



HAL
open science

Pistes de réductions des émissions de gaz à effet de serre dans l'industrie pharmaceutique

Benoit Bazin

► To cite this version:

Benoit Bazin. Pistes de réductions des émissions de gaz à effet de serre dans l'industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2024. <dumas-04934148>

HAL Id: dumas-04934148

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04934148v1>

Submitted on 7 Feb 2025

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.



HAL Authorization



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

PISTES DE REDUCTIONS DES EMISSIONS DE GAZ A EFFET DE SERRE (GES) DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Présentée par
Benoit BAZIN

Soutenue publiquement le 25 septembre 2024
devant le jury composé de

Monsieur David GARON	Docteur en pharmacie /Professeur des universités / Caen	Président du jury
Madame Catherine Huguet	Ingénieure en stratégie climat / Lyon	Examineur
Madame Céline BOUGLE	Docteur en Pharmacie / Pharmacien hospitalier / Caen	Examineur

Thèse dirigée par David GARON

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs

Professeur MALZERT-FREON Aurélie

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
BRIERE Joséphine	Biostatistique
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle	Chimie organique
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick Pharmacie officinale

SEGONZAC Virginie Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, le Professeur Garon pour m'avoir accompagné et soutenu dans ce travail de recherche. Votre investissement et votre regard critique sur cette thèse m'ont permis de l'aboutir au mieux.

Je tiens également à remercier Catherine Huguet et Céline Bouglé pour avoir consacré du temps à évaluer ce travail. Votre participation et votre connaissance du domaine ont été une opportunité d'enrichissement.

Je remercie également la société Aktehom pour m'avoir permis d'avoir accès à des ressources (articles, sites professionnels...) et d'avoir pu échanger avec mes collègues sur le sujet de cette thèse.

J'adresse aussi mes remerciements à mes amis de la faculté pour les moments passés lors de cette aventure académique. Votre amitié lors des périodes de stress comme lors des moments de liesse ont laissé des souvenirs impérissables dans ma mémoire.

Mes sincères remerciements vont à mes amis, qui depuis le lycée, ont été présents à mes côtés. Votre amitié inconditionnelle a une valeur inestimable et j'espère vous donner autant que vous m'apportez.

Mes remerciements vont également aux membres de ma famille qui m'ont soutenu et supporté pendant mes longues années d'étude. Cette période touche définitivement à sa fin avec la réalisation de ce travail.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance éternelle à ma future femme, Chaimaa. Tu apportes la joie à chaque instant de ma vie. Ton soutien lors de cette thèse m'a permis d'avancer en surmontant tous les obstacles. Cette thèse porte la trace de ta bienveillance et de tes encouragements constants.

Merci à vous tous, cette thèse n'aurait pas abouti sans votre contribution.

SOMMAIRE

Remerciements	4
Liste des abréviations.....	7
Liste des Figures et Tableaux.....	9
Introduction.....	10
L'effet de serre.....	11
1.1 Les Gaz à Effet de Serre	12
1.2 Les Scopes	13
1.3 Conséquences du changement climatique.....	16
L'industrie pharmaceutique.....	16
1.4 Contexte réglementaire et normatif	16
1.4.1 Réglementations	16
1.4.2 Normes	17
1.5 Etat des lieux des émissions de GES dans le secteur de la santé	20
1.5.1 Dans le monde	20
1.5.2 En France.....	21
1.6 Répartition des émissions au sein de l'industrie pharmaceutique	22
1.7 Evolution des émissions de GES dans l'industrie pharmaceutique	24
1.8 Obstacles à la transformation de l'industrie pharmaceutique	27
Pistes de réduction d'émission des GES	29
1.9 Solutions liées aux procédés.....	29
1.9.1 Réaliser un bilan carbone	29
1.9.2 Agir sur les Centrales de Traitement de l'Air.....	31
1.9.3 Produire de l'eau PPI par filtration membranaire.....	35
1.9.4 Amélioration de performance sur l'air comprimé	40
1.9.5 La chimie verte.....	42
1.9.6 Exemple d'un changement de gaz propulseur	47
1.9.7 L'utilisation des systèmes à usage unique	48
1.9.8 La maîtrise des procédés.....	50
1.9.9 Le Clean by Design.....	52
1.9.10 La place de l'intelligence artificielle (IA) et de la digitalisation	53

1.10 Solutions politiques	54
1.10.1 Conditionner la délivrance ou le renouvellement de l’Autorisation de mise sur le marché (AMM) à la publication du contenu carbone du médicament	54
1.10.2 Valoriser les médicaments à moindre empreinte environnementale ...	56
1.10.3 Faciliter la régénération et le recyclage des intrants de production et le recyclage des produits de santé en fin de vie.....	57
1.10.4 Soutenir les investissements bas-carbone.....	57
1.10.5 Rechercher des leviers financiers complémentaires pour la production « bas carbone ».....	58
1.10.6 Relocaliser partiellement certaines molécules essentielles en Europe.	58
1.10.7 Réduire le volume de médicaments et de dispositifs médicaux gaspillés	60
1.10.8 Adapter la réglementation de la logistique de la santé.....	61
1.10.9 Optimiser le conditionnement des médicaments.....	61
1.10.10 Optimiser les achats de matières premières et emballages	62
1.11 Solutions non spécifiques à l’industrie pharmaceutique	62
Conclusion.....	64

Liste des abréviations

A3P : Association pour les Produits Propres et Parentéraux

ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie

ACV : Analyse du Cycle de Vie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

API : Active Pharmaceutical Ingredient

ASP : Agence de Service et de Paiement

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication (= GMP : Good Manufacturing Practices)

BPI : Banque Publique d'Investissement

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CO_{2e} : équivalent CO₂

CTA : Centrale de Traitement de l'Air

CTD : Common Technical Document

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

DM : Dispositifs Médicaux

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPA : Environmental Protection Agency

EPPI : Eau pour préparation injectable

FDA : Food and Drug Administration

GES : Gaz à Effet de Serre

ICH : International Council of Harmonization

IRACM : Institut international de Recherche Anti-Contrefaçon de Médicaments

ISO : International Organization for Standardization

PRG : Potentiel de Réchauffement Global

QbD : Quality by Design

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RO : Reverse Osmosis (= osmose inverse)

SME : Système de Management environnemental

SMQ : Système de Management de la Qualité

SUS : Single Use System

TRH : Taux de Renouvellement Horaire

UCD : Unité Commune de Dispensation

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Illustration de l'effet de serre (source : ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer)(2)	11
Figure 2 : Schéma des différents Scopes d'émissions de GES (source : site de l'ADEME)(5).....	15
Figure 3 : Répartition des émissions de gaz à effet de serre du secteur de la santé (MtCO ₂ e) (source : calculs The Shift Project 2021) (12)	21
Figure 4 : Répartition de la consommation électrique d'un site de production pharmaceutique en France : Conférence A3P, Biarritz, 12 octobre 2022 (16)	23
Figure 5 : Trajectoire du potentiel de décarbonation de la filière pharmaceutique en France (source : enquête FEFIS-Randea 2022) (17)	25
Figure 6 : Plus grands obstacles pour l'industrie pharmaceutique à devenir plus durable (6)	27
Figure 7 : Exemple de consommation de chaud / froid d'une CTA selon 2 consignes, conférence de JP Bovée en janvier 2024 (22).....	34
Figure 8: Principe de production d'EPPI par un ensemble membranaire (23).....	36
Figure 9 : Principe de production d'EPPI par Thermo Compression de la Vapeur (23)	38
Figure 10 : Acylation de l'anisole homogène et hétérogène (22)	43
Figure 11 : Production d'alanine énantiopure (22)	46
Figure 12 : Comparaison d'impact environnemental entre les systèmes traditionnels et les systèmes à usage unique (31)	49
Figure 13 : Schéma récapitulatif du QbD (33)	51
Figure 14 : Production globale de principes actifs dans le monde en valeur et volume, source : Market Wrap ICICI 2019 (37)	59

Introduction

L'humanité fait face à un défi majeur dans son histoire. Le changement climatique menace les écosystèmes et met en péril des populations. Nos sociétés modernes doivent s'adapter et prendre en compte ces nouveaux enjeux afin de limiter l'impact de ce dérèglement climatique. L'industrie, très consommatrice en ressources et en énergie est un des secteurs les plus émetteurs de gaz à effet de serre (GES). Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique doit réduire ses émissions de GES tout en continuant de fournir des médicaments à une population toujours plus nombreuse et vieillissante.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des émissions de gaz à effet de serre de cette industrie ainsi que de présenter des pistes pour réduire l'empreinte environnementale de la production de médicaments.

Certaines entreprises ont déjà mis en place des solutions pour limiter leurs émissions mais des efforts conséquents restent à fournir afin d'atteindre l'objectif de +2°C d'élévation de la température d'ici 2050 fixé lors de la COP21 à Paris en 2015 (1).

Les solutions proposées dans cette thèse peuvent être regroupées en deux catégories, les pistes « opérationnelles » et « politiques ».

Les pistes « opérationnelles » identifiées dans cette thèse pourront aider les entreprises à diminuer leurs émissions de gaz à effet de serre ainsi qu'à réaliser des économies en améliorant la performance de leurs procédés et utilités. Ces changements permettent de continuer à produire les mêmes quantités de médicaments tout en réduisant leur impact environnemental.

Les pistes « politiques » sont des propositions de changement du fonctionnement de l'industrie et de son interaction avec l'état. Cette partie a pour objectif de proposer des changements à mettre en place au niveau national afin d'encourager et d'accompagner l'industrie pharmaceutique à une diminution de ses émissions de gaz à effet de serre.

Afin de déterminer le périmètre de cette thèse, les notions d'effet de serre et d'industrie pharmaceutique sont décrites ci-dessous.

L'effet de serre

La Terre reçoit en permanence de l'énergie du soleil. La partie de cette énergie qui n'est pas réfléchiée par l'atmosphère, notamment les nuages, ou le rayonnement solaire, est absorbée par la surface terrestre qui se réchauffe en l'absorbant (figure 1). En contrepartie, les surfaces et l'atmosphère émettent du rayonnement infra-rouge, d'autant plus intense que les surfaces sont chaudes. Une partie de ce rayonnement est absorbé par certains gaz et par les nuages, c'est le phénomène de l'effet de serre. L'autre partie est émise vers l'univers et la température de la Terre s'ajuste pour trouver un équilibre entre l'énergie du soleil absorbée en permanence et celle réémise sous forme de rayonnement infra-rouge.

Une augmentation des gaz à effet de serre à la suite des activités anthropiques piège une partie de ce rayonnement, ce qui provoque une hausse de la température des surfaces jusqu'à trouver un nouvel équilibre. Ce nouvel équilibre à une température plus haute que précédemment est la cause principale du réchauffement climatique observé ces dernières décennies.

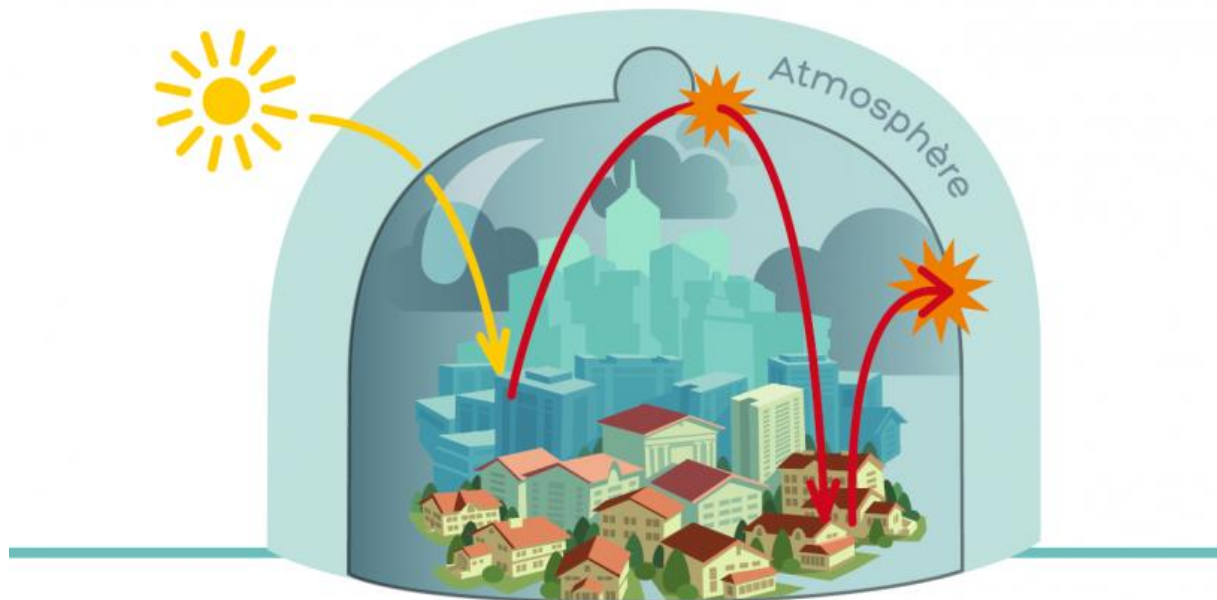


Figure 1 : Illustration de l'effet de serre (source : ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer)(2)

1.1 Les Gaz à Effet de Serre

Les gaz à effet de serre jouent ainsi un rôle essentiel dans la régulation du climat. Sans eux, la température moyenne sur Terre serait de -18 °C au lieu de $+14\text{ °C}$ et la vie n'existerait peut-être pas. Toutefois, depuis le XIX^{ème} siècle, les activités humaines ont considérablement accru la quantité de gaz à effet de serre présents dans l'atmosphère. En conséquence, l'équilibre climatique naturel est modifié et le climat se réajuste par un réchauffement de la surface terrestre.

Certains gaz à effet de serre sont naturellement présents dans l'air (vapeur d'eau, dioxyde de carbone). Si l'eau (vapeur et nuages) est l'élément qui contribue le plus à l'effet de serre « naturel », l'augmentation de l'effet de serre depuis la révolution industrielle du XIX^{ème} siècle est induite par les émissions d'autres gaz à effet de serre provoquées par notre activité.

Ces gaz sont caractérisés par leur potentiel de réchauffement global (PRG). Le potentiel ou pouvoir de réchauffement global est un indicateur qui vise à regrouper sous une seule valeur l'effet additionné de toutes les substances contribuant à l'accroissement de l'effet de serre. Cette valeur permet ainsi de comparer les différents gaz en fonction de leur capacité à réchauffer l'atmosphère. Cet indicateur est exprimé en « équivalent CO_2 » du fait que, par définition, l'effet de serre attribué au CO_2 est fixé à 1 et celui des autres substances est fixé comparativement à celui du CO_2 .

Les gaz à effet de serre directs pris en compte dans le protocole de Kyoto (1997) sont :

- L'accumulation du dioxyde de carbone (CO_2) dans l'atmosphère contribue pour 2/3 de l'augmentation de l'effet de serre induite par les activités humaines (combustion de gaz, de pétrole, déforestation, cimenteries, etc.). C'est pourquoi on mesure usuellement l'effet des autres gaz à effet de serre en équivalent CO_2 (eq. CO_2 ou CO_2e). Les émissions de CO_2 actuelles auront un impact sur les concentrations dans l'atmosphère et sur la température du globe pendant des dizaines d'années, car sa durée de vie dans l'atmosphère est supérieure à la centaine d'années.

