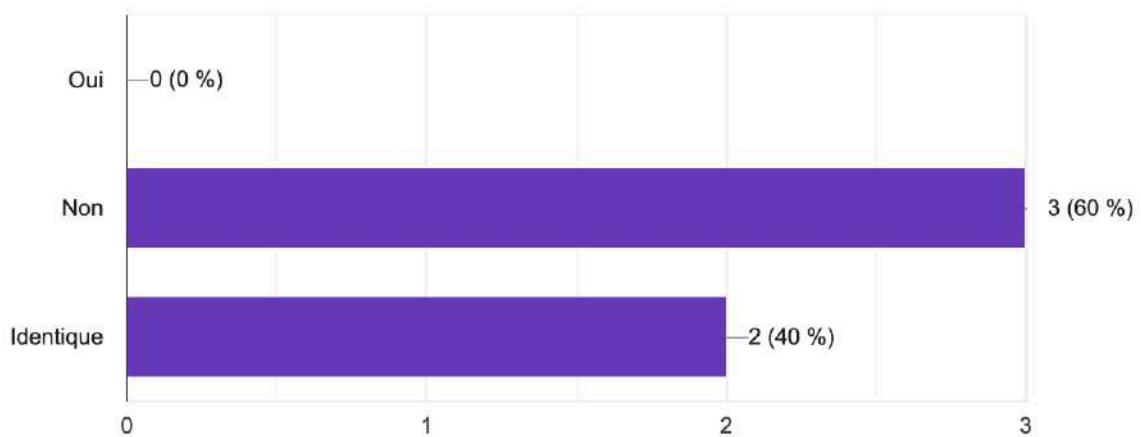
5 Résultats

Actuellement utilisé en routine, le nouveau système de nettoyage est entièrement opérationnel. Aucune anomalie liée à ce changement n'a été déclarée dans le système depuis les correctifs apportés suite à la qualification et à la validation du SCC. Une enquête a été menée auprès des utilisateurs du nouveau système de nettoyage afin de savoir ce que ce projet leur a apporté.

Quel est votre poste ? :

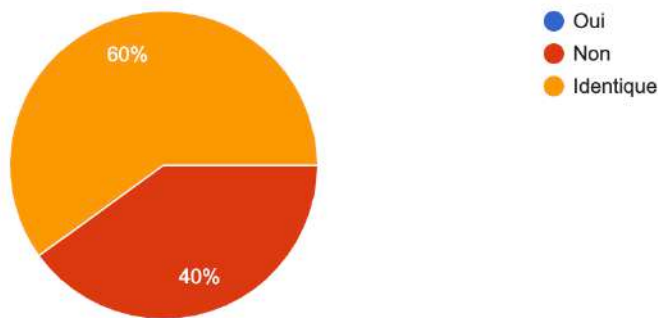


Le nettoyage des modules est-il plus simple ?



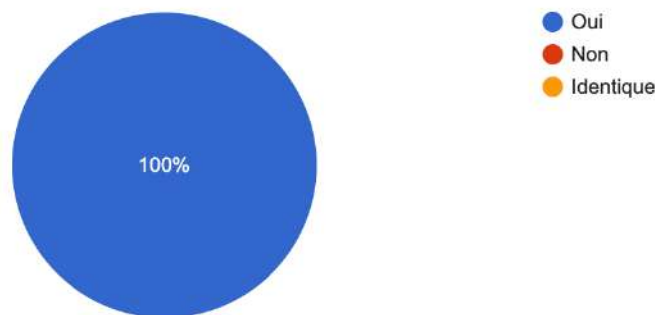
Commentaires : Ceux qui ont répondu non ont décrit un système qui du fait de la prise en charge de nouveaux paramètres critiques ainsi qu'à l'implémentation d'une borne haute de nettoyage, celui-ci était forcément un peu plus complexe d'un point de vue technique et donc de fait plus complexe.

Le nettoyage des modules prend-t-il moins de temps qu'avant ?



Commentaires : Le pilotage du SCC se fait hors chambre froide, celui-ci ne pouvant commander la pompe présente dans le système, une validation par acquittement de message sur l'interface du SCC est nécessaire. Ce qui provoque des aller-retours entre la chambre froide et le SCC.

Le nettoyage des modules permet-il une meilleure traçabilité des données enregistrées par le SCC ?



