

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2023**

**THESE 2023/TOU3/2095**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

FAVARO Lola

**L'INDUSTRIE 4.0 ET SON IMPACT SUR LE DOSSIER DE LOT**

27 octobre 2023

Directeur de thèse : CAZALBOU Sophie

**JURY**

Président : ARELLANO, Cécile  
1er assesseur : CAZALBOU, Sophie  
2ème assesseur : HAY, Adrien  
3ème assesseur : EL KASSIR, Ismaïl

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

|               |                           |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A.  | Biologie Cellulaire       |
| M. BENOIST H. | Immunologie               |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique         |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P.   | Biologie Cellulaire       |
| M. SALLES B.  | Toxicologie               |

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

|                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| Mme AYYOUB M.                         | Immunologie        |
| M. CESTAC P.                          | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E.                        | Pharmacologie      |
| Mme DE MAS MANSAT V.                  | Hématologie        |
| M. FAVRE G.                           | Biochimie          |
| Mme GANDIA P.                         | Pharmacologie      |
| M. PARINI A.                          | Physiologie        |
| M. PASQUIER C.                        | Bactériologie -    |
| Mme ROUSSIN A.                        | Virologie          |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacologie      |
| M. VALENTIN A.                        | Pharmacie Clinique |
|                                       | Parasitologie      |

**Universitaires**

|                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GENISSON V.      | Chimie thérapeutique     |
| Mme BOUTET E.                  | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COSTE A.                   | Parasitologie            |
| Mme COUDERC B.                 | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Doyen-directeur) | Physiologie              |
| Mme DERA EVE C.                | Chimie Thérapeutique     |
| M. FABRE N.                    | Pharmacognosie           |
| Mme GIROD-FULLANA S.           | Pharmacie Galénique      |
| M. GUIARD B.                   | Pharmacologie            |
| M. LETISSE F.                  | Chimie pharmaceutique    |
| Mme MULLER-STAU MONT C.        | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K.        | Chimie analytique        |
| M. SEGUI B.                    | Biologie Cellulaire      |
| Mme SIXOU S.                   | Biochimie                |
| M. SOUCHARD J-P.               | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.                | Droit Pharmaceutique     |
| Mme WHITE-KONING M.            | Mathématiques            |

## Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires |                      | Universitaires              |                           |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. DELCOURT N.           | Biochimie            | Mme ARELLANO C. (*)         | Chimie Thérapeutique      |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique | Mme AUTHIER H.              | Parasitologie             |
| Mme KELLER L.            | Biochimie            | M. BERGE M. (*)             | Bactériologie - Virologie |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   | Mme BON C. (*)              | Biophysique               |
| Mme ROUCH L.             | Pharmacie Clinique   | M. BOUAJILA J. (*)          | Chimie Analytique         |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C    | Pharmacie Clinique   | M. BROUILLET F.             | Pharmacie Galénique       |
| Mme SALABERT A.S.        | Biophysique          | Mme CABOU C.                | Physiologie               |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie            | Mme CAZALBOU S. (*)         | Pharmacie Galénique       |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        | Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)    | Bactériologie - Virologie |
|                          |                      | Mme COLACIOS C. (*)         | Immunologie               |
|                          |                      | Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)   | Physiologie               |
|                          |                      | Mme EL GARAH F.             | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme EL HAGE S.              | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme FALLONE F.              | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme FERNANDEZ-VIDAL A.      | Toxicologie               |
|                          |                      | Mme GADEA A.                | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme HALOVA-LAJOIE B.        | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | Mme JOUANJUS E.             | Pharmacologie             |
|                          |                      | Mme LAJOIE-MAZENC I.        | Biochimie                 |
|                          |                      | Mme LEFEVRE L.              | Physiologie               |
|                          |                      | Mme LE LAMER A-C. (*)       | Pharmacognosie            |
|                          |                      | M. LE NAOUR A.              | Toxicologie               |
|                          |                      | M. LEMARIE A.               | Biochimie                 |
|                          |                      | M. MARTI G.                 | Pharmacognosie            |
|                          |                      | Mme MONFERRAN S             | Biochimie                 |
|                          |                      | M. PILLOUX L.               | Microbiologie             |
|                          |                      | M. SAINTE-MARIE Y.          | Physiologie               |
|                          |                      | M. STIGLIANI J-L.           | Chimie Pharmaceutique     |
|                          |                      | M. SUDOR J. (*)             | Chimie Analytique         |
|                          |                      | Mme TERRISSE A-D.           | Hématologie               |
|                          |                      | Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique       |
|                          |                      | Mme VANSTEELANDT M.         | Pharmacognosie            |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires |                      | Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER) |                      |
|-------------------------------------|----------------------|--|----------------------|
| M. AL SAATI A                       | Biochimie            | Mme HAMZA Eya  | Biochimie            |
| Mme BAKLOUTI S.                     | Pharmacologie        | Mme MALLI Sophia   | Pharmacie Galénique  |
| Mme CLARAZ P.                       | Pharmacie Clinique   | M. TABTI Redouane  | Chimie Thérapeutique |
| Mme CHAGNEAU C.                     | Microbiologie        |  |                      |
| Mme DINTILHAC A.                    | Droit Pharmaceutique |  |                      |
| M. LE LOUEDEC F.                    | Pharmacologie        |  |                      |
| Mme RIGOLOT L.                      | Biologie Cellulaire, |  |                      |
| Mme STRUMIA M.                      | Immunologie          |  |                      |
|                                     | Pharmacie Clinique   |  |                      |