- Le méthane (CH₄) : les élevages des ruminants, les rizières inondées, les décharges d'ordures et les exploitations pétrolières et gazières constituent les principales sources de méthane induites par les activités humaines. La durée de vie du méthane dans l'atmosphère est de l'ordre de 12 ans. Le méthane a un "pouvoir de réchauffement global" (PRG) 25 fois supérieur à celui du CO₂ ; ce gaz est responsable d'environ 20% de l'effet de serre actuel (3).
- Le protoxyde d'azote (N₂O) provient des engrais azotés, de certains procédés chimiques et de la combustion de combustibles fossiles pour le chauffage et le transport. Sa durée de vie est de l'ordre de 120 ans et son PRG 298 fois supérieur à celui du CO₂.
- Les gaz fluorés sont utilisés dans les systèmes de refroidissement (réfrigérateurs, air conditionné), comme solvants (entre autres pour le nettoyage des composants électroniques). Leurs PRG varient entre 1 300 et 11 700. Les chlorofluorocarbures et les hydrochlorofluorocarbures décomposent également la couche d'ozone et sont de plus en plus remplacés par les hydrofluorocarbures qui ne sont pas nuisibles pour la couche d'ozone mais contribuent à l'effet de serre.
- L'hexafluorure de soufre (SF₆) est utilisé dans les transformateurs et les doubles vitrages. Ce gaz a une durée de vie de 50 000 ans dans l'atmosphère et un PRG de 23 900 (4).

Les GES sont répartis en 3 domaines d'applications appelés « scopes ».

1.2 Les Scopes

En 2001, la première édition du GreenHouse Gas Protocol est publiée dans le but de définir une norme internationale pour la comptabilisation et la déclaration des GES par les entreprises. Cette norme décrit les 3 champs d'applications que sont les scopes (figure 2) :

- Scope 1 : émissions directement émises par l'entité (exemples : véhicules de l'entreprise, usines et bureaux). Ce scope comprend 5 sous catégories :
 - Sources fixes de combustion
 - Sources mobiles à moteur thermique
 - Procédés hors énergie
 - Emissions directes fugitives
 - Emissions issues de la biomasse (sols et forêts)

- Scope 2 : émissions émises par la production d'énergie achetée mais pour laquelle les émissions liées à la combustion se font en amont de l'entité (exemples : électricité, chaleur et froid, émissions liées au procédé de fabrication). Les émissions de GES se font alors chez le producteur / distributeur d'énergie. Ce scope comprend 2 catégories :
 - Émissions liées à la consommation d'électricité
 - Émissions liées à la consommation de vapeur, chaleur ou froid

- Scope 3 : émissions indirectes, produites en amont ou en aval de l'entité mais directement liées à son fonctionnement (exemples : fret amont ou aval, déplacements domicile-travail, achats de biens et de services liés à l'activité de l'entreprise, gestion de la fin de vie des produits) (5). Ce scope comprend 16 catégories :
 - Emissions liées à l'énergie non incluses dans les scopes 1 et 2
 - Achats de produits et de services
 - Immobilisation des biens
 - Déchets
 - Transport de marchandises amont
 - Déplacements professionnels
 - Actifs en leasing amont
 - Investissements de l'entreprise
 - Transport des visiteurs et des clients
 - Transport des marchandises aval
 - Utilisation des produits vendus
 - Fin de vie des produits vendus

- Franchise aval
- Leasing aval
- Déplacement domicile travail
- Autres émissions indirectes

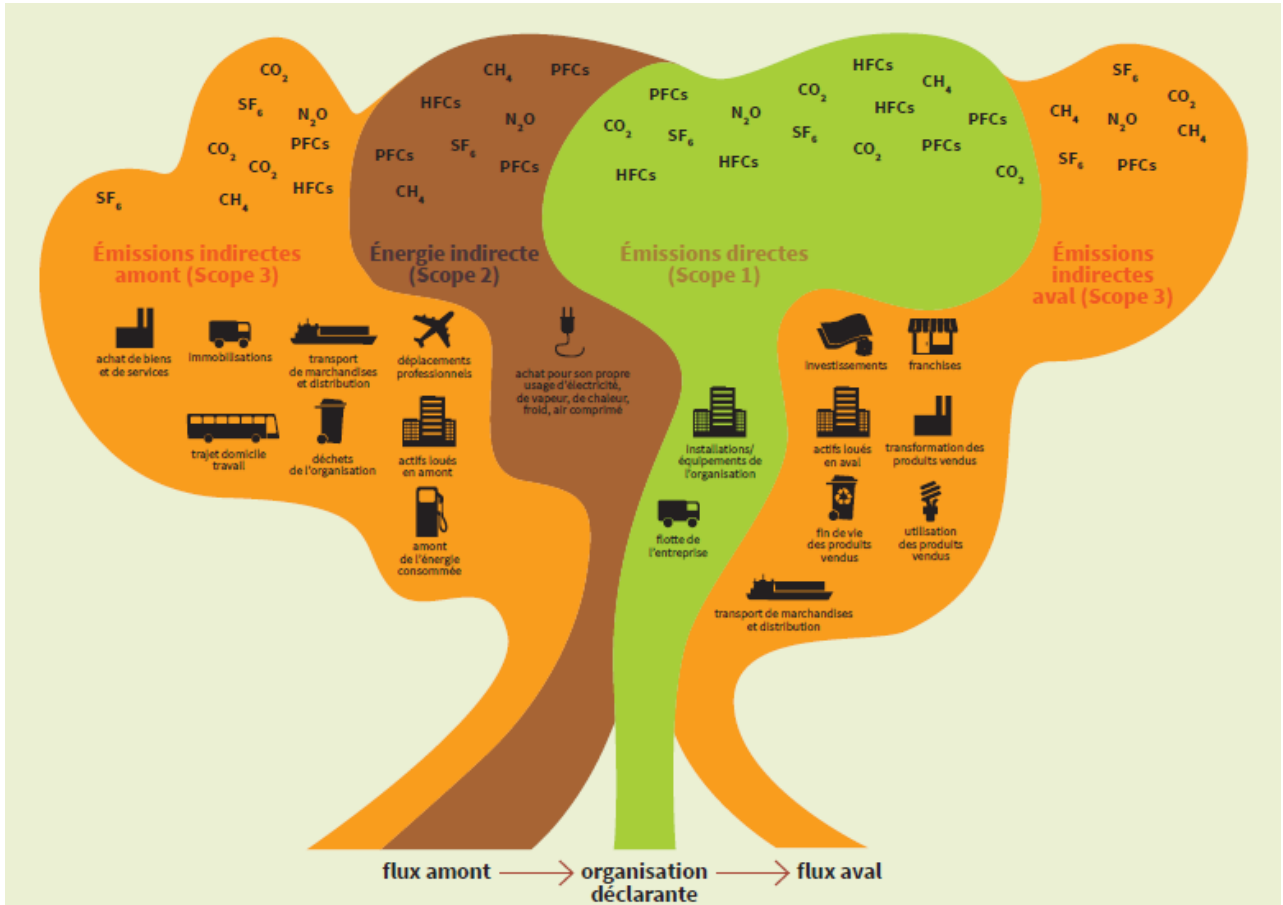


Figure 2 : Schéma des différents Scopes d'émissions de GES (source : site de l'ADEME)(5)

L'objectif de ces scopes est de catégoriser les émissions de gaz à effet de serre par poste ou par type d'activité d'une entreprise.

Les émissions du scope 3 se produisent tout au long de la chaîne d'approvisionnement et sont particulièrement difficiles à quantifier en raison des difficultés d'identification des émissions indirectes des contributeurs tiers. Les émissions du scope 3 représentent la majorité de l'empreinte carbone d'une entreprise, mais celle-ci a moins de contrôle sur l'atténuation des impacts de ces émissions (6). Les émissions de GES du scope 3 sont 3 à 4 fois plus importantes que les émissions combinées du scope 1 et 2 dans l'industrie pharmaceutique (7).

1.3 Conséquences du changement climatique

Le changement climatique est la plus grande menace pour la santé à laquelle l'humanité est confrontée d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (8).

Les conséquences de la hausse de la température sont une augmentation de fréquence et d'intensité des événements météorologiques extrêmes, la perturbation des systèmes alimentaires, l'augmentation des zoonoses, des toxi-infections alimentaires et des maladies à transmission hydrique ou vectorielle.

L'industrie pharmaceutique, qui a pour but d'améliorer la santé de la population, a la responsabilité de ne pas nuire indirectement à la santé humaine et environnementale en contribuant au réchauffement climatique.

L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des activités d'aspect commercial, relatives à la recherche, la production et la fabrication des médicaments.

Le parcours du médicament comprend une phase de recherche, suivi d'une phase d'essais cliniques qui, s'ils sont un succès, entraînent une mise sur le marché et la fixation d'un prix et d'un taux de remboursement. Le cycle de vie du médicament commence alors avec la production du médicament, sa fabrication, son conditionnement puis sa distribution. Cette partie du cycle de vie du médicament est la plus polluante en termes d'émissions de gaz à effet de serre (7).

Le sujet de cette thèse se focalisera sur la production de médicaments, cette partie du cycle de vie étant celle où les changements peuvent entraîner le plus de réduction d'émissions de GES.

1.4 Contexte réglementaire et normatif

1.4.1 Réglementations

Le but de cette partie est d'analyser les différents textes réglementaires applicables à l'industrie pharmaceutique qui traitent des émissions de gaz à effet de serre.

L'article L. 229-25 du code de l'environnement impose la réalisation d'un bilan d'émissions de GES pour les personnes morales de droit privé employant plus de 500 personnes. Avant juillet 2022, l'obligation ne portait que sur les scopes 1 et 2, la réalisation du scope 3 (émissions amont et aval) était facultative. Depuis le décret du 1^{er} juillet 2022, la comptabilisation et la déclaration de l'ensemble des émissions indirectes significatives, incluant ainsi les émissions du scope 3, est obligatoire.

Ces bilans de GES sont publiés sur une plateforme publique administrée par l'ADEME. L'ADEME est l'agence de la transition écologique., C'est un établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC) placé sous la tutelle des ministères de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires, de la Transition énergétique et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Cette agence a pour vocation d'accélérer le passage vers une société plus sobre et solidaire, créatrice d'emplois, plus humaine et harmonieuse (9).

Actuellement aucun texte réglementaire imposable spécifique à l'industrie pharmaceutique (BPF, GMP, code de la santé publique, FDA) ne pose de contraintes ou de limites à l'émission de GES dans la fabrication de médicaments.

1.4.2 Normes

L'Organisation Internationale de Normalisation propose des normes et des certifications aux entreprises qui souhaitent réduire leur impact sur le climat (10) :

L'ISO 50001 relative aux systèmes de management de l'énergie permet de diminuer les factures énergétiques et conduit à une réduction des émissions de gaz à effet de serre permettant aussi aux organismes de contribuer à leurs engagements environnementaux et sociétaux. Les objectifs de cette norme sont :

- Élaborer une politique pour une utilisation plus efficace de l'énergie
- Fixer des cibles et des objectifs pour mettre en œuvre cette politique

- S'appuyer sur des données pour mieux comprendre les problèmes liés à la consommation d'énergie et prendre des décisions pour y remédier
- Mesurer les résultats
- Examiner l'efficacité de la politique
- Améliorer en continu le management de l'énergie

L'ISO 14001 « Système de management environnemental » propose un cadre que les entreprises ou organisations peuvent appliquer pour mettre en place un système efficace de management environnemental. Un système de management environnemental (SME) permet d'assurer :

- le respect des exigences environnementales
- une utilisation optimale des ressources
- la réduction au maximum des déchets et de la pollution
- l'amélioration en continu de la performance environnementale

Un SME peut s'apparenter à un système de management de la qualité (SMQ)., La différence réside dans le fait qu'un SMQ (conforme à ISO 9001 par exemple) est généralement axé sur l'amélioration des performances liées aux produits, aux services et à la satisfaction des clients. Un SME, en revanche, met l'accent sur l'impact environnemental. Il permet aux organismes d'établir un plan de management environnemental, de mettre en place des contrôles environnementaux et d'assurer le suivi de leurs objectifs en matière de management environnemental. Un système de management environnemental se compose :

- D'une politique environnementale : une déclaration précisant l'engagement de l'organisme en faveur de la durabilité environnementale
- D'une Planification : elle implique d'identifier les objectifs environnementaux, de fixer des cibles et d'établir des programmes pour atteindre ces dernières
- D'une Mise en œuvre : cette étape consiste à mettre en œuvre les plans, à allouer des ressources et à attribuer les responsabilités au sein de l'organisme
- De contrôles : le suivi régulier des performances par rapport aux objectifs et cibles fixés est essentiel pour assurer une mise en œuvre des mesures correctives au moment opportun

- D'une revue de direction : une revue formelle du SME permet de s'assurer que ce dernier demeure efficace et adapté

L'ISO 14064 « Gestion des gaz à effet de serre » fournit des lignes directrices pour quantifier et rapporter les émissions de GES, ainsi que pour élaborer des plans de réduction et de compensation des émissions. Cette norme est divisée en 3 parties :

- Partie 1, Spécifications et lignes directrices au niveau de l'organisation pour la quantification et la déclaration des émissions et des absorptions de gaz à effet de serre : Cette partie énonce les principes et les exigences pour la gestion des émissions et des absorptions de GES au niveau de l'organisation. Elle fournit des lignes directrices pour l'inventaire des émissions de GES, y compris la planification, la mise en œuvre, la surveillance, la validation et la communication des résultats.
- Partie 2, Spécifications et lignes directrices au niveau du projet pour la quantification et la déclaration des réductions d'émissions ou des augmentations d'absorption de gaz à effet de serre : Cette partie concerne la quantification et la déclaration des émissions de GES liées à des projets spécifiques. Elle fournit des lignes directrices pour la planification, la mise en œuvre, la surveillance, la validation et la communication des résultats des projets visant à réduire les émissions ou à augmenter l'absorption de GES
- Partie 3, Spécifications et lignes directrices pour la validation et la vérification : Cette partie établit les exigences pour la validation et la vérification des déclarations relatives aux émissions et aux absorptions de GES. La validation concerne la confirmation, par une tierce partie, que l'inventaire des émissions de GES d'une organisation est conforme aux exigences de l'ISO 14064-1. La vérification concerne la confirmation, par une tierce partie, que les informations sur les émissions de GES d'un projet conformément à l'ISO 14064-2 sont correctes.

1.5 Etat des lieux des émissions de GES dans le secteur de la santé

Toutes les activités humaines émettent des GES. L'objectif de cette partie est de faire un état des lieux des émissions de GES dans le monde, en France et dans l'industrie pharmaceutique afin d'identifier les secteurs les plus émetteurs et l'impact environnemental de cette industrie comparée à d'autres.

1.5.1 Dans le monde

Les émissions de GES liées aux activités humaines représentent l'équivalent de 59,1 milliards de tonnes de CO₂ (Gt CO₂ éq) en 2019. La production d'électricité est le premier secteur émetteur de CO₂ dans le monde, avec 41 % du total des émissions dues à la combustion d'énergie en 2019. Les émissions de GES du secteur de la santé dans le monde représentent quant à elles environ 4,4% des émissions totales de CO₂. Le secteur de la santé représente par exemple 8 à 10% des émissions de GES aux Etats Unis et 4 à 5% en Angleterre dont 16,25% sont directement liés à l'achat de médicaments (11).

1.5.2 En France

Les émissions du secteur de la santé en GES sont de 46 millions de tonnes de CO₂e par an en France. Le secteur représente ainsi entre 7,5 et 8% des émissions françaises (12).