En quoi l'implémentation de ce système automatisé de nettoyage des modules est-il une réussite ?

- Cette implémentation nous permet d'avoir une traçabilité de nos nettoyages sur nos modules de filtration avec un SCC validé et GMP, ainsi nous pouvons visualiser les données à tout moment.
- Nous avons une reproductibilité de nos nettoyages ce qui n'était pas le cas auparavant.
- Inscrit dans la dynamique d'automatisation des procédés, meilleure traçabilité et surtout fiabilité des données car remontée et enregistrée en temps réel
- Garantie de la traçabilité des données, reproductibilité du procédé de nettoyage.
- Traçabilité fiable et reproductibilité du nettoyage

- C'est une réussite en termes de traçabilité informatique via SCC
- La prise en compte des nouveaux paramètres critiques rend le nettoyage plus fiable

6 Bilan

Le pilotage d'un projet d'automatisation au sein d'une entreprise complexe à rayonnement international était une tâche à haute responsabilité compte tenu des enjeux financiers, techniques et humains. En effet, de par sa complexité technique ainsi que du nombre de personnes engagées dans ce projet, j'ai dû mettre rapidement en application mes connaissances théoriques sur le terrain. Travailler au sein d'une équipe pluridisciplinaire impliquant plusieurs services (QOp, Support, UV, Techniciens, Finance et la QS) est une compétence clef acquise afin d'évoluer dans ce genre d'environnement qui se complexifie d'années en années. La partie 'État des lieux' m'a donné la connaissance technique nécessaire à la compréhension du processus de diafiltration/concentration, ainsi que celui du nettoyage des modules. J'ai pu prendre part, sur le terrain, au quotidien des équipes techniques afin de mieux cerner les éventuels besoins qu'ils pourraient exprimer en termes d'amélioration. Dans l'industrie pharmaceutique en pleine révolution, il faut savoir être à l'écoute et apprendre des autres, de ceux qui ont le savoir afin de mieux fédérer et déléguer. C'est la partie la plus longue et la plus importante d'un projet : la prise de connaissance (état des lieux) et l'élaboration d'une stratégie avec des rôles, des objectifs clairs, compris par tous les membres du projet.

Ensuite, la création d'un groupe de travail m'a permis de me rendre compte de l'importance de la communication et ainsi l'améliorer. La résolution des problèmes est quasiment entièrement basée sur la communication avec les bonnes personnes. Trouver des compromis en est une stratégie que j'ai su affiner également. Pilotant un changement impactant le quotidien des utilisateurs des modules ainsi que l'organisation et les pratiques de différentes zones, il a fallu mettre en place des nouvelles pratiques en les expliquant. Les communiquer, les ajuster, les justifier et les mettre en œuvre ensuite avec une communication claire et appropriée faisait partie intégrante de ma mission.

Des incertitudes, des rebondissements à cause de la gestion rigoureuse d'un budget ou d'une contrainte technique difficilement surmontable faisaient aussi partie intégrante de la mission. Cela m'a beaucoup appris car c'est la réalité du quotidien qu'un pharmacien industriel peut rencontrer. J'ai vraiment su évoluer tout au long de cette mission grâce à la diversité des

connaissances techniques mobilisées, ainsi que de l'implication du savoir être en entreprise. L'industrie pharmaceutique est à un tournant de son histoire avec la digitalisation et l'automatisation des procédés et cette mission s'inscrit parfaitement dans cette direction. Ces connaissances ainsi que ces compétences me seront utiles pour mes projets professionnels futurs.

CONCLUSION

À l'aube d'une nouvelle ère industrielle, la fusion entre la technologie numérique, l'intelligence artificielle et l'automatisation transforme rapidement l'industrie pharmaceutique, créant ainsi ce que nous appelons la "Pharma 4.0". Alors que nous sommes entrés de plain-pied dans cette révolution, ce mémoire a permis d'établir un aperçu du potentiel de l'Industrie 4.0 et de son impact sur le secteur de la santé. Nous avons examiné les implications de la digitalisation des usines, l'importance des nouvelles compétences pour les pharmaciens, ainsi que le rôle de l'automatisation dans les processus de production.