# SERMENT DE GALIEN

---

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

---



## Remerciements

*Aux membres de mon jury,*

**A Mme ARELLANO Cécile**, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A Mme CAZALBOU Sophie**, je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la rédaction de cette thèse, ainsi que pour votre soutien et vos précieux conseils tout au long de cette rédaction.

**Au Docteur HAY Adrien**, je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci aussi pour ton encadrement lors de la fin de mes études, pour ta gentillesse et tes conseils experts.

**Au Docteur EL KASSIR Ismaïl**, je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury, mais aussi pour l'intérêt que tu portes à ce travail, pour le soutien et la bienveillance que tu as pu me montrer depuis mon intégration au sein de tes équipes.

*Je remercie tout particulièrement :*

**Mes parents et mon frère**, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir toujours encouragée et soutenue dans mes choix. Merci pour votre patience et votre compréhension, qui entre la PACES et les moments stressants tout au long de mes études, ont été mises à rude épreuve. Merci pour votre soutien indéfectible et votre amour, si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Je vous aime fort.

**Ma famille, mon pilier**, je remercie chacun d'entre vous pour m'avoir soutenue et conseillée tant dans ma vie professionnelle que personnelle. Je suis fière de faire partie de cette grande famille unie et soudée.

**Ma mamie chérie**, merci pour tout, merci d'être la mamie conseillère, la mamie soutien et aussi la mamie coach de vie et pour les études : depuis l'apprentissage des poésies à la rédaction de ma thèse. Je ne saurai te dire à quel point je suis fière qu'aujourd'hui encore tu aies cette place si spéciale dans mon cœur. Je t'aime.

**Antoine**, un grand merci pour ton amour et ton soutien sans faille. Je te remercie pour ce pari que nous avons fait ensemble qui m'aura, par fierté, permis de terminer cette thèse dans les temps. Tu fais maintenant parti de ma famille, je t'aime.

**Mes copines du trio infernal Laeti et Maïlys**, une amitié si précieuse à mes yeux, merci pour vos conseils et votre soutien. Merci d'être présentes dans ma vie. Merci pour nos éternels débats et tous les souvenirs ensemble, les passés et les futurs que nous allons continuer à créer tout au long de notre vie.

**Pharmamour**, le noyau, merci pour tous ces moments ensemble : des grands moments de fête, de joie mais quand même aussi de révisions et de stress. Petite dédicace à la meilleure série, la série F ! Grâce à vous, ces années d'études auront été mémorables, j'ai hâte de voir ce que l'avenir réserve à chacun d'entre nous.

**Mes copines du lycée**, merci pour cette amitié qui dure depuis tant d'années, au-delà de 7 ans c'est pour la vie alors on y est. Merci d'être vous et merci d'avoir toujours été là. J'ai hâte de voir l'évolution de chacune dans les années à venir.

**Vous, mes copines de fac mais pas de promo**, je suis heureuse de vous avoir rencontrées. Merci pour ces beaux moments partagés ensemble et pour tous les autres à venir car je suis sûre qu'il y en aura encore beaucoup.

**Mes GI, Théophile, Yanis, Clément et Mathilde.** Je vous remercie pour tous les souvenirs que l'on a pu créer ensemble. Notre presque coloc à Tempo n'aura pas eu raison de notre amitié malgré les heures passées à travailler jusqu'au bout de la nuit. J'ai hâte de continuer à suivre vos aventures de vie.

**Les copains du national,** merci pour toutes ces belles rencontres. Pas merci pour tous les kilomètres parcourus pour se retrouver mais un immense merci pour ces soirées mémorables et ces longs débats concernant l'avenir de notre profession.

**Ma promo de pharmaciens-ingénieurs des Mines d'Albi,** j'ai été ravie de faire partie de cette aventure avec vous, malgré une période marquée entre le présentiel et le distanciel pendant lequel je me suis échappée d'Albi, ce qui m'aura valu le petit surnom de « Lopalà ».

**Aux bureaux des associations dont j'ai pu faire partie l'AEPT, la T-ROSE,** vous m'avez permis de m'épanouir pleinement durant toutes ces années d'études, nous avons partagé d'intenses moments d'investissements pour ces associations mais aussi de belles réussites et des souvenirs mémorables, merci.

Tous ceux que je n'ai pas cités, merci d'avoir été là et d'avoir croisé mon chemin.