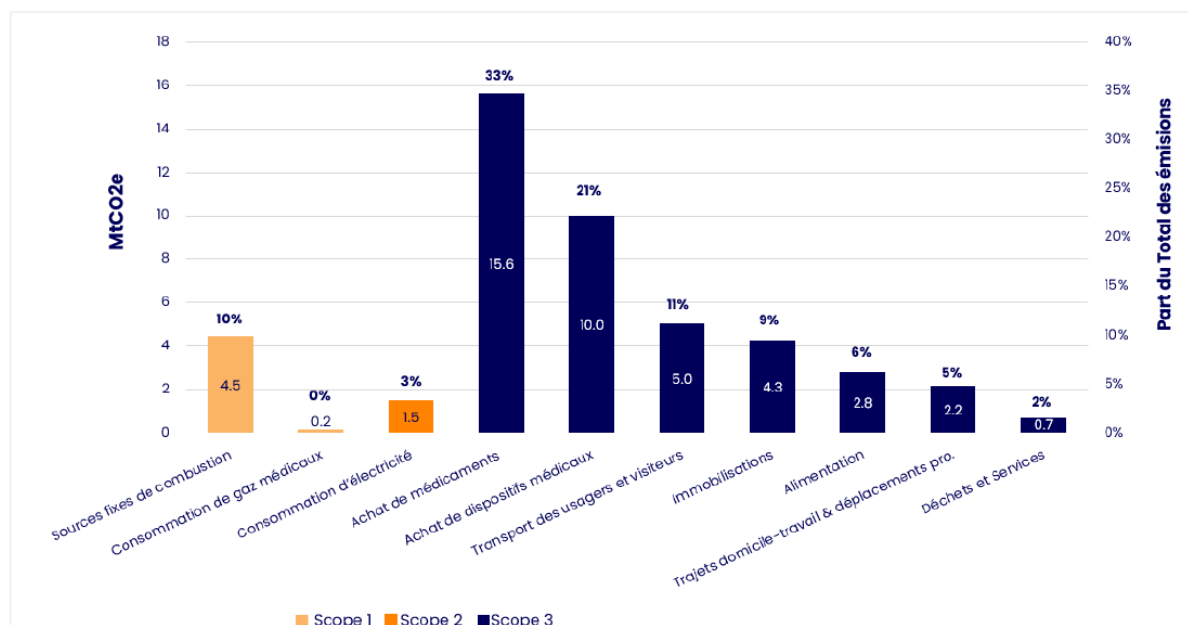


Figure 3 : Répartition des émissions de gaz à effet de serre du secteur de la santé (MtCO₂e) (source : calculs The Shift Project 2021) (12)

Comme illustré sur la figure 3, l'achat de médicaments et de dispositifs médicaux (DM) sont les postes majeurs d'émission de GES du secteur de la santé. L'achat de médicaments et de DM regroupe ici toutes les émissions en amont de l'achat lui-même à savoir sa fabrication, son conditionnement et son transport.

Les émissions liées à l'empreinte de la production de médicaments en France sont de 11,8 MtCO₂e pour 31 170 millions d'Unités Commune de Dispensation (UCD) en volumes de vente. Celles de la consommation en France s'élèvent à 18,8 MtCO₂e pour 56 743 millions d'UCD en volumes de vente. L'ensemble des émissions GES liées aux médicaments produits et/ou consommés en France s'établit à environ 26MtCO₂eq (13).

1.6 Répartition des émissions au sein de l'industrie pharmaceutique

A titre de comparaison, l'industrie pharmaceutique a émis 52 millions de tonnes équivalent CO₂ (Mt-CO₂e) en 2015 contre 46.4 Mt-CO₂e pour l'industrie automobile (14). L'industrie pharmaceutique est aussi un secteur avec une grande variabilité d'émissions entre entreprises. Parmi les 15 plus grandes entreprises (voir tableau 1), la plus grosse émettrice de CO₂ émet 5,5 fois plus de CO₂ que l'entreprise la moins émettrice (respectivement Lilly et Roche malgré la différence de chiffre d'affaires).

Tableau 1 : 15 plus grandes entreprises pharmaceutiques au monde (15)

Entreprise	Chiffre d'affaires en 2019 (en milliards de dollars)
Roche	45,6
Pfizer	44,3
Johnson et Johnson	37,7
Merck & Co	37,3
Novartis	33,7
AbbVie	29,7
GlaxoSmithKline	28,1
Takeda Pharmaceutical	25,8
Sanofi	25,7
Bristol-Myers	23,4
AstraZeneca	21,8
Amgen	20,8
Gilead Sciences	20,0
Eli Lilly & Co	19,9
Bayer	17,9

Il existe aussi une différence régionale qui peut s'expliquer en partie par la tendance des entreprises ayant leur siège en Amérique du Nord et en Europe à se concentrer sur la recherche et le développement en interne tout en externalisant la fabrication en Asie-Pacifique, en particulier pour les ingrédients pharmaceutiques actifs. Les entreprises ayant leur siège dans la région Asie-Pacifique ont également tendance à avoir des réseaux électriques à plus forte intensité de carbone, en particulier en Chine et en Inde.

La répartition des émissions des GES sur un site industriel est très dépendante du type de produit qui y est fabriqué. Un site de production de biomédicaments consomme plus d'énergie pour maintenir une classe de propreté élevée et des conditions de culture satisfaisante qu'un site produisant des médicaments chimiques.

La consommation d'énergie est souvent la principale source d'émissions de GES sur un site industriel pharmaceutique. Cela inclut l'électricité utilisée pour alimenter les équipements de production, le chauffage, la climatisation (les centrales de traitement d'air) et l'éclairage, comme décrit dans l'exemple ci-dessous (figure 4).

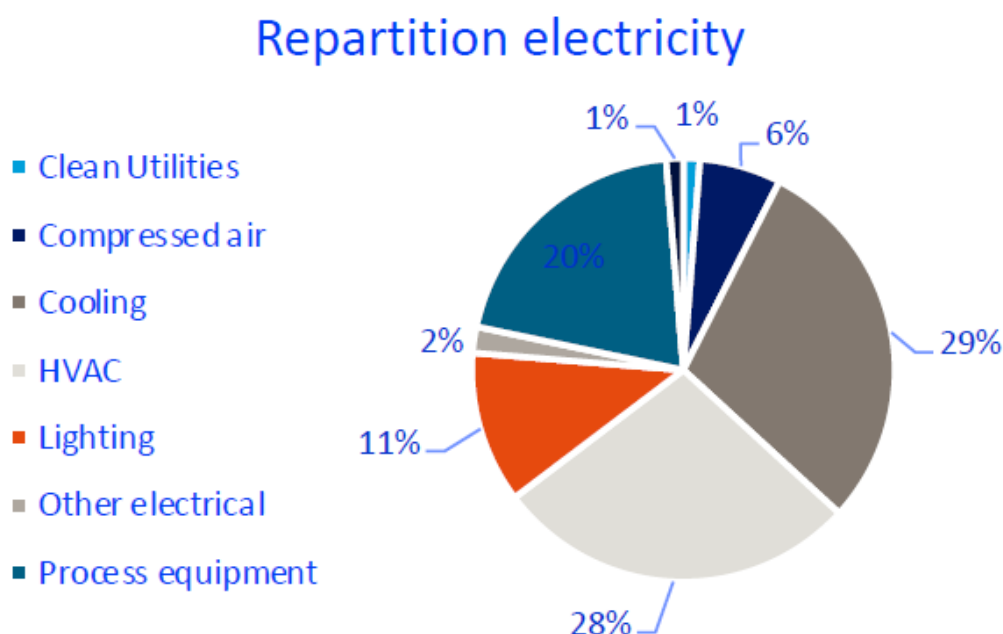


Figure 4 : Répartition de la consommation électrique d'un site de production pharmaceutique en France : Conférence A3P, Biarritz, 12 octobre 2022 (16)

Ainsi, dans de nombreuses situations, réduire les émissions de GES revient à réduire la consommation électrique.

Les procédés de fabrication en eux-mêmes sont la seconde source d'émission de GES. Les réactions chimiques peuvent libérer directement du CO₂ ou consommer des solvants qui ont engendré des GES lors de leur fabrication.

La logistique et le transport sont également un poste important d'émission de GES. Ce poste d'émission comprend le transport des matières premières, des intermédiaires de réaction, de l'emballage, des équipements et consommables ainsi que la livraison des produits finis.

1.7 Evolution des émissions de GES dans l'industrie pharmaceutique

Les entreprises pharmaceutiques ont conscience de leur impact environnemental et de leur responsabilité. Parmi les 20 plus grandes entreprises pharmaceutiques, 19 entreprises se sont engagées à réduire leurs émissions de gaz à effet de serre, 10 à atteindre la neutralité carbone et 8 à atteindre les 0 émissions de gaz à effet de serre entre 2025 et 2050 (11).

La neutralité carbone consiste en la réduction des émissions de GES couplée à la compensation de ses émissions via deux solutions : développer les absorptions de carbone en son sein et dans sa chaîne de valeur ou financer des puits de carbone.

Ces entreprises ont réussi à réduire leurs émissions de GES ces dernières années, notamment dans les scopes 1 et 2, tout en maintenant leurs revenus. C'est la preuve qu'agir pour réduire ses émissions de GES n'est pas synonyme de perte de capitaux. Dans certains cas, réduire ses émissions est une question d'efficacité et peut engendrer des bénéfices qui seront décrits dans la partie « solutions opérationnelles ».

En France, Un tiers de la filière a pris un engagement de contribution à l'atteinte collective de la neutralité carbone d'ici 2030 à 2050. Le bilan carbone se démocratise mais reste à systématiser à l'ensemble des entreprises : 60% des acteurs n'ont pas encore réalisé de bilan carbone.

La figure 5 ci-dessous présente la trajectoire anticipée de la décarbonation de la filière pharmaceutique en France d'ici 2040.

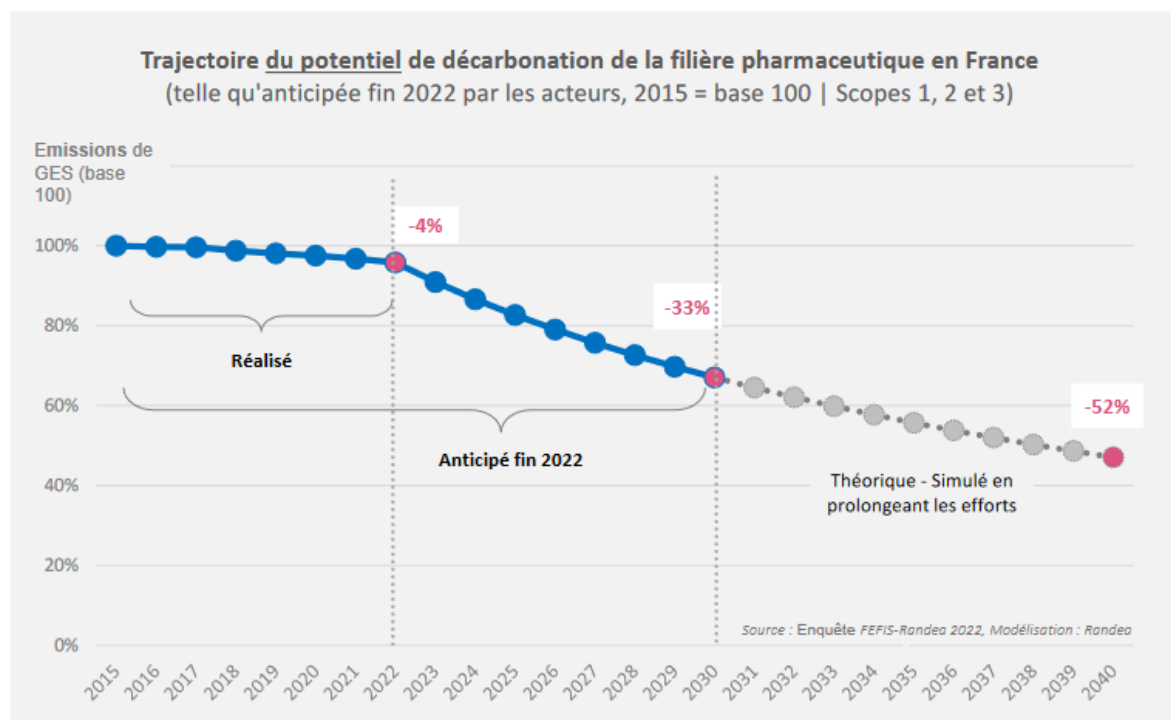


Figure 5 : Trajectoire du potentiel de décarbonation de la filière pharmaceutique en France (source : enquête FEFIS-Randea 2022) (17)

Une baisse importante des émissions des GES est prévue sur la décennie à venir. Chez les acteurs les plus engagés dans la décarbonation, de grosses réductions ont déjà été effectuées sur les postes de la mobilité, du bâtiment et des utilités (17).

Cependant, la décarbonation des quatre postes du cœur de métier industriel (procédés, équipements, approvisionnements et conditionnements, déchets) apparaît moins avancée. Quelques acteurs font exception et ont fortement amélioré leurs procédés et leurs équipements. Mais très majoritairement, ces postes ont peu fait l'objet d'engagements depuis 2015 du fait de la complexité des problématiques à résoudre. Ces problématiques sont traitées dans le chapitre suivant.

Il est à noter que les marges de progression sont bien plus grandes pour les acteurs commençant leur transition que pour ceux déjà engagés. Ainsi, toute entreprise qui souhaite entamer une démarche de réduction de ses GES peut obtenir des réductions significatives avec des investissements moindres. En revanche atteindre le zéro émission nette nécessite de plus gros investissements pour obtenir des gains marginaux.

1.8 Obstacles à la transformation de l'industrie pharmaceutique

La figure 6 ci-dessous représente les résultats d'une étude menée par le Convention on Pharmaceutical Ingredients (CPHI) auprès d'industriels pharmaceutiques.

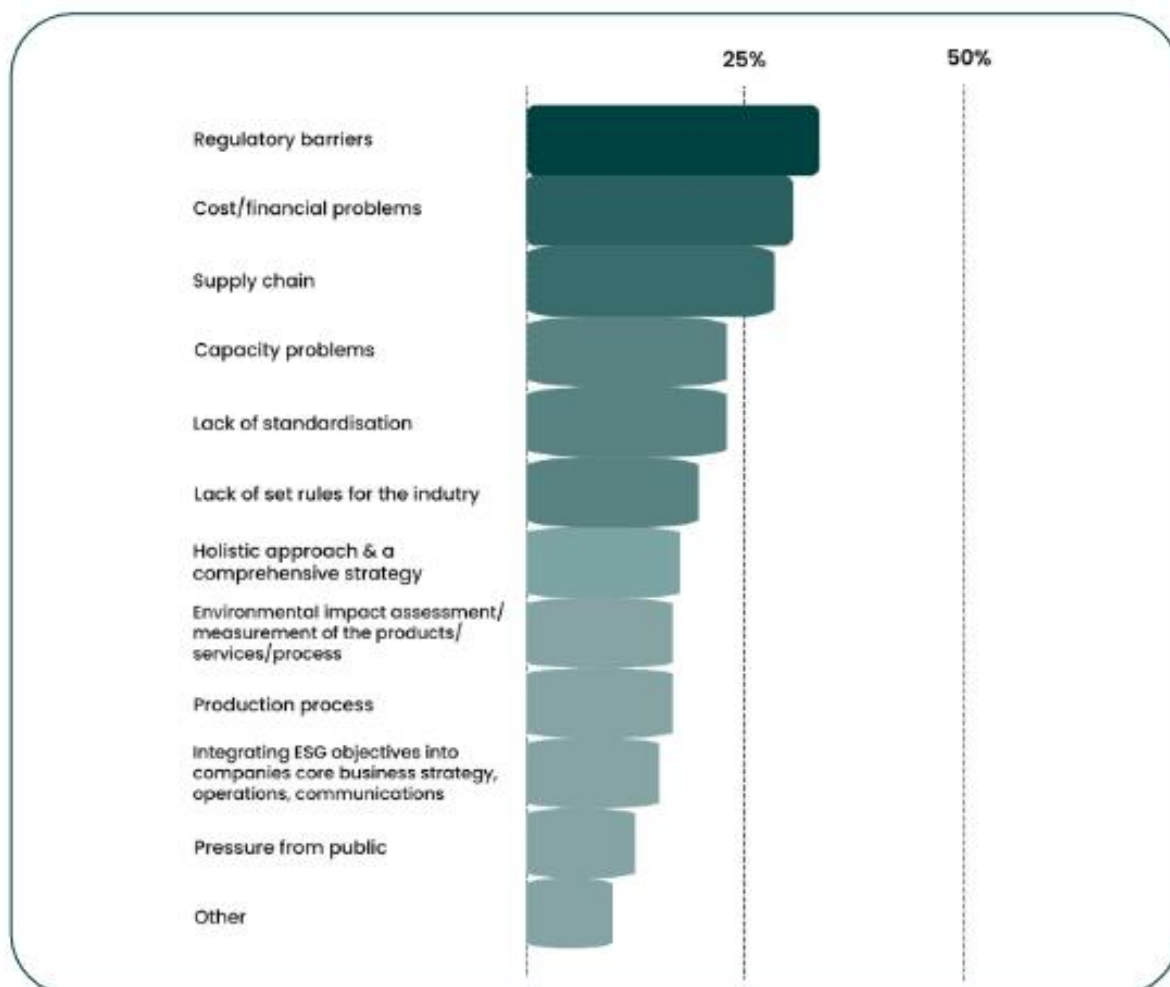


Figure 6 : Plus grands obstacles pour l'industrie pharmaceutique à devenir plus durable (6)

L'obstacle majeur à une transformation de cette industrie vers un modèle plus durable est, d'après cette étude, la réglementation (6). En effet, l'industrie pharmaceutique est régie par des réglementations très strictes afin de garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments. Afin de satisfaire à ces réglementations, de nombreuses industries préfèrent appliquer un principe de précaution en faisant de la « sur qualité » afin d'être sûr d'être en accord avec les textes réglementaires. Cette « sur qualité » a cependant un coût en termes d'efficacité (énergétique notamment).