Cependant, cette révolution est loin d'être terminée. En effet, le secteur de la santé et la pharma 4.0 continueront d'évoluer et de se développer au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles technologies et de nouvelles méthodes de travail. L'adoption des outils numériques et de l'automatisation est une étape cruciale, mais elle n'est que le début d'un voyage beaucoup plus long et plus complexe.

En regardant vers l'avenir, nous envisageons une croissance exponentielle de l'innovation dans ce domaine. Nous anticipons l'apparition de nouvelles formes d'intelligence artificielle et de nouvelles technologies d'automatisation qui feront avancer l'industrie pharmaceutique de manière significative. Des technologies comme la blockchain, le Big Data et la réalité augmentée pourraient également jouer un rôle important dans l'évolution de l'industrie pharmaceutique.

En outre, l'importance des facteurs humains et organisationnels dans cette transition ne doit pas être sous-estimée. Les pharmaciens, les gestionnaires et tous les acteurs de l'industrie devront continuellement développer leurs compétences et adapter leur façon de travailler pour rester au fait des changements.

Finalement, cette transformation nécessite également une évolution de la réglementation pour répondre aux défis et aux risques liés à l'Industrie 4.0. Des politiques claires et une

gouvernance forte seront essentielles pour assurer la sécurité des patients et l'intégrité de l'industrie à l'ère de la digitalisation.

En réalité, nous ne sommes qu'aux débuts d'une ère nouvelle et passionnante pour l'industrie pharmaceutique. Alors que nous naviguons dans cette nouvelle réalité, il est essentiel que nous continuions à apprendre, à nous adapter et à innover. L'Industrie 4.0 et l'automatisation des procédés au service de la santé sont l'avenir - un avenir que nous avons hâte de découvrir et de façonner.

BIBLIOGRAPHIE :

1. France M. Accélérer la mutation numérique des entreprises :
2. Nouvelle L. LFB construit à Arras son usine du futur et créé des emplois. Published online June 7, 2016. Accessed April 2, 2023. <https://www.usinenouvelle.com/article/lfb-construit-a-arras-son-usine-du-futur-et-cree-des-emplois.N395882>
3. Mc Kinsey & Company-L'organisation agile Juin 2016.pdf.
4. Stein (AG). Novartis Suisse. Accessed April 10, 2023. <https://www.novartis.com/fr/notre-entreprise/nos-sites/stein-ag>
5. Nguyen TD. Novartis se met à la thérapie digitale. Challenges. Published October 5, 2019. Accessed May 18, 2023. https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/novartis-teste-la-therapie-digitale_678080
6. Purdie - Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance f.pdf. Accessed April 14, 2023. <https://www.fda.gov/media/97005/download>
7. All of Us Research Program | National Institutes of Health (NIH). All of Us Research Program | NIH. Published January 6, 2020. Accessed April 14, 2023. <https://allofus.nih.gov/future-health-begins-all-us>
8. Topol, E. J. (2019). *Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again*.
9. Surveillance in emergencies. Accessed April 14, 2023. <https://www.who.int/emergencies/surveillance>
10. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development | Department of Economic and Social Affairs. Accessed April 14, 2023. <https://sdgs.un.org/2030agenda>
11. Truth Initiative: inspiring lives free from smoking, vaping, and nicotine. Accessed April 14, 2023. <https://truthinitiative.org/>
12. General Data Protection Regulation (GDPR) – Official Legal Text. General Data Protection Regulation (GDPR). Accessed April 14, 2023. <https://gdpr-info.eu/>
13. Commission on Intellectual Property Rights - 2006 - Public health, innovation and intellectual propert.pdf. Accessed April 14, 2023. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43460/a88438_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. World Health Organization. *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020*. World Health Organization; 2013. Accessed April 14, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>
15. L'impression 3D de médicaments. KPMG. Published September 3, 2021. Accessed April 14, 2023. <https://kpmg.com/fr/fr/blogs/home/posts/2021/9/impression-3-d-de-medicaments-personnalisation-des-traitements.html>
16. Pfizer | ?What If! Published December 16, 2016. Accessed April 14, 2023. https://whatifinnovation.com/case_studies/pfizer/
17. Personal Growth. Novartis United States of America. Accessed April 14, 2023. <https://www.novartis.com/us-en/careers/personal-growth>
18. Belharra Therapeutics Announces Broad Collaboration with Genentech to Discover and Develop Novel Medicines Across Multiple Therapeutic Areas. Published January 4, 2023. Accessed April 14, 2023. <https://www.businesswire.com/news/home/20230104005763/en/Belharra-Therapeutics-Announces-Broad-Collaboration-with-Genentech-to-Discover-and-Develop-Novel-Medicines-Across-Multiple-Therapeutic-Areas>
19. Industry 4.0: How to navigate digitization of the manufacturing sector | McKinsey. Accessed April 14, 2023. <https://www.mckinsey.com/capabilities/operations/our-insights/industry-four-point-o-how-to-navigae-the-digitization-of-the-manufacturing-sector#/>