## Table des matières

|  |    |
|--|----|
| Abréviations .....   | 11 |
| Liste des figures.....   | 13 |
| Introduction.....  | 14 |
| PARTIE 1 : Généralités .....                                       | 15 |
| I.    Le médicament.....   | 15 |
| 1.    Définition du médicament.....                                | 15 |
| 2.    Les acteurs du médicament.....                               | 16 |
| 3.    Aspect réglementaire du médicament : obtention de l'AMM..... | 19 |
| 4.    Développement du médicament.....                             | 20 |
| II.   L'industrie pharmaceutique .....                             | 22 |
| 1.    L'industrialisation et modèle économique.....                | 22 |
| 2.    Organisation d'un laboratoire pharmaceutique .....           | 23 |
| 3.    Le secteur production dans l'industrie pharmaceutique .....  | 24 |
| III.  La qualité appliquée au médicament .....                     | 26 |
| 1.    La normalisation de la qualité au travers du SMQ .....       | 26 |
| 2.    Les référentiels utilisés en qualité .....                   | 29 |
| PARTIE 2 : Industrie 4.0 et les outils du Lean Manufacturing ..... | 37 |
| I.    L'industrie 4.0.....   | 37 |
| 1.    Définition .....   | 37 |
| 2.    Apports de l'industrie 4.0 liés à la digitalisation .....    | 38 |
| 3.    Défis .....  | 45 |
| II.   Le Lean Manufacturing.....                                   | 47 |
| 1.    Principes et concepts clés du Lean Manufacturing.....        | 47 |
| 2.    La philosophie du Lean .....                                 | 56 |
| 3.    Le Lean six sigma .....                                      | 57 |

|  |    |
|--|----|
| 4. Les outils et indicateurs du Lean Manufacturing .....                           | 59 |
| Partie III : Le dossier de lot .....   | 65 |
| I. La traçabilité dans l'industrie pharmaceutique .....                            | 65 |
| 1. Définition .....  | 65 |
| 2. La sérialisation .....  | 65 |
| 3. Notion de lot.....  | 66 |
| II. Le dossier de lot et son évolution .....                                       | 66 |
| 1. Le dossier de lot.....  | 66 |
| 2. Le dossier de lot électronique .....  | 70 |
| 3. Solutions existantes pour utiliser un dossier de fabrication électronique ..... | 76 |
| CONCLUSION .....   | 81 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 82 |

## Abréviations

ALCOA+ : principe d'intégrité des données : Attribuables, Lisibles, Contemporaines, Originales, Fiables et Complètes

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

cGMP's : current Good Manufacturing Practice

CPP : Comité de Protection des Personnes

CTD : Common Technical Document

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé

DMAIC ou DMAICS : Définir, Mesurer, Analyser, Innover, Contrôler, Standardiser

EBR : Electronic Batch Record en anglais, Dossier de lot électronique en français

EMA : European Medicines Agency

ERP : Enterprise Resource Planning, en français : progiciel de gestion intégrée

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IA : Intelligence Artificielle

ICH : International Conference of Harmonization

IoT : Internet des Objets

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

JIT : Just-In-Time

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

PAF : Prevention, Appraisal and Failure

PDCA : Plan, Do, Check, Act

PQM : Principe du Management de la Qualité

QbD : Quality by Design

QOQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

R&D : Recherche & Développement

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMED : Single Minute Exchange of Die

SMQ ou QMS : Système de Management de la Qualité ou Quality Management System

SMR : Service Médical Rendu

TPS : Toyota Product System

TT : Takt Time

UNCAM : Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

USP : United States Pharmacopoeia

VSM : Value Stream Mapping

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 Les grands domaines d'activité d'une industrie pharmaceutique ..... | 23 |
| Figure 2 Organigramme type d'un laboratoire pharmaceutique .....             | 24 |
| Figure 3 Les opérations de la production pharmaceutique .....                | 25 |
| Figure 4 Schématisation du processus de fabrication d'un médicament .....    | 25 |
| Figure 5 Coût de la qualité d'après le modèle PAF .....                      | 40 |
| Figure 6 La maison du Lean .....   | 48 |
| Figure 7 Les sept Mudas.....   | 50 |
| Figure 8 Schéma du fonctionnement du logiciel Ciidoc® .....                  | 78 |

## Introduction

L'industrie pharmaceutique est en constante évolution, cherchant toujours à améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses produits tout en respectant les normes strictes de réglementation. Avec la quatrième révolution industrielle, il est devenu possible d'intégrer le numérique dans les processus de fabrication. Les avancées technologiques ouvrent de nouvelles perspectives pour augmenter les rendements, renforcer la sécurité de la fabrication, améliorer la qualité, accroître la flexibilité et l'agilité, tout en réduisant les déchets. Dans une ère de compétitivité croissante, les industriels du médicament souhaitent s'en servir afin d'amorcer une transformation digitale qui aura des conséquences positives sur leur productivité, la maîtrise de leur processus et la qualité de leurs produits.