Les 2 autres obstacles principaux à une transformation de l'industrie pharmaceutique sont le coût de cette transformation ainsi que la place centrale de la chaîne d'approvisionnement. La chaîne d'approvisionnement des entreprises pharmaceutiques est pensée de façon à réduire les coûts au maximum. La crise du Covid19 a cependant mis en lumière la fragilité des chaînes d'approvisionnement mondialisées. Une prise de conscience partielle de cette fragilité a permis d'entamer le rapatriement de la production de certaines molécules en France (du paracétamol notamment).

Pistes de réduction d'émission des GES

L'industrie pharmaceutique est une industrie polluante comme vu précédemment dans cette thèse. Cependant, cette pollution est une conséquence de la production de médicaments indispensables pour améliorer la santé de la population.

Un des principaux leviers de la réduction d'émission des GES est la sobriété. La sobriété est l'action de se passer volontairement d'un bien ou d'un service. Cependant, dans le cas de patients qui ont besoin d'un traitement cette solution n'est pas envisageable sur le plan éthique.

1.9 Solutions liées aux procédés

Une des pistes de réduction d'émission de GES dans l'industrie pharmaceutique est l'amélioration de l'efficacité des procédés industriels. L'efficacité se définit comme le « caractère d'une personne, d'un organisme efficace, qui produit le maximum de résultats avec le minimum d'efforts, de moyens » (18). Dans les solutions présentées dans cette partie de la thèse, le but est donc de continuer à produire les mêmes médicaments en consommant moins d'énergie, de matière première etc... Ces améliorations ont l'avantage de pouvoir être rapidement mises en place, contrairement à des solutions plus politiques par exemple. Ces améliorations d'efficacité peuvent également permettre de réaliser des économies d'énergie et devenir financièrement intéressantes sur la durée, notamment dans le contexte actuel d'augmentation du prix de l'énergie.

1.9.1 Réaliser un bilan carbone

La première étape lorsqu'une entreprise cherche à réduire son bilan carbone est de mesurer l'impact carbone de son activité dans sa globalité. Une fois les postes d'émission principaux identifiés, l'entreprise sait où investir son énergie et son argent de la manière la plus efficace. Pour ce faire, différentes méthodes et outils existent pour mener un bilan carbone.

Depuis 2010, le LEEM (les entreprises du médicaments) s'est doté d'un outil de comptabilisation des émissions de gaz à effet de serre (GES) spécifique au secteur pharmaceutique, appelé CarbonEM.

L'ADEME propose également une méthode pour réaliser un bilan de GES dont les étapes principales sont les suivantes :

- Définir le périmètre (afin d'identifier précisément quelles émissions seront prises en compte) :
 - Organisationnel : personne morale identifiée par son n° de SIREN
 - Opérationnel : les émissions directes et indirectes
 - De déclaration : établir quelles sont les émissions du périmètre opérationnel qui doivent être comptabilisées dans le bilan d'émissions de GES

- Collecter les données :
 - Les gaz CO₂, CH₄, N₂O, SF₆, NF₃ ainsi que les groupes de gaz HFC et PFC sont les gaz pris en compte.
 - L'année de reporting est l'année sur laquelle les données d'activité sont collectées pour établir le bilan d'émissions de GES. Si l'année où le bilan est établi ou mis à jour est l'année N, l'année de reporting est l'année précédente (N-1).

- Calculer le bilan selon la méthode au choix :
 - De la loi sur l'Engagement National pour l'Environnement (ENE)
 - De l'ISO 14064-1
 - Bilan carbone[®] *

*Note : Le bilan carbone est une méthode alternative de mesure de l'impact en émissions de gaz à effet de serre pour tout produit, service ou entité humaine. Cette méthode est la plus connue et la plus utilisée en France au point qu'elle est passée dans le langage courant. Toutefois, le Bilan Carbone est associé, en France, à une marque déposée de méthode de comptabilité carbone.

- Mettre en place un plan de transition :
 - Définir des objectifs à moyen et long terme
 - Définir les moyens humains et financiers mis en œuvre pour réaliser chaque action du plan

1.9.2 Agir sur les Centrales de Traitement de l'Air

Les Centrales de Traitement de l'Air (CTA) constituent le poste le plus important de consommation électrique sur les sites de fabrication de médicaments et de biomédicaments.

Les CTA se retrouvent majoritairement dans les salles propres des sites de fabrication de médicaments. Ces salles propres ont pour but de maintenir une atmosphère contrôlée en termes de température, hygrométrie, pression et taux de particules afin d'avoir un environnement propre et protégé des conditions environnementales extérieures.

La pression est le « rapport de l'intensité de la force s'exerçant uniformément sur une surface et perpendiculairement à celle-ci, à l'aire de cette surface » (19), elle s'exprime en Pascal (Pa). La pression est utilisée pour maintenir les cascades de pression à savoir les différences de pression entre salles adjacentes. Cette différence de pression permet d'assurer que lors d'ouverture de portes ou de passe-plat, l'air ira de la salle la plus propre vers la moins propre afin de garantir l'absence de contamination.

Les zones à atmosphère contrôlées (ZAC) sont classées en 4 niveaux : A ; B ; C et D où A est la classe la plus restrictive. Les recommandations des BPF (20) pour les zones à atmosphère contrôlée sont décrites dans les deux tableaux ci-dessous.

Tableau 2 : Particules autorisées en fonction des classes de ZAC

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 3 : Taux de contamination microbiologique en fonction des classes de ZAC

Limites recommandées de contamination microbiologique				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Petri (diam.: 90 mm), ufc/4heures	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Ces zones sont très strictement régulées par les autorités car un défaut dans l'environnement de production d'un médicament peut entraîner des conséquences désastreuses sur la santé du patient.

Afin de maintenir un environnement de production adapté, les CTA traitent l'air extérieur (ou air neuf) afin qu'il soit conforme aux spécifications réglementaires : BPF, Pharmacopées, directives de l'EMA et de la FDA, ISO14644, ISO14698. Cet air neuf passe par une succession de filtres de plus en plus sélectifs :

- Préfiltration pour éliminer les particules volumineuses (>5µm)
- Traitement de l'air
- Filtration terminale à l'entrée de la zone propre

Afin d'éviter la stagnation de particules dans la zone, un renouvellement de l'air est nécessaire. Ce renouvellement est représenté par le Taux de Renouvellement Horaire (TRH), il correspond au nombre de fois où le volume de la salle est soufflé en une heure. Plus ce TRH est élevé plus les particules présentes dans la salle sont éliminées rapidement. Cet air soufflé est constitué en partie d'air neuf et d'air recyclé (aspiré de la salle).

La mesure et la régulation des CTA ne sont pas toujours suivies par l'exploitant qui considère que si la température et l'hygrométrie cibles sont atteintes les CTA fonctionnent bien.

Diverses solutions sont possibles pour réduire la consommation énergétique des Centrales de Traitement de l'Air :

- Réduire la dimension des zones propres, en ne classifiant que les zones strictement nécessaires. Certaines zones comme des couloirs déchets peuvent être mises sous contrôle sans revendiquer de classe de propreté. Cette solution est particulièrement efficace car tous les éléments des CTA sont liés en termes de taille, réduire la dimension d'une zone réduit le volume d'air à traiter donc réduit la taille de l'échangeur ainsi que la taille du groupe froid.
- Réduire le taux de renouvellement de l'air permet d'alléger le volume d'air à traiter dans certaines zones moins critiques (zones de stockage, SAS). Cette solution par exemple ne requiert pas d'investissement
- Réduire le taux d'air neuf au minimum. L'air recyclé est déjà à la température et à l'hygrométrie souhaitée donc plus il y a d'air recyclé dans le mix air neuf /

air recyclé moins d'énergie doit être dépensée pour mettre l'air neuf aux valeurs de température et d'hygrométrie souhaitées. Le débit d'air neuf doit cependant permettre de répondre aux exigences normales de la ventilation et de compenser les fuites d'air en périphérie des salles ou zones propres, ainsi que toute extraction requise par d'autres applications (21).

- La maintenance est un facteur important pour rendre les systèmes de CTA plus performants. Une centrale de traitement de l'air bien entretenue permet de maintenir son efficacité dans le temps. L'argent investi dans l'entretien de ces systèmes est souvent rentabilisé par les économies d'énergie qui en découlent.

Dans une conférence de JP Bovée en janvier 2024 (22), celui présente un cas que nous allons analyser ci-dessous.



Figure 7 : Exemple de consommation de chaud / froid d'une CTA selon 2 consignes, conférence de JP Bovée en janvier 2024 (22)

Ce graphique présente l'ouverture des vannes de chaud (en rouge) et de froid (en bleu) d'une CTA, donc de leur consommation, en fonction du temps (24 heures sont ici représentées). La consigne de réglage initiale de cette CTA était de $21^{\circ}\text{C} \pm 0^{\circ}\text{C}$ et de $50\% \text{ d'HR} \pm 0\%$. Après un changement de réglage (matérialisé par le trait vert) à $22^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ et $55\% \text{ HR} \pm 10\%$ le comportement des vannes a drastiquement changé. Ce changement de réglage a entraîné des économies de 68% sur la consommation de chaud et de froid de la CTA.

Pour illustrer l'impact financier d'un tel changement, pour une CTA couvrant 100m² avec un TRH de 12 volumes/heure et recyclant 50% d'air c'est 50 000 euros d'économies par an pour un changement ne nécessitant aucun investissement.

1.9.3 Produire de l'eau PPI par filtration membranaire

L'eau pour préparation injectable (EPPI) est une qualité d'eau utilisée pour préparer des médicaments destinés à être injectés à des patients. Cette eau doit répondre aux caractéristiques suivantes (Tableau 3).

Tableau 4 : Caractéristiques de l'EPPI selon les Pharmacopées

Caractéristiques	Pharmacopée Européenne	Pharmacopée US	Pharmacopée Japonaise
Conductivité (µS/cm)	< 1,1 (20°C)	< 1,3 (25°C)	< 2,1 (25°C)
Bactéries (UFC/100mL)	< 10	< 10	< 10
Endotoxines (UE/mL)	< 0,25	< 0,25	< 0,25
Carbone Organique Total	< 0,5 mg/L	< 500 ppb	< 0,5 mg/L

Historiquement, la distillation était la seule méthode privilégiée pour produire de l'EPPI. Depuis 2017, la Pharmacopée Européenne, dans le cadre du supplément 9.1 a autorisé d'autres moyens de production de l'EPPI permettant l'arrivée de nouveaux moyens de production.

La méthode de distillation consiste en un chauffage de l'eau pour l'évaporer puis une condensation sur paroi froide. L'eau est ainsi purifiée, les contaminants ne possédant pas le même point d'ébullition que l'eau.

Cette méthode est efficace mais énergivore en raison du besoin de chauffer l'eau pour la faire évaporer puis de la refroidir.

Une nouvelle méthode apparue en 2017 avec le changement de réglementation est la purification d'eau par osmose inverse. L'osmose inverse est réalisée par passage de l'eau sur une membrane semi-perméable qui assure la rétention de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes). Les traitements par osmose ne doivent cependant pas être considérés comme stérilisants. En effet, des fuites minimales de micro-organismes peuvent survenir ainsi que des développements de biofilms en amont du traitement. Pour pallier ce problème, les systèmes d'osmose sont souvent couplés à des technologies de stérilisation (ozone, traitement UV...).

L'A3P a publié une étude de cas comparant plusieurs systèmes de production d'EPPI qui servira ici d'exemple pour présenter la production d'EPPI par un ensemble membranaire et par TCS (Thermo Compression de la Vapeur) (23).

La figure ci-dessous présente la production d'EPPI par un ensemble membranaire :

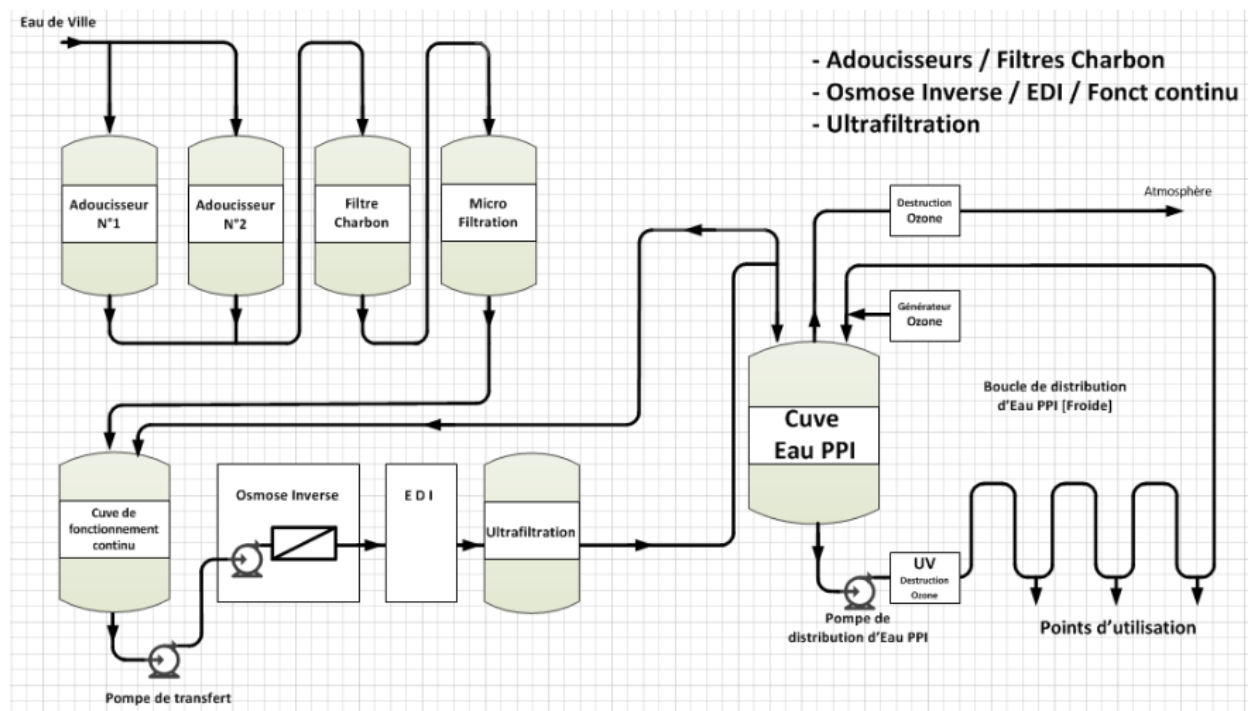


Figure 8: Principe de production d'EPPI par un ensemble membranaire (23)

- L'adoucissement de l'eau potable est réalisé par des adoucisseurs qui éliminent la dureté de l'eau potable. La dureté de l'eau représente la concentration en ions calcium et magnésium de cette eau. Ces ions ont pour conséquence de s'accumuler sous forme de tartre endommageant les équipements. Un adoucisseur permet d'échanger les ions Ca^{2+} et Mg^{2+} contre des ions sodium (Na^+) réduisant la concentration des ions susceptibles d'endommager l'installation. L'intérêt de cet équipement est donc de réduire la quantité des ions calcium et magnésium afin de protéger les équipements en aval de l'adoucisseur.
- Une filtration sur charbon actif élimine le chlore résiduel dans l'eau adoucie. Cette filtration a pour intérêt d'éliminer le chlore afin d'être conforme au critère de conductivité de l'EPPI.
- Une filtration de 5 microns élimine les particules venant du filtre charbon actif.
- Une cuve de dis-connexion en fonctionnement continu permet le maintien de la qualité microbiologique en coupant le circuit en cas de contamination de l'eau de ville. Ainsi la boucle d'eau continuera de tourner avec l'eau contenue dans la cuve de dis-connexion en cas de contamination de l'eau de ville.
- L'osmoseur équipé de membranes d'osmose inverse ayant un seuil de coupure de 300 daltons produit de l'eau déminéralisée qui alimente l'EDI, le concentrat est éliminé à l'égout. Cet osmoseur permet d'éliminer les minéraux résiduels dans l'eau. Le seuil de coupure désigne la masse de la plus petite molécule ou du plus petit ion arrêté par une membrane dans des conditions normalisées.
- L'EDI (électrodéionisation) élimine les ions résiduels en mettant en jeu une combinaison de résines échangeuses d'ions avec des membranes sélectives d'ions. L'eau passe à travers les résines échangeuses d'ions, et un courant continu permet une circulation des ions à travers la résine. Les cations attirés par une anode passent à travers la membrane échangeuse de cations et inversement pour les anions. Les anions et cations après avoir traversé leurs membranes respectives se retrouvent dans un compartiment appelé le concentrat. Ces ions ne peuvent pas atteindre respectivement la cathode ou

l'anode car celles-ci sont protégées par une membrane échangeuse d'ions de charge contraire.