20. PricewaterhouseCoopers. How will automation impact jobs? PwC. Accessed April 14, 2023. <https://www.pwc.co.uk/services/economics/insights/the-impact-of-automation-on-jobs.html>
21. Industry 4.0 Market Size, Share and Industry Growth Analysis 2030. MarketsandMarkets. Accessed April 14, 2023. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/industry-4-market-102536746.html>
22. AstraZeneca to invest in new biologics manufacturing facility in Södertälje, Sweden, to support accelerating biologics portfolio. Published May 18, 2015. Accessed April 14, 2023. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2015/astrazeneca-biologics-manufacturing-sodertalje-sweden-18052015.html>
23. James JT. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf.* 2013;9(3):122-128. doi:10.1097/PTS.0b013e3182948a69
24. Intelligent drug discovery. Deloitte Insights. Accessed April 14, 2023. <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/life-sciences/artificial-intelligence-biopharma-intelligent-drug-discovery.html>
25. Bonnes Pratiques de Fabrication, ANSM, février 2023.
26. Martin et Arthur - 2008 - GAMP 5 Quality Risk Management Approach.pdf.
27. ICH Q8 (R2) - DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE.
28. ICH Q9 - GESTION DU RISQUE QUALITÉ.
29. ICH Q10 - SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE.
30. ICH Q11 - DEVELOPPEMENT ET FABRICATION DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES.
31. Santé Publique France. Surveillance des maladies à caractère professionnel : mieux comprendre pour mieux prévenir.
32. Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products.
33. ICH Q2 (R1) - VALIDATION DES PROCEDURES ANALYTIQUES.
34. Annexe 1, BPF, Fabrication des médicaments steriles.pdf.
35. • EMA. (2020). Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Annex 1. European Medicines Agency..pdf.
36. Azzopardi, E., Camilleri, G., Montebello, M., & Lauri, J. (2020). Real-Time Monitoring in Pharmaceutical Manufacturing. .
37. Annexe 17, BPF, Libération paramétrique.pdf.
38. Hassan, M., Huda, N., & Wahab, A. (2019). Collaborative robots (cobots) in pharmaceutical manufacturing: a review. In IO.
39. REGLEMENT (CE) N°13942007 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL DU 13 novembre 2007.pdf.
40. Top 15 des masters orientés digitalisation des industries de santé.
41. Annexe 15, BPF, Qualification et Validation.pdf.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le 01/06/2023

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation Le Directeur d'U.F.R.

Titre de la thèse en français : Industrie 4.0 l'automatisation des procédés au service de la santé.

Thesis title in English: Industry 4.0 process automation for health.

Résumé :

L'industrie pharmaceutique est à un tournant de son histoire. Face à la digitalisation déjà bien ancrée dans d'autres industries, elle fait face à de nouveaux défis, une nouvelle révolution. Des enjeux colossaux viennent alors se mêler à ces bouleversements, tous les domaines sont touchés. De la santé publique aux ressources humaines en passant par l'économie ou encore la réglementation pharmaceutique tout est en train d'évoluer vers de nouveaux paradigmes et cela va bien au-delà des aspects techniques. C'est au travers d'exemples concrets que cet exposé vient illustrer la transformation de l'industrie pharmaceutique qui est en train de s'opérer.

Bien sûr, cette transformation est accompagnée de changements radicaux en termes d'enseignement et de compétences, notamment celle du pharmacien et de ces collaborateurs, garant en France de la Qualité de la Sécurité et de l'Efficacité des produits de santé.

Mots clés :

Automatisation

Industrie 4.0

Digitalisation

Transformation AGILE

Data integrity

Management du changement

Qualité

Règlementation

Compétences

Date et signature de l'auteur :