La fabrication est une étape importante et très encadrée du cycle de vie du médicament. Un produit de santé se doit de répondre à des exigences qualité importantes dans le but de garantir une efficacité et une sécurité suffisante pour le patient. Lors de la fabrication du médicament, la qualité est donc primordiale. Afin de s'en assurer, un outil de traçabilité est mis en place : le dossier de lot. Cet outil très important dans l'industrie pharmaceutique a longtemps perduré au format papier. Cependant, ce format présente de nombreuses contraintes pouvant ralentir la libération des lots. Les entreprises ayant ou désirant amorcer une transition vers le digital souhaitent aussi pallier les problématiques liées au format papier en dématérialisant le dossier de lot.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est de comprendre l'apport de la quatrième révolution industrielle sur la production des médicaments et notamment sur le dossier de lot de fabrication.

Afin de répondre à cet objectif, le médicament dans sa globalité est présenté dans une première partie. La seconde partie permettra de présenter l'industrie 4.0 et le développement des outils du Lean Manufacturing. Enfin le dossier de lot sera mis en lumière et les grands principes permettant de le dématérialiser seront présentés.

## PARTIE 1 : Généralités

### I. Le médicament

#### 1. Définition du médicament

Le médicament est défini par le code de la Santé publique (article L.5111-1) comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (1)

Cette définition est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Elle est essentielle car elle détermine de nombreuses règles s'appliquant au médicament en Europe dont l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques. Le médicament obéit à une réglementation contraignante. Il s'inscrit dans un circuit très encadré et surveillé à la fois lors de sa fabrication et lors de sa mise à disposition des professionnels et des patients.

Le médicament est composé d'un principe actif et d'excipients. Le principe actif est défini comme « la substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme » alors que les excipients sont des « substances d'origines chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif ». (1)

Les médicaments sont divisés en plusieurs catégories selon leur mode de fabrication : On appelle **spécialités pharmaceutiques**, les médicaments fabriqués en grande quantité et exploités par des entreprises pharmaceutiques. Ces spécialités pharmaceutiques doivent obtenir une AMM afin de pouvoir être délivrées aux patients. Chacune d'elle possède un nom de marque et une dénomination commune internationale (DCI) propre à chaque substance

active. La DCI est proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) afin de fournir un nom unique et une reconnaissance universelle pour chaque médicament.

Les **préparations magistrales**, hospitalières ou officinales sont des médicaments préparés pour les besoins spécifiques d'un ou plusieurs patients. On les distingue par leur lieu de préparation. En effet, les préparations magistrales et officinales sont réalisées par une pharmacie d'officine alors que les préparations magistrales et hospitalières sont réalisées par une pharmacie à usage intérieur.

Ces préparations et spécialités pharmaceutiques peuvent prendre diverses formes pharmaceutiques suivant leur principal usage. On peut alors les retrouver sous forme solide (comprimés, gélules...), sous forme semi-solide (pommades, crèmes, pâtes...) ou encore sous forme liquide (injectables, solutions buvables...).

Chaque médicament, quelle que soit sa catégorie et sa forme pharmaceutique, est accompagné d'une notice d'utilisation et d'un étiquetage spécifique afin qu'il soit administré dans les conditions les plus optimales possibles.

## 2. Les acteurs du médicament

Le médicament est un produit très réglementé de sa fabrication à sa commercialisation. Chaque étape de la vie du médicament est soumise à des contrôles et des autorisations qui émanent des autorités compétentes. Ces autorités sont différentes selon leur périmètre d'action. En France, la principale autorité compétente est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) alors qu'en Europe, c'est l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

La prise en charge des médicaments diffère selon le pays dans lequel ils sont commercialisés ; cela va dépendre du système social et de la politique en matière de santé du pays. En France, de nombreux acteurs comme la Haute Autorité de Santé (HAS), le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) ou encore l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) interviennent afin d'évaluer les bénéfices du médicament pour le patient et décider ainsi s'il sera remboursé ou non.

**L'EMA :**

Créée en 1995, l'EMA est une autorité compétente de santé en charge de l'évaluation du médicament sur le territoire européen. Suite au retrait du Royaume-Uni de l'Union Européenne, l'agence déménage de Londres à Amsterdam en 2019. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale à travers l'évaluation et le contrôle des médicaments. Grâce à la commission européenne, l'EMA gère les demandes d'AMM faites selon une procédure centralisée permettant alors la commercialisation du médicament sur l'ensemble du territoire européen.(2)

**L'ANSM :**

L'ANSM est l'équivalent de l'EMA à l'échelle nationale. Elle est créée en 2011 par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. L'ANSM est un acteur majeur de la santé publique nationale et est au service des patients. Elle est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et agit au nom de l'Etat afin que les produits de santé disponibles en France soient « sûrs, efficaces, innovants, accessibles et bien utilisés ». Elle assure la sécurité du médicament tout au long de son cycle de vie guidée par une stratégie se déclinant en quatre axes : ouverture, prévention et gestion des risques, accès à l'innovation et enfin amélioration des services rendus et efficience interne. (3) (4)

**Le Ministère de la Santé et de la Prévention :**

Ce ministère prépare et met en œuvre la politique du gouvernement dans les domaines de la santé publique et de l'organisation du système de santé. C'est une autorité compétente chargée de rassembler toutes les données nécessaires à la prise de décision finale sur l'inscription ou non d'un médicament sur la liste des médicaments remboursés. (5)

**La HAS :**

La HAS est une autorité indépendante à caractère scientifique créée en 2004 par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie en vue de renforcer la qualité des soins. Elle a pour mission globale de participer à la régulation du système de santé par l'amélioration de la

qualité en santé et de veiller à la sécurité des patients. Pour cela, elle travaille avec les pouvoirs publics dont elle éclaire les décisions ainsi qu'avec les professionnels de santé pour lesquels elle émet des recommandations en vue d'optimiser leurs pratiques et organisations.