- L'eau déminéralisée produite par l'EDI alimente une ultrafiltration (UF) ayant un seuil de coupure de 6000 daltons qui élimine les endotoxines présentes dans l'eau déminéralisée.
- La distribution est réalisée à l'aide d'une boucle froide ozonée. Le générateur d'ozone permet de maintenir la qualité microbiologique de l'eau en oxydant les matières organiques.

La figure ci-dessous présente la production d'EPPI par la TCS :

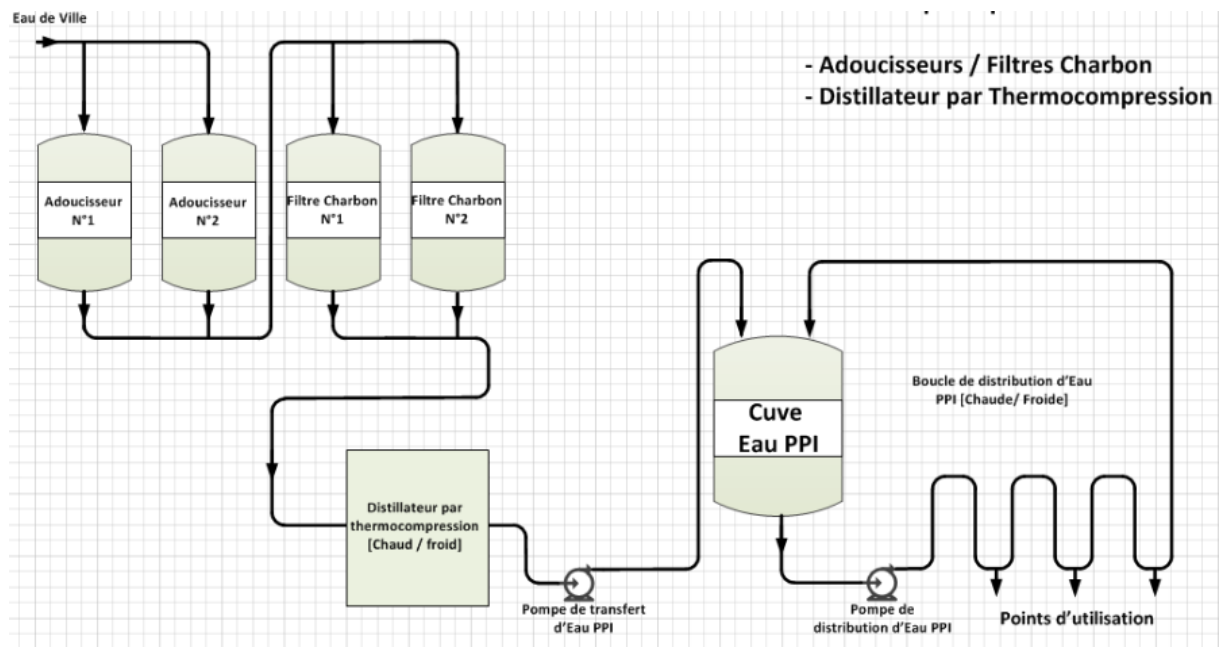


Figure 9 : Principe de production d'EPPI par Thermo Compression de la Vapeur (23)

- Le fonctionnement en amont du distillateur est similaire au principe de fonctionnement précédent.
- L'eau adoucie, dé-chlorée, filtrée produite alimente le distillateur par thermo compression de la vapeur (TCS) dont le fonctionnement a été précédemment détaillé.

La TCS a été choisie comme méthode de comparaison car elle représente une méthode éprouvée de production d'EPPI et qu'elle est plus économe en énergie que certaines autres méthodes de production (exemple : distillateur multi effets).

Les avantages de la technologie membranaire sont :

- La méthode de production d'EPPI est la plus économe en énergie puisqu'elle ne nécessite pas d'échangeurs chauds et froids pour vaporiser puis refroidir l'eau.
- La maintenance est facilitée puisqu'il n'y a pas de chaudières ou de composants associés à entretenir.
- En termes de distribution et stockage la méthode est avantageuse car elle ne nécessite pas de maintenir l'eau chaude pendant le stockage pour assurer la stérilité de l'eau. Cette stérilité est maintenue par une boucle ozone lors du stockage à froid ainsi que par une élévation hebdomadaire de la température afin d'empêcher la formation de biofilms.

Les inconvénients de cette méthode de production sont :

- Elle est moins adaptée à la production de grands volumes d'eau
- Elle nécessite des remplacements fréquents des membranes
- Elle est dépendante de la qualité de l'eau de ville

En résumé, la production d'EPPI par un ensemble membranaire est une alternative fiable et peu énergivore de production d'EPPI. Bien que dépendante de la qualité de l'eau de ville, cette méthode permet de produire de l'eau conforme à la pharmacopée tout en réduisant la consommation énergétique.

1.9.4 Amélioration de performance sur l'air comprimé

L'air comprimé est utilisé pour différentes applications dans l'industrie pharmaceutique, que ce soit pour faire fonctionner les équipements et machines, pour convoier des produits, pour sécher des équipements ou encore pour enclencher des vannes et vérins.

Dans les procédés industriels, la demande en air comprimé fluctue au cours de la journée. Un moyen d'augmenter l'efficacité énergétique de cette utilité est de réduire la production d'air comprimé en dehors des heures d'activité. Des contrôleurs de compresseurs permettent de réduire la consommation pendant les périodes d'inactivité. Ils peuvent être programmés pour le faire automatiquement ou, en cas d'absence de centrale de contrôle, les compresseurs peuvent être réglés en cascade pour s'arrêter quand la pression souhaitée est atteinte.

Si les compresseurs sont laissés en marche à vide après les heures de travail, ils consomment jusqu'à 25 % de l'énergie consommée à pleine charge. Ce chiffre augmente en cas de fuite car les compresseurs fonctionneront pour maintenir la pression.

Un compresseur à vitesse variable permet également de minimiser le fonctionnement à vide du compresseur qui gaspille de l'énergie. Comme un compresseur à vitesse fixe a un nombre fixe de démarrages de moteur par heure, le compresseur ne fonctionne pas à pleine charge afin d'éviter les surchauffes, ce qui limite son efficacité. Un compresseur à vitesse variable a au contraire un nombre de démarrage par heure qui peut être réglé, évitant les pics de courant au démarrage.

Il est estimé que 20% de la production d'air comprimé peut être perdue à cause des fuites (24). Les fuites d'air sont la plus grande source de gaspillage d'énergie, notamment sur les anciens compresseurs, dans la production d'air comprimé.

Faire fonctionner le compresseur en l'absence de production est une solution pour repérer les fuites et réduire le gaspillage d'énergie.

Régler la pression sur le minimum nécessaire permet également de faire des économies. Pour la plupart des compresseurs, diminuer la pression d'1 bar peut entraîner une économie de 7% de la consommation d'électricité et réduire l'impact des fuites d'air de 13%. Pour les systèmes centralisés utilisant plusieurs compresseurs,

l'utilisation d'un contrôleur central permet de régler le réseau pour qu'il fonctionne dans une plage de pression étroite, ce qui garantit que le réseau d'air comprimé réponde à vos besoins précis.

D'un point de vue thermodynamique, environ 94 % de l'énergie nécessaire au fonctionnement d'un compresseur est convertie en chaleur. Sans récupération de chaleur, cette chaleur est directement rejetée dans l'atmosphère et perdue. La quantité d'énergie électrique qui peut être récupérée dépend de la taille du compresseur et du nombre d'heures de fonctionnement. En général, les récupérations sont comprises entre 70 et 94 %. Equiper les compresseurs d'air de systèmes de récupération de la chaleur permet de remplacer une partie de l'énergie achetée pour chauffer de l'eau ou des pièces.

Le choix du compresseur a également un impact sur l'efficacité énergétique de la production d'air comprimé. La dimension est un des critères importants à prendre en compte ainsi que le coût du cycle de vie du compresseur plutôt que de son prix d'achat. En effet, 70% du coût d'un compresseur provient de sa consommation électrique.

Enfin, la maintenance préventive est la meilleure façon de s'assurer de la performance du réseau d'air comprimé. Collecter des données, suivre les tendances de pression ainsi que les heures de fonctionnement en charge ou à vide permet de maintenir la production d'air comprimé sous contrôle et de connaître les postes de gaspillage d'énergie.

1.9.5 La chimie verte

En 1990, l'agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA) adopte, dans le cadre du « *Pollution Prevention Act* », une réglementation qui vise à prévenir ou réduire la pollution à sa source aux États-Unis. Contrairement aux autres lois sur l'environnement, qui cherchaient plutôt à traiter puis à éliminer les rejets polluants, celle-ci s'attaque directement à leurs causes. En écho à cette loi, l'EPA lance en 1991 son premier programme de recherche en *chimie durable dite « verte »* qui encourage la conception de produits et procédés chimiques compatibles avec l'environnement. Un nouveau paradigme pour la chimie, qui prend en compte les cycles de vie des produits, est alors né. La « chimie verte » fournit un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Cette chimie bénigne pour l'environnement a pour but de « *concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses* » (25). Elle s'applique aussi bien à la préparation de nouveaux produits ou procédés plus écologiques qu'à la recherche de solutions alternatives ou encore à l'amélioration d'approches déjà existantes.

En 1998, les 12 principes de la chimie verte sont publiés par Paul Anastas et John Warner dans le livre *Green Chemistry : Theory and Practice*. Ils préconisent la réduction, le recyclage ou l'élimination de substances dangereuses (inflammables, explosives...) et/ou nocives (cancérogènes, mutagènes...) pour l'homme et l'environnement (destruction de la couche d'ozone...), allant de ce fait bien au-delà du simple contrôle des produits pour minimiser l'exposition au danger. L'établissement de tels principes vise à définir un cadre pour concevoir et promouvoir de nouveaux produits et procédés chimiques à faible impact sur l'environnement, rentables et concurrentiels des procédés traditionnels et ce, même à l'échelle du laboratoire. Ces mêmes principes devraient alors inciter les chercheurs et les industriels à penser différemment et à faire preuve d'inventivité en matière de chimie éco compatible grâce à leur capacité d'innovation permanente.

Les 12 propositions fondatrices :

1. Prévenir la pollution : le premier principe de la chimie verte met l'accent sur la prévention. Grâce à une meilleure maîtrise de l'ensemble des cycles de vie des produits, il est possible de prévenir toute formation de déchets polluants plutôt que de devoir les traiter et les éliminer après leur apparition.

Un exemple majeur est le remplacement des acides et bases minérales de Brønsted ou de Lewis, souvent utilisés en quantités sur-stœchiométriques, par d'autres systèmes recyclables comme des zéolites. Ces acides et bases minérales constituent une grande source de pollution des effluents aqueux car ils sont difficilement séparables des phases aqueuses qui les contiennent. La figure 10 tableau ci-dessous présente l'exemple de l'acylation de l'anisole

À rendements équivalents, ce comparatif démontre clairement la supériorité du procédé hétérogène par rapport à son homologue homogène. On voit bien l'impact négatif du premier procédé sur l'environnement et donc l'ensemble des contraintes qui en découlent.

Procédé homogène $\text{AlCl}_3 > 1$ équiv.	Procédé hétérogène H- β catalytique et recyclable
Solvant Hydrolyse des produits Séparation de phase Distillation de la phase organique Recyclage du solvant Rendement = 85 à 95 % 4,5 kg d'effluents aqueux par kg de produit	Pas de solvant Pas d'hydrolyse - Distillation de la phase organique - Rendement > 95 % 0,035 kg d'effluents aqueux par kg de produit

Figure 10 : Acylation de l'anisole homogène et hétérogène (22)

2. Economie d'atomes et d'étapes : l'objectif de ce principe est de concevoir de nouveaux processus dans lesquels l'ensemble des atomes des réactants se retrouvent dans le produit final, mais également des stratégies de synthèses qui mettent en jeu un minimum d'étapes tout en assurant encore un haut degré de complexité moléculaire. L'application de ces deux aspects du principe devrait ainsi permettre de limiter la formation de sous-produits indésirables et être le moteur d'une réduction significative du nombre d'étapes de purification qui est, bien entendu, intimement lié à la fraction globale des réactifs dont les atomes ne se retrouvent pas sur la molécule synthétisée. Le principe d'économie d'atomes a été introduit par Trost au début des années 1990 et on considère qu'une réaction dont toute la matière introduite se retrouve dans le produit final est une réaction procédant avec 100 % d'économie d'atomes(26). Cette économie d'atomes peut être calculée par l'expression suivante :

$$\% \text{ économie d'atome} = \left[\frac{\text{masse molaire du produit formé}}{\text{masse molaire de tous les réactifs}} \right] \times 100.$$

Selon ce principe, mieux vaut privilégier les réactions d'addition et de réarrangement que les réactions de substitution et d'élimination. De même, le recours aux réactions dites multi composant, en cascade, en domino ou encore péricycliques, comme la réaction de Diels-Alder (prix Nobel de chimie en 1950), devrait diminuer significativement le nombre d'étapes et offrir une efficacité et une performance maximales. À l'opposé, parmi les processus non économiques en atomes, on peut citer la réaction de Wittig et la réaction de métathèse qui libèrent respectivement de l'oxyde de triphénylphosphine et de l'éthane.

3. Concevoir des synthèses moins dangereuses et des produits chimiques moins toxiques : ces éléments ne rentrant pas dans le cadre du sujet de cette thèse ils ne seront pas développés.

4. Concevoir des produits chimiques moins toxiques : ces éléments ne rentrant pas dans le cadre du sujet de cette thèse ils ne seront pas développés.

5. Réduire l'utilisation de solvants organiques et d'auxiliaires de synthèse : les solvants organiques pouvant entraîner d'importantes émissions de GES lors de leur fabrication, limiter leur utilisation a un impact sur le bilan carbone total des produits fabriqués. De nombreuses alternatives aux milieux réactionnels classiques ont été proposées, à commencer par l'utilisation de solvants moins toxiques et moins dangereux avec, par exemple, le remplacement de l'éther diéthylique par le méthylterbutyléther (MTBE),

moins volatil. Des études toxicologiques et écotoxicologiques ont également conduit à un refus total de l'utilisation du benzène dans le milieu industriel. Le recours aux liquides ioniques, aux fluides supercritiques, aux phases fluorées ou aqueuses, les conditions sans solvant ou en phase solide sont autant d'alternatives à la consommation excessive de solvants polluants.

6. Réduire la dépense énergétique et favoriser l'emploi d'énergies renouvelables : afin de réaliser des économies d'énergie, de nombreuses réactions peuvent être optimisées en abaissant les températures réactionnelles ainsi que les pressions partielles. L'énergie d'activation d'une réaction dépend du chemin réactionnel, lequel peut être modifié par l'utilisation d'un catalyseur. Cela se traduit par une diminution de l'énergie d'activation et par conséquent d'une diminution de l'énergie à fournir pour réaliser la transformation donnée. Outre l'utilisation d'un catalyseur, qui répond aussi au 9^{ème} principe de la chimie verte, une telle variation a pour conséquence la diminution de la demande énergétique lors d'une transformation à l'échelle industrielle.

7. Mettre à profit les matières premières renouvelables : les produits fossiles responsables d'émissions de GES peuvent être remplacés par des matières premières renouvelables. Jusqu'à 75% de l'industrie chimique globale pourrait avoir comme origine des ressources renouvelables (25). L'utilisation du « pool chiral » a montré tout son intérêt dans le domaine de la chimie pharmaceutique avec les méthodes d'hémisynthèse où les substrats doivent être disponibles en grandes quantités et posséder une structure déjà suffisamment complexe. Le D-mannitol préparé très simplement à partir du D-mannose est un bon exemple d'utilisation du pool chiral pour la préparation de molécules d'intérêt industriel. En deux étapes, le D-mannitol est transformé en un dérivé du glycéraldéhyde (le 2,3- O -isopropylidène-D-glycéraldéhyde) énantiomériquement pur avec un rendement de 40 %. Ces deux étapes d'acétalisation et de coupure oxydante rendent ce procédé simple à mettre en oeuvre. Le 2,3- O -isopropylidène-D-glycéraldéhyde est une molécule très importante car elle est le point de départ de nombreuses synthèses totales tout comme l'épichlorhydrine ou l'ester de Roche.

8. Réduire le nombre de dérivés qui peuvent engendrer des déchets : ces éléments ne rentrant pas dans le cadre du sujet de cette thèse ils ne seront pas développés.

9. Privilégier les procédés catalytiques aux procédés stœchiométriques : l'utilisation de catalyseurs permet d'accélérer les vitesses des réactions, réalisant au passage de

fortes économies d'énergie. Qui plus est, elle permet de réduire la quantité de réactifs mis en jeu et de renforcer la sélectivité des processus, limitant ainsi la formation de produits secondaires. Par exemple, la catalyse organométallique peut être couplée à la biocatalyse* pour donner lieu à des procédés particulièrement efficaces :

* La biocatalyse peut être définie comme l'accélération d'une réaction biochimique par une substance (biocatalyseur) qui n'est pas modifiée dans sa composition et sa concentration lorsque la réaction s'achève (27).

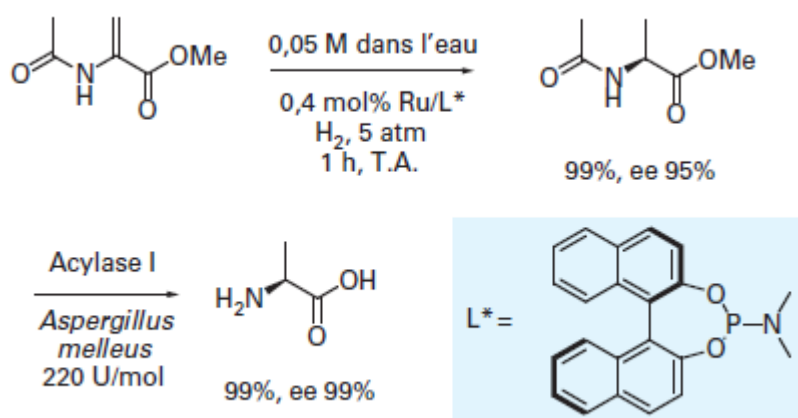


Figure 11 : Production d'alanine énantiopure (22)

Dans l'exemple ci-dessus (figure 11), une réduction catalysée par un complexe chiral du ruthénium se passe dans l'eau et conduit, avec un rendement quasi quantitatif, à un *N*-acylaminoester énantiorenrichi (95 % ee). Dans le même milieu, l'acylase I d'*Aspergillus melleus* est rajoutée et l'alanine énantiopure est obtenue quantitativement. Une fois de plus, plusieurs principes de la chimie verte sont illustrés dans cet exemple et cela montre toutes les potentialités de tels procédés.

10. Concevoir des produits non persistants dans l'environnement : le CO₂ mettant environ 100 ans pour être éliminé de l'atmosphère, cela revient à limiter l'émission de GES dans l'atmosphère.

11. Mettre au point des méthodes d'analyse en temps réel de lutte contre la pollution et minimiser les risques d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale : ces éléments ne rentrant pas dans le cadre du sujet de cette thèse ils ne seront pas développés.

12. Minimiser le risque d'accidents en pratiquant une chimie à sécurité maximale : ces éléments ne rentrant pas dans le cadre du sujet de cette thèse ils ne seront pas développés.

D'autres pistes existent, en dehors des 12 principes fondateurs pour réduire l'impact de la chimie sur l'environnement :

- Développer des alternatives aux solvants usuels en favorisant l'émergence de milieux réactionnels éco compatibles comme les liquides ioniques, les fluides supercritiques et les phases fluorées, le recours à une chimie dans l'eau ou, encore mieux, à une absence totale de solvants.
- Réduire les temps de réaction et donc la dépense énergétique ainsi que le développement de procédés innovants et sélectifs de certains substrats reposant sur l'emploi d'une chimie assistée par les micro-ondes ou par les ultrasons, ou encore basée sur une activation photochimique ou électrochimique.
- Capturer et stocker des gaz à effet de serre, comme le CO₂ et le méthane, *via* leur activation et leur incorporation dans des molécules organiques. L'activation consiste en la modification d'une molécule pour la rendre plus réactive (en ajoutant un groupe réactif à la molécule par exemple).

1.9.6 Exemple d'un changement de gaz propulseur

Les émissions de GES d'un médicament peuvent parfois provenir du produit en lui-même plus que de sa fabrication. Les gaz propulseurs en sont un parfait exemple. Les médicaments inhalés sont administrés dans les poumons grâce à un inhalateur. Il existe deux principaux types d'inhalateurs :

- Les inhalateurs doseurs qui utilisent un gaz propulseur pour administrer le médicament de l'inhalateur dans les poumons du patient.
- Les inhalateurs de poudre sèche, sans propulseur car le médicament est administré de manière à ce que les patients respirent directement la poudre.

Les propulseurs présents dans les inhalateurs doseurs contribuent aux émissions de GES. Diminuer l'utilisation d'inhalateurs doseurs lorsque c'est cliniquement approprié

permet de réduire significativement l'impact carbone de ce type de dispositif. Il existe cependant des cas où l'utilisation d'inhalateurs doseurs n'est pas substituable. Utiliser un gaz propulseur avec le PRG le plus faible est alors une solution pour réduire l'empreinte carbone de ce médicament.

L'exemple suivant décrit le changement de gaz propulseur de la ventoline réalisé sur le site de GSK d'Evreux.

Le gaz propulseur de la ventoline produite sur le site GSK d'Evreux est actuellement le norflurane (1,1,1,2-Tétrafluoroéthane). Ce gaz a un potentiel de réchauffement global de 1430, il sera remplacé par le 1,1-Difluoroéthane qui a un PRG de 124 (28). Une réduction d'un facteur 10 de l'empreinte carbone du gaz propulseur permettra de passer de 400 000 tonnes d'eq. CO₂ émis par an par les inhalateurs (en France uniquement) à 40 000 tonnes avec le nouveau gaz. Ce changement est une reformulation qui relève d'une modification d'excipient et ne nécessite pas par conséquent de réaliser à nouveau les phases cliniques d'enregistrement d'un nouveau médicament. Ce changement devrait être opérationnel en 2026 (29).

1.9.7 L'utilisation des systèmes à usage unique

Les systèmes à usage unique (single use system, SUS, en anglais) sont de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique en raison de leurs multiples bénéfices. Les SUS permettent de valoriser au mieux la disponibilité des ateliers et de réduire les risques de contamination croisée, en réduisant les temps de préparation et en supprimant les temps de cycles de nettoyage et stérilisation.

Ces systèmes entraînent cependant des questions sur leur impact environnemental : les SUS ne sont produits qu'à partir de matières premières brutes. Il est impossible de les fabriquer à partir de matières recyclées car ils sont en contact direct avec le produit et ne peuvent pas être recyclés pour la même raison.

L'alternative à ces systèmes n'est pas non plus dénuée d'impacts sur l'environnement. Des cuves et tuyaux en inox sont habituellement utilisés pour transférer, stocker et fabriquer les produits pharmaceutiques. Ces équipements doivent être nettoyés, parfois stérilisés à l'aide d'eau chaude en grande quantité et de solvants et/ou désinfectants.

Ainsi, bien que cela paraisse contre-intuitif, l'utilisation de SUS est généralement moins impactante sur l'environnement que les systèmes de procédés traditionnels. Des études d'analyse du cycle de vie ont montré que le passage de systèmes en acier inoxydable à des SUS réduit considérablement l'empreinte carbone et la consommation d'énergie et d'eau d'un site industriel (30). Le graphique ci-dessous (figure 12) résume la différence d'impact environnemental entre les 2 méthodes :

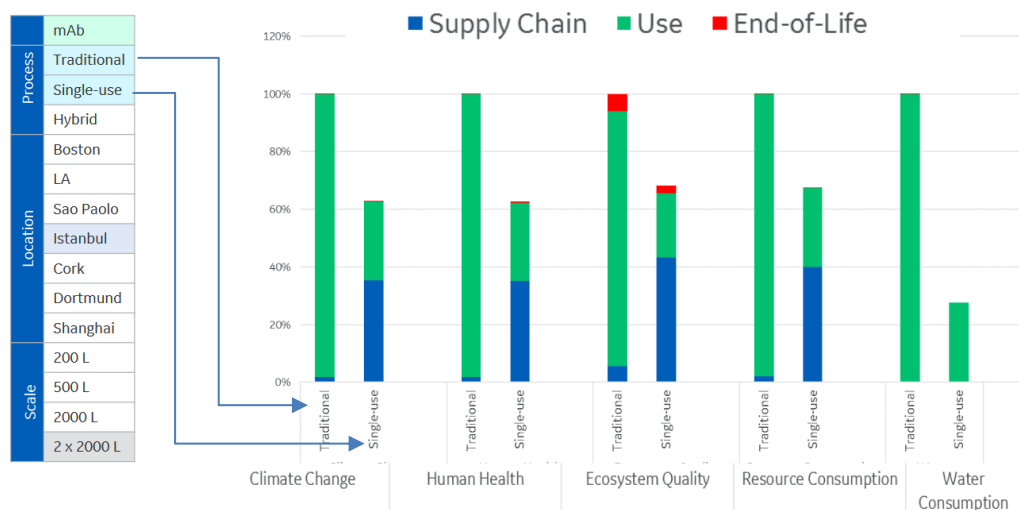


Figure 12 : Comparaison d'impact environnemental entre les systèmes traditionnels et les systèmes à usage unique (31)

Il apparaît dans ce graphique que les systèmes à usage unique ont moins d'impact sur le changement climatique que les technologies traditionnelles.

Ces résultats sont cependant à relativiser, en effet les SAS regroupent des simples tuyaux ou connecteurs aseptiques comme des cuves jetables avec des agitateurs et des connexions intégrées. Le fait que ces différents systèmes soient regroupés en une même catégorie rend la comparaison difficile.

L'intérêt d'utiliser ou non des SAS est donc comme dans la plupart des cas propre à chaque ligne de production.

1.9.8 La maîtrise des procédés

Une alternative à la surqualité évoquée dans les obstacles à la transformation de l'industrie pharmaceutique est la maîtrise des procédés. En effet, un procédé maîtrisé permet d'allouer la bonne quantité d'efforts aux bons endroits et d'avoir un procédé de fabrication optimisé. Cette optimisation peut se traduire par une réduction de la consommation électrique donc de l'impact carbone du procédé.

Un exemple d'outil pour maîtriser les procédés est le Quality by Design (QbD). La démarche du QbD est une approche systématique du développement pharmaceutique qui se focalise sur la compréhension du produit et du procédé en se fondant sur la science et la gestion du risque qualité. La connaissance des interactions entre produits et procédés de fabrication est au cœur de cette démarche. Cette méthode est conçue pour conduire le développement des médicaments avant leur mise sur le marché en maîtrisant les éléments fondamentaux (stratégie de contrôle). Elle facilite également, en phase commerciale, la gestion des changements et favorise ainsi l'amélioration continue (32).

La démarche du QbD est décrite dans les guides ICH Q8(R2) et ICH Q11 comme une démarche permettant, sur la base des connaissances scientifiques (Knowledge Management), d'optimiser la qualité des produits et leurs procédés de fabrication. Elle intègre également la gestion des risques (ICH Q9) pour justifier de la stratégie de contrôle des produits. Historiquement perçue comme un investissement pour la maîtrise de la qualité produit, cette méthode devient aujourd'hui un levier pour démultiplier les gains financiers en phase commerciale, en facilitant la gestion des changements, en minimisant les risques de lots non conformes ou encore en améliorant le traitement des déviations.

La démarche QbD se décompose en différentes étapes (décrites dans la figure 13) :

- Identifier les caractéristiques qualité attendues du produit (QTPP : Quality Target Product Profile)

- Déterminer les Attributs Qualité Critiques (CQAs : Critical Quality Attributes) par l'identification des risques (Product Characterization) pour répondre aux critères d'efficacité et de sûreté
- Définir les attributs des matières premières (Material Attributes) et les paramètres procédés associés à chaque CQA et les caractériser en fonction de leur criticité (Process Characterization)
- Formaliser la connaissance produit / procédé (Design Space) au travers de la description du procédé et du produit
- Définir l'ensemble des moyens de maîtrise des produits : contrôle analytique des produits, matières premières et intermédiaires (Specifications & Material attributes) et suivi du procédé (CPPs : Critical Process Parameter, KPPs : Key Process Parameter, Monitoring, IPC : In Process Control, PAT : Process Analytical Testing) pour identifier la Control Strategy et assurer la maîtrise continue des risques (Quality Risk Management)