La HAS évalue les technologies de santé d'un point de vue clinique et médico-économique. Selon l'évaluation du service médical rendu (SMR) faite par la HAS, les pouvoirs publics vont statuer sur la prise en charge et la négociation des prix des médicaments, des dispositifs médicaux, des actes professionnels ou encore des prestations et technologies de santé. (6) (7)

#### **La Commission de la Transparence de la HAS :**

La Commission de la Transparence de la HAS est une instance scientifique composée d'une équipe de professionnels de santé pluridisciplinaire. Elle a pour rôle d'évaluer les médicaments ayant préalablement obtenu une AMM en vue de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Pour cela, elle va se baser sur le SMR ainsi que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'amener en comparaison aux traitements disponibles. (8)

#### **Le CEPS :**

Créé en 2005, le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe du ministre chargé de la Santé, de la Sécurité sociale et du ministre de l'Économie. Le CEPS a pour principale mission de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Cet organisme contribue donc à la définition de la politique économique des produits de santé. (9)

#### **L'UNCAM :**

L'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie est une instance créée en août 2004 par la loi de réforme de l'Assurance Maladie en même temps que la HAS. Elle conduit la politique conventionnelle de l'Assurance Maladie, définit le champ des prestations admises au remboursement et fixe le taux de prise en charge des soins. Elle classe les médicaments selon l'avis de la HAS sur le service médical rendu et fixe les taux de remboursement selon les conditions et limites fixées par l'Etat. (10)

### **Les industriels du médicament :**

L'industrie du médicament joue un rôle majeur dans le développement du médicament. En effet, les industriels du médicament sont impliqués dès la recherche d'un nouveau médicament jusqu'à sa fabrication ainsi que sa commercialisation car ils ont la responsabilité du dossier d'AMM.

### **Les professionnels de santé :**

Les professionnels de santé sont au cœur du système de santé puisqu'ils ont la responsabilité de prescription et de dispensation du médicament.

## 3. Aspect réglementaire du médicament : obtention de l'AMM

Les entreprises pharmaceutiques ayant développé un médicament vont demander une AMM afin de le commercialiser dans un territoire déterminé. L'obtention d'une AMM est une condition nécessaire à la commercialisation du médicament. Cette demande est standardisée grâce au Common Technical Document (CTD) qui regroupe notamment les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité. Les informations sur la qualité regroupent les données sur l'origine et le mode d'obtention des matières premières entrant dans la composition du médicament, le procédé de fabrication et l'évaluation de la stabilité dans le temps des matières premières. Elles comprennent également les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité optimale et constante du médicament ainsi que la description des méthodes de contrôle permettant de les évaluer. Les informations sur l'efficacité et la sécurité reprises dans l'AMM sont les résultats des études et expériences conduites lors des phases d'essais précliniques et cliniques, selon des normes internationales et standardisées.

Le dossier de demande d'AMM est un dossier très complet constitué de plusieurs documents dont notamment :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui est un document précisant la DCI du médicament, la forme pharmaceutique, la composition, les indications thérapeutiques vérifiées, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications...

- La notice d'utilisation destinée aux patients regroupant les informations nécessaires pour l'utilisation du médicament dans les conditions optimales.
- L'étiquetage qui permet d'avoir toutes les informations nécessaires à l'identification du médicament sans aucune ambiguïté. Il comprend notamment le nom du médicament, du principe actif, sa forme pharmaceutique, son dosage mais également d'autres informations relatives à son utilisation, les conditions de conservation, la date de péremption... (11)

Après commercialisation, les médicaments sont régulièrement soumis à une réévaluation de la balance bénéfique/risque en prenant en compte les nouvelles données d'efficacité, de tolérance ainsi que les nouvelles thérapeutiques mises sur le marché. La balance bénéfique/risque doit toujours rester positive pour que le médicament reste sur le marché sinon des mesures doivent être mises en place afin de garantir la sécurité du patient comme une modification de l'AMM, une suspension ou encore un retrait. (12)

Il existe deux autres types d'autorisation de mise sur le marché entrées en vigueur au 1<sup>er</sup> juillet 2021 qui cependant sont temporaires :

- « L'accès précoce » destiné aux médicaments susceptibles d'être innovant répondant à un besoin thérapeutique non couvert et pour lequel le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai de 2 ans. Ces médicaments sont fortement présumés pour une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante.
- « L'accès compassionnel » visant tous les médicaments dits non innovants répondant à un besoin thérapeutique non couvert. (13)

#### 4. Développement du médicament

Généralement, une dizaine voire une quinzaine d'années sont nécessaires entre la validation d'une potentielle nouvelle molécule et sa commercialisation en tant que médicament.