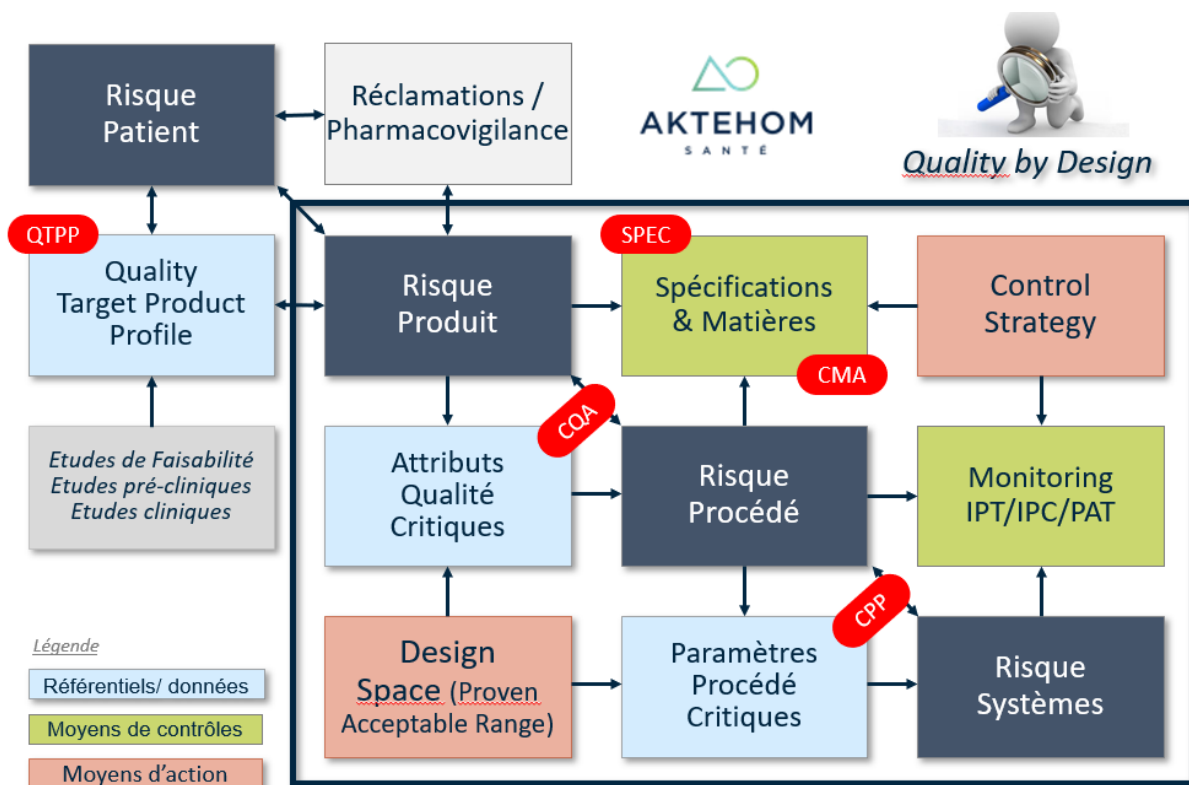


Figure 13 : Schéma récapitulatif du QbD (33)

1.9.9 *Le Clean by Design*

Comme vu précédemment dans la partie sur l'EPPI, la production d'eau est un poste majeur de consommation d'énergie, donc d'émission de GES. Globalement 80 à 90% de la consommation d'eau d'un site pharmaceutique est utilisée à des fins de nettoyage notamment de NEP (Nettoyage En Place). Réduire l'eau consommée pour ces nettoyages est un moyen d'économiser une part significative de l'énergie du site. Pour ce faire, Richard Hall (ASTM international, organisme de normalisation qui rédige et produit des normes techniques concernant les matériaux, les produits, les systèmes et les services) a proposé de créer un groupe afin de travailler sur une nouvelle norme : ***New Guide for the Design of Clean in Place-Friendly Equipment for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Applications*** aussi appelé Clean by Design (CbD) (34). Ce guide qui n'est pas encore paru décrira les bonnes pratiques à prendre en compte dès la phase de conception afin d'optimiser la nettoyabilité des équipements et des tuyauteries des procédés. En plus de la réduction de la consommation d'eau, cette optimisation permettra de réduire les temps de nettoyage et les temps entre deux lots.

L'approche utilisée actuellement en phase projet est que toutes les étapes qui ne sont pas étapes de « valeur ajoutée » au produit sont peu considérées. Ainsi, le nettoyage n'est abordé qu'au moment de la FAT (Factory Acceptance Test) une fois que l'équipement est déjà fabriqué. De plus, les URS (User Requirements Specifications) ou spécification des besoins utilisateurs sont souvent rédigés par des tiers et ne contiennent pas de requis sur la nettoyabilité.

Afin de vérifier la nettoyabilité des équipements, l'approche traditionnellement utilisée est l'essai à la riboflavine qui consiste à vérifier la mouillabilité de toutes les zones par la riboflavine et de s'assurer que toutes les surfaces sont bien recouvertes. Ce test permet de détecter les zones non aspergées mais les bras morts (zones de stockage) peuvent ressortir positif malgré le fait que ces zones sont difficiles à nettoyer. L'essai à la riboflavine peut donc donner des faux positifs. Lors de l'élaboration de la recette de nettoyage, ces bras morts nécessiteront de créer une recette avec une température, un temps de contact ou une concentration en détergent supérieure afin de s'assurer que les bras morts liés aux faiblesses de l'architecture des équipements / tuyauteries sont bien nettoyés.

La démarche du CbD vise à revoir l'organisation pour intégrer dans la phase de projet la prise en compte de la nettoyabilité dès la rédaction des URS. Le guide STM E55-11 Clean by Design a pour but de décrire les études qui pourront être menées pour vérifier la nettoyabilité des équipements et de définir les indicateurs qui permettent de juger de l'efficacité d'un nettoyage.

Cette approche est donc une piste majeure pour réduire l'impact carbone du nettoyage dans les procédés pharmaceutiques. Bien qu'elle concerne les futures lignes de production, cette démarche pourra être appliquée, dans une moindre mesure, aux lignes de fabrication déjà en place.

1.9.10 La place de l'intelligence artificielle (IA) et de la digitalisation

Le numérique sera amené à jouer un rôle clef dans la gestion de la performance énergétique en fournissant les informations et les outils nécessaires pour améliorer l'efficacité énergétique et réduire les coûts.

- Des capteurs et des dispositifs numériques peuvent être utilisés pour collecter des données sur la consommation et la production d'énergie.
- Des outils numériques ainsi que l'IA peuvent être utilisés pour analyser ces données, modéliser et simuler des systèmes énergétiques, ce qui peut aider à identifier les stratégies de conception et d'exploitation les plus efficaces sur le plan énergétique.
- Des logiciels peuvent être utilisés pour surveiller et contrôler l'utilisation de l'énergie en temps réel, ce qui permet d'optimiser la consommation d'énergie et d'identifier les inefficacités.
- L'analyse des données et les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent être utilisés pour prédire les pannes d'équipement et programmer la maintenance afin de minimiser les temps d'arrêt et le gaspillage d'énergie.
- En utilisant les données collectées, le logiciel d'audit énergétique peut être utilisé pour identifier et hiérarchiser les possibilités d'économies d'énergie et suivre l'évolution des améliorations de l'efficacité énergétique au fil du temps.

1.10 Solutions politiques

Les solutions décrites dans la partie précédente décrivent des réductions d'émission de GES des scopes 1 et 2. Cependant, comme identifié dans la partie « Etat des lieux des émissions de GES » la majeure partie des émissions de GES de l'industrie pharmaceutique rentre dans le scope 3. Des solutions plus globales doivent donc être mises en place afin d'agir sur les plus grandes sources d'émission de GES du secteur. Les solutions listées dans cette partie visent à répondre à cet objectif.

1.10.1 Conditionner la délivrance ou le renouvellement de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) à la publication du contenu carbone du médicament

L'AMM est une étape obligatoire à la commercialisation de tout médicament. Elle est délivrée par l'ANSM ou par la commission européenne. L'AMM est octroyé sur démonstration de :

- La qualité du médicament
- L'efficacité du médicament
- La sécurité de l'emploi du médicament dans les conditions normales d'utilisation

La demande d'AMM comprend 5 modules (format commun européen dit « CTD ») :

- Données administratives
- Résumé des données pharmaceutiques, précliniques et cliniques
- Documentation pharmaceutique (qualité, fabrication, contrôles...)
- Documentation préclinique : pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie (essais sur animaux)
- Documentation clinique (essais sur l'homme)

L'AMM est accompagnée :

- Du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui précise notamment la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les données cliniques (indication, contre-indications, posologie, ...)
- De la notice pour le patient, qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire plus accessible, et des mentions prévues pour l'étiquetage

L'AMM est octroyée généralement pour 5 ans et renouvelable pour une durée illimitée (si confirmation du rapport bénéfice/risque), sauf si elle nécessite un suivi particulier.

En conditionnant la délivrance d'une AMM à la publication du contenu carbone. Cette mesure permettra de mettre en place des critères environnementaux dans les politiques d'achats des officines et des établissements de santé.

Cette mesure a pour objectif d'encourager dans un premier temps l'Analyse du Cycle de Vie (ACV) des médicaments.

L'ACV est l'outil le plus abouti en matière d'évaluation globale et multicritère des impacts environnementaux. Cette méthode normalisée permet de mesurer les effets quantifiables de produits ou de services sur l'environnement.

L'ACV a été normalisé en 1994, ce qui a fixé les bases méthodologiques et déontologiques de ce type d'évaluation, favorisant une harmonisation de la méthodologie employée, davantage de robustesse et de fiabilité des résultats et une communication plus formalisée (exigence d'une revue critique pour les ACV comparatives). D'après la norme ISO 14040, l'ACV est une « compilation et évaluation des intrants, des extrants et des impacts environnementaux potentiels d'un système de produits au cours de son cycle de vie »(35).

L'ACV recense et quantifie, tout au long de la vie des produits, les flux physiques de matière et d'énergie associés aux activités humaines. Elle en évalue les impacts potentiels puis interprète les résultats obtenus en fonction de ses objectifs initiaux. Sa robustesse est fondée sur une double approche :

- Une approche Cycle de Vie : Qu'il s'agisse d'un bien, d'un service ou d'un procédé, toutes les étapes du cycle de vie d'un produit sont prises en compte pour l'inventaire des flux : extraction des matières premières énergétiques et non énergétiques nécessaires à la fabrication du produit, distribution, utilisation, collecte et élimination vers les filières de fin de vie ainsi que toutes les phases de transport.
- Une approche multicritère : Une ACV se fonde sur plusieurs critères d'analyse des flux entrants et sortants. On appelle « flux » tout ce qui entre dans la fabrication du produit et tout ce qui sort en matière de pollution. Parmi les flux

entrants, on trouve, par exemple, ceux des matières et de l'énergie : ressources en fer, eau, pétrole, gaz. Quant aux flux sortants, ils peuvent correspondre aux déchets, émissions gazeuses, liquides rejetés, etc. La collecte des informations relatives aux flux est une étape importante de l'ACV. Ils sont quantifiés à chaque étape du cycle et correspondent à des indicateurs d'impacts potentiels sur l'environnement. La complexité des phénomènes en jeu et de leurs interactions est une source d'incertitude sur la valeur réelle des impacts, c'est pourquoi on les qualifie de « potentiels ».

Ainsi, les instances délivrant les AMM pourraient prendre en compte, en plus des critères actuels l'impact carbone des nouveaux médicaments.

Une autre proposition en lien avec l'AMM est de simplement faciliter les demandes de variation du dossier d'AMM en faveur de la décarbonation (17). Créer une procédure avec des délais de traitement ou des coûts réduits selon les cas, notamment pour les changements de packaging sans changements de procédé ou les améliorations environnementales de procédés n'impactant pas le produit de santé permettrait de faciliter ce type de changement.

1.10.2 Valoriser les médicaments à moindre empreinte environnementale

Une fois le contenu carbone des médicaments connus via la mesure précédente par exemple, des mesures incitatives peuvent être mises en place afin de soutenir les efforts de décarbonisation.

Les efforts de décarbonation réalisés (à l'échelle de l'entreprise, du site de production, du médicament intrinsèquement ou via l'approvisionnement en intrants moins émetteurs) pourraient par exemple générer un facteur correctif sur les fixations et les baisses de prix initialement programmées en visant à valoriser les efforts et investissements de chacun des acteurs de la chaîne de valeur.

Ces efforts pourraient également être pris en compte dans les appels d'offre hospitaliers via la création d'un cadre uniformisé qui permettrait de :

- Fixer la pondération à donner aux critères environnementaux, notamment à la décarbonation dans les appels d'offre hospitaliers pour disposer d'un cadre lisible et incitatif

- Établir un cadre d'évaluation commun à tous les appels d'offre hospitaliers publics/privés sur la base d'un référentiel partagé du médicament durable ou bas carbone
- Impliquer la filière dans l'élaboration des directives relatives aux mesures d'achat en cours d'élaboration

1.10.3 Faciliter la régénération et le recyclage des intrants de production et le recyclage des produits de santé en fin de vie

Actuellement des freins administratifs dissuadent le réemploi des surplus chimiques, la régénération des solvants, le recyclage des intrants de production, ainsi que le recyclage des produits de santé en fin de vie (produits proches de leur date de péremption). Ainsi, les seules solutions disponibles sont l'enfouissement et l'incinération. En levant ces freins, les techniques de remédiations citées plus haut pourraient être utilisées afin de valoriser les solvants et les médicaments non utilisés. Cette valorisation est une opportunité de réduire l'empreinte carbone des produits de santé car réutiliser des solvants ou des produits en fin de vie permet de réduire le nombre d'étapes de transformation nécessaires à l'obtention du produit final.

1.10.4 Soutenir les investissements bas-carbone

Dans la feuille de route de décarbonation de l'industrie du médicament (17), il ressort que les différents dispositifs de soutien à l'investissement en faveur de la décarbonation de l'industrie pharmaceutique (fonds décarbonation alloués à l'ADEME et à l'ASP, France 2030, 4^{ème} programme d'investissement pour l'avenir (PIA4), Appels A Projets régionaux ou locaux) sont assez peu sollicités par les acteurs du secteur. Pourtant les initiatives en faveur de la décarbonation sont souvent fructueuses. Faciliter le recours aux appels à projets décarbonation et accompagner ces dispositifs permettrait d'augmenter l'adhésion à ces programmes déjà existant plutôt que d'en créer de nouveaux.

Pour ce faire, il est proposé dans la feuille de route de :

- Disposer d'une synthèse par besoins de l'ensemble des dispositifs existants réalisée par la puissance publique et sensibiliser les entreprises quant au rôle d'orienteur des opérateurs publics (ADEME, BPI France notamment)

- Mettre en place un guichet unique, doté d'experts en dispositifs de financement et une plateforme Décarbonation pour la filière centralisant les informations utiles et les dispositifs existants
- Mobiliser les collectifs accompagnant les entreprises de la filière pour relayer les dispositifs, faciliter l'échange de bonnes pratiques et, si possible, le montage de projet.

1.10.5 Rechercher des leviers financiers complémentaires pour la production « bas carbone »

Les crédits CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) sont des aides dispensées par l'état afin d'améliorer la compétitivité et l'attractivité de la France dans le domaine de la santé, notamment dans la recherche et le développement des biomédicaments et des thérapies innovantes.

Les efforts de décarbonation pourraient être pris en compte pour l'attribution des crédits. Les acteurs éligibles aux crédits CSIS à des fins de décarbonation pourraient également être plus nombreux en prenant en compte les améliorations de procédés.

La prise en compte des spécificités des sites de production anciens sur le sol français lors de l'attribution des différentes aides financières permettrait de préserver les capacités de production nationales. Les sites anciens entraînent des stratégies de décarbonation plus complexes à mener (techniquement et financièrement), en particulier pour les lignes de produits matures. Ces profils sont par ailleurs peu éligibles aux appels à projet France 2030 ou du PIA4 ciblant l'innovation.

1.10.6 Relocaliser partiellement certaines molécules essentielles en Europe.

La crise de la COVID-19 a mis en lumière la complexité et la fragilité des chaînes d'approvisionnement en médicament. Avec des chaînes très peu diversifiées et éclatées géographiquement, le parcours du médicament présente des vulnérabilités. À ce jour, environ 80 % des principes actifs contenus dans les médicaments consommés en France sont produits en Chine. Cette chaîne d'approvisionnement complexe a des conséquences : selon l'Agence nationale de la sécurité du

médicament et des produits de santé (ANSM), plus de 3 700 ruptures ou risques de ruptures de médicaments ont été signalées sur le sol français en 2022, contre 700 en 2018 et moins de 200 en 2012 (36). La figure ci-dessous présente la répartition des pays producteurs de principes actifs dans le monde.

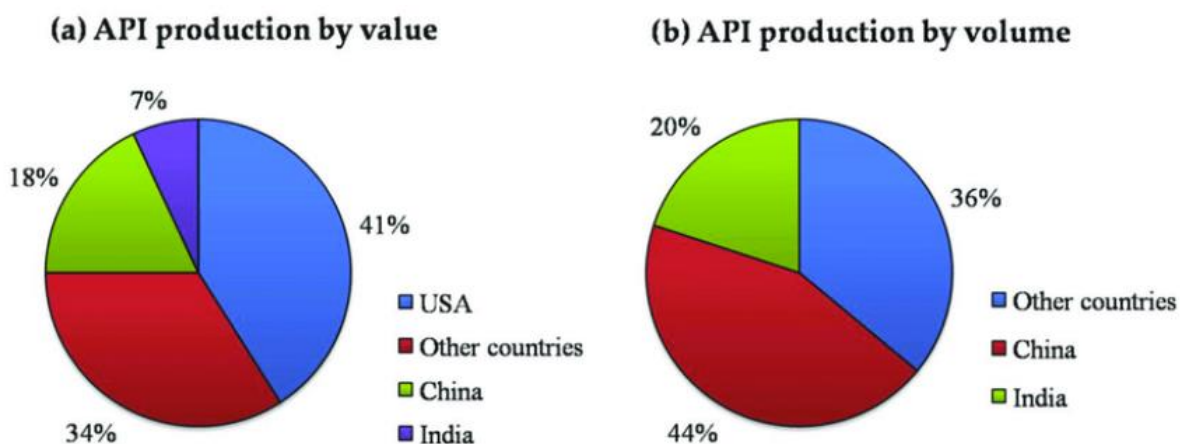


Figure 14 : Production globale de principes actifs dans le monde en valeur et volume, source : Market Wrap ICICI 2019 (37)

Une étude du Leem de 2023 (13) a comparé les facteurs d'émission d'un médicament produit en France (504tCO₂eq/M€) à ceux d'un médicament importé (~700tCO₂eq/M€ après reconstitution) : il apparaît un différentiel d'environ 40% en faveur de la production origine France. Les éléments de l'étude montrent que cette différence tient à la meilleure efficacité carbone de la production française.

Ainsi, la relocalisation de la production de certaines molécules (principes actifs, excipients, solvants...) en France et en Europe est un moyen de réduire l'empreinte carbone de la fabrication de médicaments et d'améliorer la résilience de notre système de santé. S'approvisionner en Europe est également une démarche pour espérer une réduction conséquente sur les émissions des postes de transport amont et aval des marchandises. Le mix énergétique des pays d'Europe dans lesquels la production est relocalisée devra être étudié afin d'obtenir les gains les plus intéressants en termes de réduction de l'empreinte carbone.

1.10.7 Réduire le volume de médicaments et de dispositifs médicaux gaspillés

L'Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments (IRACM) estime qu'un Français gaspille 1,5 kg de médicaments par an, soit environ un médicament sur deux rangé au fond d'une armoire à pharmacie. Ces médicaments non consommés finissent bien souvent jetés à la poubelle ou dans les toilettes (38). En plus des conséquences environnementales de retrouver des traces ou résidus de médicaments dans l'environnement (en particulier eaux et sols), d'importantes quantités de GES ont été émises pour produire ces médicaments qui ne seront jamais utilisés. Réduire la quantité de médicaments gaspillés permet par conséquent de réduire la quantité de médicaments fabriqués et de GES émis pour les produire.

Une des pistes étudiées pour réduire ce gaspillage est la dispensation de médicaments à l'unité afin d'éviter de délivrer plus de médicaments que le nombre prescrit. Cette pratique est courante dans les pays anglo-saxons, les laboratoires livrent en vrac les médicaments aux officines et le pharmacien est chargé de les conditionner dans des petits flacons.

Une expérimentation a été mise en place en France pour les antibiotiques, sur trois ans en 2014. Les résultats de l'expérimentation ont montré une amélioration de l'observance (respect de la durée de la prescription) des traitements par les patients et a réduit de 10 % le nombre de comprimés dispensés.

Cette solution va cependant à l'encontre des changements opérés ces dernières années pour améliorer la traçabilité via la sérialisation des boîtes et la mise en place de systèmes d'inviolabilité.

1.10.8 Adapter la réglementation de la logistique de la santé

La chaîne logistique des médicaments étant un des obstacles majeurs identifiés précédemment dans cette thèse à la transition bas carbone. Adapter la réglementation permettrait d'encourager les acteurs à entamer cette transition.

Élargir la liste des donneurs d'ordre des dépositaires (définie réglementairement) afin de leur permettre de se livrer au stockage et à l'approvisionnement en produits de santé pour le compte des hôpitaux permettrait d'améliorer la flexibilité de la chaîne d'approvisionnement en médicaments.

Élargir les températures de stockage réglementaires des médicaments dans les bonnes pratiques de distribution en gros est également une solution pour limiter la consommation des conteneurs frigorifiques.

1.10.9 Optimiser le conditionnement des médicaments

Le conditionnement (primaire et secondaire) fait partie intégrante du médicament. Encourager l'éco-conception des emballages et conditionnements ainsi que les notices numériques est une piste supplémentaire pour limiter l'impact carbone de cette partie du médicament.

Cependant, en France, le prix des médicaments remboursés par la Sécurité sociale est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). La Commission de Transparence remet au CEPS un avis sur l'opportunité de rembourser le médicament, et, le cas échéant, recommande un taux de prise en charge. Le prix est ensuite fixé par le CEPS après négociation avec le laboratoire pharmaceutique. Le prix de vente du médicament est fixé en fonction du niveau d'amélioration du service médical rendu, du prix des médicaments à même visée thérapeutique déjà disponibles sur le marché, du volume des ventes envisagé, des conditions d'utilisation et des prix pratiqués à l'étranger. Le coût de l'emballage n'est donc pas pris en compte dans la détermination du prix du médicament.

Ainsi, les industriels ne peuvent pas répercuter librement les surcoûts dû aux changements d'emballages sur les prix de vente, ce qui limite leur capacité à innover.

Les coûts liés à un changement d'emballage proviennent notamment des tests de stabilité qui permettent de déterminer la durée de conservation du produit. Ces coûts sont estimés entre 50 000 et 100 000 euros (39) pour des études qui peuvent durer entre 1 et 5 ans. A ces tests viennent s'ajouter les variations d'AMM qui doivent être réalisées pour chaque pays dans lequel le médicament est commercialisé.

1.10.10 Optimiser les achats de matières premières et emballages

Afin de réduire efficacement l'impact carbone des médicaments, tous les membres de la chaîne du médicament doivent s'investir. Les fournisseurs en particulier représentent une part importante des émissions de GES du cycle de vie du médicament. Sélectionner des matériaux à faible impact carbone (matériaux recyclés ou éco-conçus) ou mettre en avant le changement climatique dans les chartes d'achat sont un moyen de réduire le bilan carbone final du médicament ainsi qu'un moyen d'encourager les fournisseurs vers la transition écologique.

1.11 Solutions non spécifiques à l'industrie pharmaceutique

Des solutions moins spécifiques à cette industrie peuvent également être appliquées à l'industrie pharmaceutique :

- Augmenter la part d'énergie renouvelable achetée et installer des moyens de production d'énergie renouvelable sur les sites.
- Optimiser la consommation d'électricité de l'éclairage, la ventilation (hors HVAC).
- Convertir la flotte de véhicules de l'entreprise en véhicules hybrides ou électriques.
- S'approvisionner en matières premières de manière responsable (réduire les substances dangereuses et les métaux précieux dans les processus de

production, utiliser des matériaux recyclés dans les emballages et assurer la protection de la biodiversité lors de l'approvisionnement).

- Favoriser le transport par voie maritime plutôt que le transport aérien.
- Réduire le gaspillage et améliorer le recyclage.
- Réduire les voyages d'affaire ou favoriser les déplacements en train plutôt qu'en avion.
- Encourager le télétravail.
- Proposer des alternatives bas carbone pour se rendre au lieu de travail (navettes électriques, points de recharges pour voiture électrique).
- La captation de CO₂ est un levier important pour tendre vers l'objectif de zéro émissions nettes de CO₂.

Conclusion

En conclusion, la transition environnementale de l'industrie pharmaceutique a déjà commencée. De nombreuses entreprises, notamment les plus grandes ont mis en place des mesures pour limiter leurs émissions de gaz à effet de serre. Cependant, les mesures en question consistent à réduire les émissions des scopes 1 et 2 alors que le scope 3 représente jusqu'à 80% des émissions de gaz à effet de serre du secteur. Ces mesures « opérationnelles » ont l'avantage d'être bénéfiques financièrement et rapides à mettre en place. Elles ont permis d'obtenir de premiers résultats dans la réduction des émissions de GES mais des mesures impactant le scope 3 doivent être appliquées afin d'accélérer cette réduction. Des mesures d'encouragement existent déjà, bien qu'elles ne soient pas beaucoup plébiscitées. Pour que les changements soient pérennes, la réglementation doit également s'adapter et prendre en compte les nouveaux défis du réchauffement climatique. Les entreprises ont tout intérêt à prendre le tournant de la transition bas carbone car à mesure que la prise en compte de l'impact carbone se démocratise les encouragements deviendront progressivement des obligations, handicapant les entreprises en retard dans le domaine. Cette transition est également une opportunité d'améliorer l'image du secteur aux yeux du grand public.

Bibliographie

1. L'Accord de Paris | CCNUCC [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://unfccc.int/fr/a-propos-des-ndcs/l-accord-de-paris>
2. notre-environnement. notre-environnement. 2024 [cité 29 avr 2024]. Qu'est-ce qu'un gaz à effet de serre ? Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/>
3. Klimaat | Climat [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Effet de serre. Disponible sur: <https://climat.be/changements-climatiques/causes/effet-de-serre>
4. Changement climatique et santé [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health>
5. Ademe PTC [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.territoires-climat.ademe.fr/ressource/42-14>
6. V5 CMS23_008 Sustainability Report (1).pdf [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: [https://www.cphi.com/content/dam/Informa/cphi/cphi-com-V5%20CMS23_008%20Sustainability%20Report%20\(1\).pdf](https://www.cphi.com/content/dam/Informa/cphi/cphi-com-V5%20CMS23_008%20Sustainability%20Report%20(1).pdf)
7. 2022_carbon_impact_of_biotech_and_pharma_report.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: http://www.mygreenlab.org/uploads/2/1/9/4/21945752/2022_carbon_impact_of_biotech_and_pharma_report.pdf
8. Nous devons lutter contre l'une des plus grandes menaces sanitaires au monde : les changements climatiques [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/commentaries/detail/we-must-fight-one-of-the-world-s-biggest-health-threats-climate-change>
9. Notre organisation [Internet]. Agence de la transition écologique. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ademe.fr/lagence/notre-organisation/>
10. ISO [Internet]. [cité 3 janv 2024]. ISO - Organisation internationale de normalisation. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/home.html>
11. Booth A, Jager A, Faulkner SD, Winchester CC, Shaw SE. Pharmaceutical Company Targets and Strategies to Address Climate Change: Content Analysis of Public Reports from 20 Pharmaceutical Companies. *Int J Environ Res Public Health*. 11 févr 2023;20(4):3206.
12. 211125-TSP-PTEF-Rapport-final-Sante.pdf.
13. Plan de décarbonation du Leem.pdf.

14. Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *Journal of Cleaner Production*. 20 mars 2019;214:185-94.
15. [etude-les-entreprises-pharmaceutiques-2020.pdf](#).
16. [Licensed_Conference17-Development-already-committed-to-sustainable-health-ROQUES_Benoit-BAZIN-AKTEHOM.pdf](#).
17. [2023-12-feuille-de-route-decarbonation-pharma.pdf](#) [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: https://www.conseil-national-industrie.gouv.fr/files_cni/files/csf/sante/2023-12-feuille-de-route-decarbonation-pharma.pdf
18. Larousse É. Définitions : efficacité - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/efficacit%C3%A9/27928>
19. Larousse É. Définitions : pression - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pression/63762>
20. [2023.08.21 ANSM Guide des bonnes pratiques de fabrication.pdf](#).
21. [NF_EN_ISO_14644-4.pdf](#).
22. [HVAC Webinar A3P - Axys-Network.pptx](#).
23. Aubert ASG, Neri R, Chancel O. Eau pour préparations injectables en vrac, Ses productions, ses coûts. Une étude de cas axée sur la qualité microbiologique.
24. 10 ways to make your compressor installation energy efficient guide.
25. Malacria M, Goddard JP, Ollivier C. Chimie et développement durable - Vers une chimie organique écoppatible. *Chimie verte* [Internet]. mai 2009 [cité 1 nov 2023]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/k1200>
26. Trost BM. The atom economy--a search for synthetic efficiency. *Science*. 6 déc 1991;254(5037):1471-7.
27. Larousse É. biocatalyse - LAROUSSE [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/biocatalyse/180769>
28. PubChem. 1,1-Difluoroethane [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6368>
29. LATIEULE S. GSK va investir 350 M d'euros dans la production de « Green Ventoline » à Evreux. *Chimie Industrielle*. déc 2023;152:34-5.
30. [Whitford - 2018 - Single-use and sustainability Continued studies u.pdf](#).

31. Whitford W. Single-use and sustainability: Continued studies using LCA tools. 2018;
32. Quality by Design [Internet]. AKTEHOM. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://aktehom.com/expertises/quality-by-design/>
33. Formation_QbD_AKTEHOM.pptx.
34. HUGUENIN L. Comment la sobriété du process peut aider les industries pharma à atteindre leurs objectifs de réduction d'empreinte carbone? janv 2024;(80):38-42.
35. Agence de la transition écologique [Internet]. [cité 19 nov 2023]. Qu'est-ce que l'ACV? – Ademe. Disponible sur: <https://expertises.ademe.fr/economie-circulaire/consommer-autrement/passer-a-l'action/dossier/lanalyse-cycle-vie/quest-lacv>
36. Franceinfo [Internet]. 2023 [cité 19 nov 2023]. ENQUÊTE. Pénurie de médicaments: comment en est-on arrivé là? Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/enquete-penurie-de-medicaments-comment-en-est-on-arrive-la_6079782.html
37. Cherian J, Sarkar S, Rahi M, Selvaraj S, Bhargava B. India's Road to Independence in Manufacturing Active Pharmaceutical Ingredients: Focus on Essential Medicines. *Economies*. 3 mai 2021;9.
38. Assemblée nationale ~ RELATIF À LA LUTTE CONTRE LE GASPILLAGE ET À L'ÉCONOMIE CIRCULAIRE (no 2454) - Amendement no 769 [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements_alt/2454/AN/769
39. LEEM - Rapport de synthèse _06062023 VF_0.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-07/LEEM%20-%20Rapport%20de%20synthe%CC%80se%20_06062023%20VF_0.pdf



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE 21/08/2024

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

PISTES DE REDUCTIONS DES EMISSIONS DE GAZ A EFFET DE SERRE DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Résumé

L'industrie pharmaceutique est une industrie à forte émissions de gaz à effet de serre (GES) bien qu'il y ait une forte disparité d'émissions inter-entreprises. Des mesures de réduction de ces émissions ont déjà été prises notamment par les plus grands groupes. Cependant, les mesures en question adressent les émissions des scopes 1 et 2 sans diminuer les émissions du scope 3 qui sont les plus importantes. Cette thèse présente des solutions « opérationnelles » applicables rapidement afin de réduire les émissions 1 et 2 ainsi que des propositions de solutions « politiques » afin de réduire les émissions du scope 3 à moyen et long terme. Afin qu'une transition vers une industrie moins polluante soit possible, tous les acteurs de la chaîne de vie du médicament doivent s'impliquer, y compris les instances réglementaires.

TITLE

WAYS OF REDUCING GREENHOUSE GAS EMISSIONS IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Summary

The pharmaceutical industry is an industry with high greenhouse gas (GHG) emissions, although there is a wide disparity in emissions between companies. Measures to reduce these emissions have already been taken, particularly by the largest company. However, the measures in question address emissions from scopes 1 and 2 without reducing emissions from scope 3, which are the most significant. This thesis presents "operational" solutions that can be applied quickly to reduce Scope 1 and 2 emissions, as well as proposals for "political" solutions to reduce Scope 3 emissions in the medium and long term. If a transition to a less polluting industry is to be possible, all stakeholders in the drug life chain must become involved, including the regulatory authorities.

Mots-clés

Industrie pharmaceutique, gaz à effet de serre, environnement, carbone, efficacité, procédés pharmaceutiques