Lorsqu'une cible thérapeutique est identifiée, des milliers de molécules présentant potentiellement un intérêt thérapeutique sont sélectionnées afin d'être testées. Durant cette phase dite « préclinique » certaines molécules sont retenues afin d'être testées en laboratoire pour évaluer leurs effets et leurs toxicités. Ces tests sont effectués sur des animaux ou des cultures cellulaires. Viennent ensuite les phases d'essais cliniques impliquant alors des essais sur l'homme.

Les essais cliniques sont strictement encadrés par la loi et sont réalisés après obtention d'une autorisation de l'ANSM et d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). Ici, l'ANSM est chargée de contrôler la sécurité d'emploi du médicament et le CPP vérifie l'aspect éthique de l'essai clinique notamment les consentements éclairés et la qualité de l'information donnée aux volontaires.

Les essais cliniques se déroulent en quatre phases successives :

**Phase I :** Cette phase se déroule sur un nombre restreint de volontaires sains. Elle consiste à administrer la molécule aux volontaires sains afin de connaître leurs réactions et donc pouvoir caractériser le profil cinétique de la molécule ainsi que sa toxicité.

**Phase II :** Cette phase se déroule sur un nombre restreint de volontaires malades. Les doses administrées sont variables mais elles doivent toutes être inférieures à la dose maximale tolérée chez la personne saine, dose déterminée lors de la phase I de l'essai clinique. Cette variabilité de dose va permettre de déterminer la dose minimale efficace ainsi que d'observer les effets secondaires nocifs.

**Phase III :** Cette phase dure plusieurs années et comprend un grand nombre de patients sélectionnés selon des critères précis. Cette phase comparative consiste à confronter l'efficacité du nouveau médicament avec celle du traitement de référence ou s'il n'en existe pas à un placebo. Cela va permettre de caractériser l'efficacité et le bénéfice thérapeutique du médicament testé comme nouveau traitement standard pour la maladie en question. Ces essais vont aussi permettre d'identifier les potentiels risques du nouveau médicament. Cette phase est longue puisque vont aussi se dérouler des essais relatifs au développement industriel, au mode d'administration et de conditionnement de ce futur médicament.

**Phase IV :** Ce sont des essais cliniques qui se déroulent après la commercialisation du médicament, en post-AMM. Cette phase est aussi appelée phase de pharmacovigilance puisqu'elle va permettre d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation ainsi que d'évaluer sa tolérance à grande échelle et sur le long terme. (14)

Une fois les essais cliniques menés, une demande d'AMM est faite auprès des autorités compétentes. Lorsque celle-ci est obtenue, la commercialisation du médicament peut commencer. Il suit un circuit de fabrication, distribution et de dispensation très strict et encadré.

## II. L'industrie pharmaceutique

Le secteur de l'industrie pharmaceutique regroupe des activités de recherche, fabrication et commercialisation de médicaments, destinés à la médecine humaine ou animale. C'est un secteur économique majeur au niveau mondial qui regroupe les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

### 1. L'industrialisation et modèle économique

L'amplification des besoins en santé, étroitement liée au développement économique qu'a connu le monde occidental vers la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, a permis à l'industrie du médicament un énorme progrès et d'accroître son activité en se basant sur un modèle économique fondé sur les quatre phases dites classiques ; à savoir : développement, industrialisation, enregistrement et commercialisation. Créer et découvrir de nouvelles molécules est donc un enjeu clé de ce modèle économique dit traditionnel. Les laboratoires pharmaceutiques avaient jusque-là des activités essentiellement fondées sur la conception de médicaments pour répondre à un mécanisme chimique et biologique, et sur la fabrication via un processus industriel en vue de leur commercialisation.

Aujourd'hui, ce concept traditionnel a été remis en cause notamment par le changement de l'environnement dans lequel s'inscrivent les activités des industries du médicament. L'émergence du concept multi-parties prenantes permet de proposer des solutions intégrées ; c'est-à-dire proposer un médicament associé à des services. Ainsi, les industriels peuvent

répondre à des besoins plus complexes et en plus grandes quantités tout en satisfaisant l'ensemble des parties prenantes : patients, centres payeurs, autorités de santé. Ce concept de solution intégrée touche essentiellement les pays développés.

Le coût de la recherche et du développement a doublé au cours des 10 dernières années. La phase d'exploitation commerciale dure entre dix et quinze ans, qui malgré un brevet de 20 à 25 ans peine à rendre le développement de molécule attrayant pour les industriels. L'arrivée de nombreuses start-up impliquées dans la recherche et le développement de nouvelles thérapeutiques a dynamisé la recherche, tout comme le développement des biotechnologies devenues incontournables dans la recherche de nouvelles molécules. Un des enjeux repose sur l'amortissement des dépenses de recherche en constante augmentation sur des médicaments pointus avec une concurrence intense qui s'engage dès la fin du brevet. (15)

## 2. Organisation d'un laboratoire pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique regroupe les entreprises et laboratoires fabriquant des médicaments.

Dans l'industrie pharmaceutique, les activités peuvent se regrouper en trois grands domaines : la recherche & le développement, la production & la logistique et les ventes & le marketing. (Figure n°1) (16)

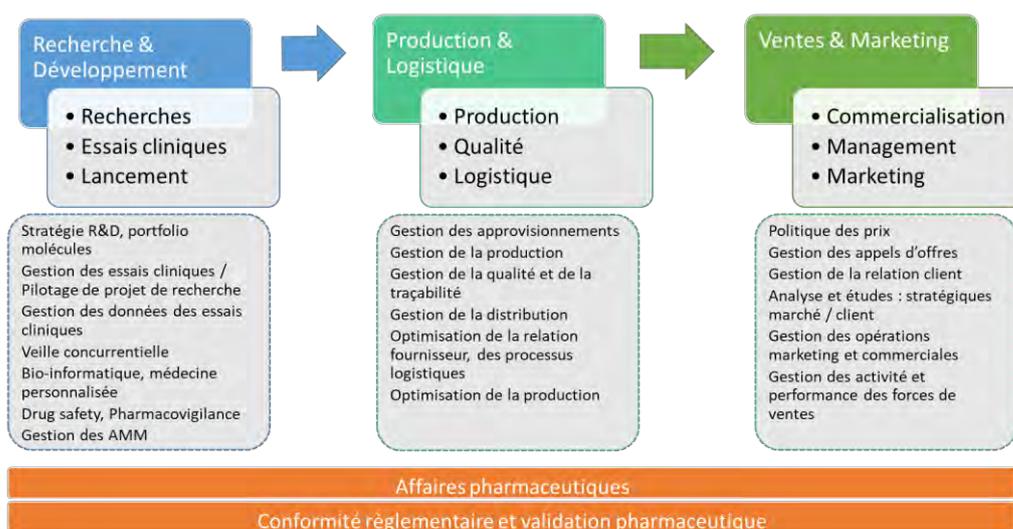


FIGURE 1 LES GRANDS DOMAINES D'ACTIVITE D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

L'organigramme ci-dessous reprend de manière générale l'organisation type d'un laboratoire pharmaceutique en présentant plus précisément les postes clés pour les opérations techniques. Il permet de visualiser et comprendre plus facilement l'organisation d'une usine de production de spécialités pharmaceutiques. (Figure n°2)

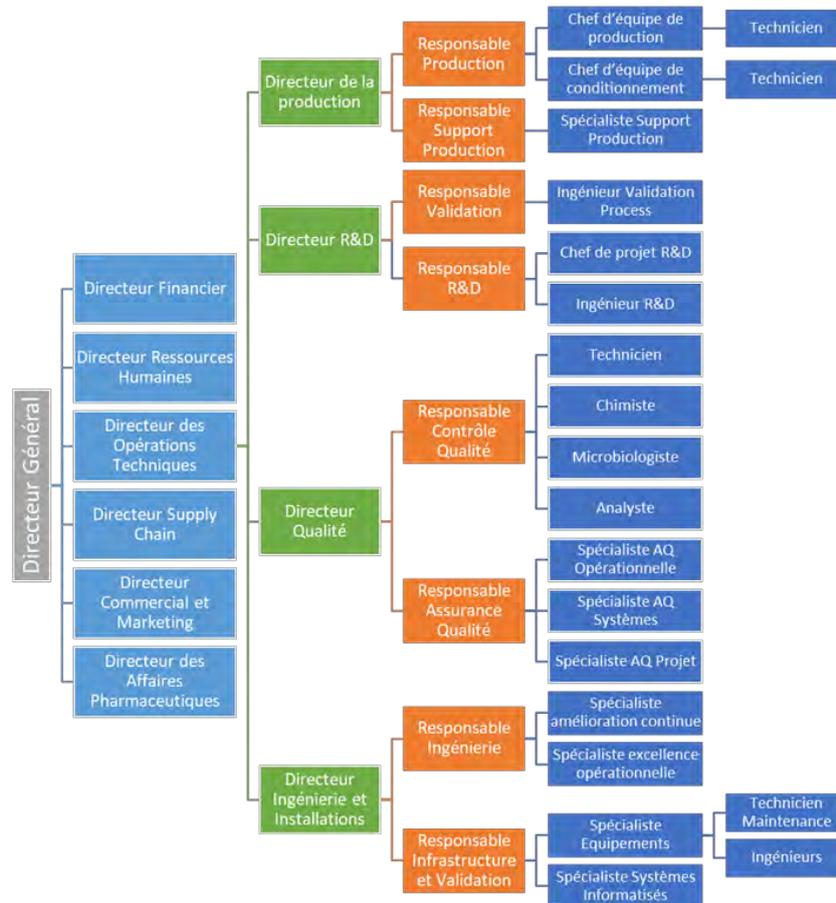


FIGURE 2 ORGANIGRAMME TYPE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

### 3. Le secteur production dans l'industrie pharmaceutique

Nous allons nous focaliser sur le secteur de la production pharmaceutique.

La production regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produit fini. Elle doit être conforme à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes afin de garantir le respect des règles d'hygiène, d'environnement et de sécurité.

Le schéma ci-dessous explicite les différentes opérations comprises dans le domaine de la production au sein d'une industrie pharmaceutique. (Figure n°3)



FIGURE 3 LES OPERATIONS DE LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Tout établissement qui fabrique et commercialise des médicaments ou produits pharmaceutiques doit se soumettre aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Les BPF sont un ensemble de processus, de procédures et de documents qui établit les principales lignes directrices permettant de garantir une fabrication et un contrôle des produits conformes aux règles qualité en vigueur. Cela concerne les locaux, le matériel de fabrication, les équipements ainsi que les conditions de fabrication à tous les stades. (17)

Le processus de fabrication d'un médicament suit un cycle industriel clairement défini. Une fois la formule du médicament déterminée et l'AMM obtenue, on procède à sa fabrication. La fabrication d'un médicament regroupe plusieurs étapes reprises dans le schéma ci-dessous. Ces étapes de fabrication peuvent différer selon la forme pharmaceutique du médicament. (Figure n°4)

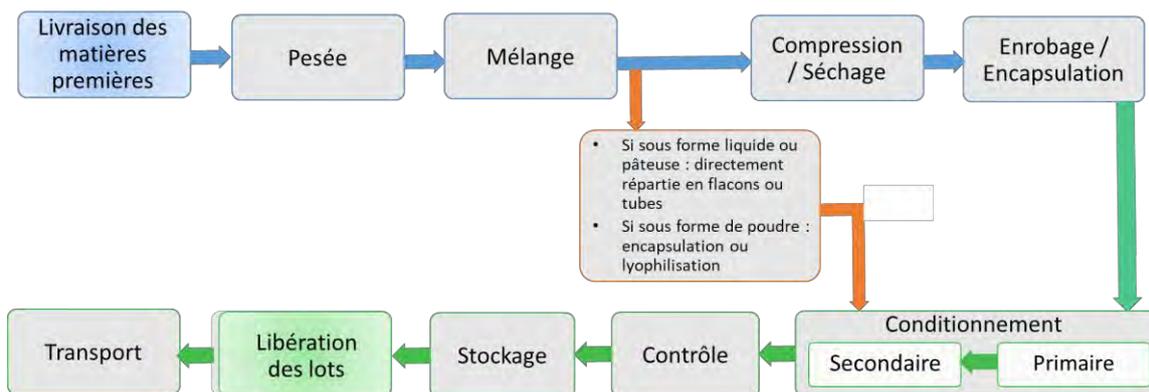


FIGURE 4 SCHEMATISATION DU PROCESSUS DE FABRICATION D'UN MEDICAMENT

Tout au long de ce processus de fabrication, le médicament est soumis à de nombreux contrôles qualité très rigoureux avant sa distribution sur le marché.

### III. La qualité appliquée au médicament

#### 1. La normalisation de la qualité au travers du SMQ

##### a. Le système de management de la qualité

Le Système de Management de la Qualité (SMQ) peut être défini comme l'ensemble des actions mises en place par une entreprise souhaitant avoir une démarche qualité ou d'amélioration continue dans le but d'augmenter la qualité de sa production et de son organisation. Le management de la qualité est devenu une priorité pour les entreprises et se retrouve à tous les niveaux.

Les normes ISO proposent des principes de management de la qualité dans le but de guider les entreprises tout en prenant en compte les besoins de chacune des parties prenantes. Les sept principes appliqués par la majorité des entreprises sont :

##### - Principe du Management de la Qualité (PMQ) 1 : **L'orientation client**

L'existence d'une entreprise ne peut se faire qu'à travers ses clients. En effet, être orienté client n'est plus une obligation mais une nécessité pour la pérennité de l'entreprise. Cette dernière se doit de répondre aux besoins de ses clients dans un délai donné et doit s'efforcer d'aller au-delà de leurs attentes. Ce principe intègre aussi la notion d'écoute du marché et de veille permanente. Comprendre les besoins présents et futurs des parties intéressées contribue aux performances durables de l'organisme.

##### - PMQ 2 : **Le leadership de la direction**

Les membres de la direction doivent être impliqués auprès des salariés et sur le terrain. En effet, par cette implication, la direction va créer une certaine proximité avec les personnes responsables de la création de la valeur ajoutée dans l'entreprise. De plus, ils doivent avoir un comportement irréprochable et exemplaire vis-à-vis de toutes les parties prenantes. Ce principe se veut également pour une direction engagée, favorable et moteur dans l'amélioration continue du système qualité.

- **PMQ 3 : L'implication du personnel**

L'implication et la motivation des collaborateurs doivent être suivies de près. En effet, ils représentent la partie la plus importante de l'entreprise car ce sont eux qui produisent la valeur ajoutée. Le principe d'implication du personnel rejoint celui du leadership de la direction qui doit avoir une position claire afin de guider le personnel vers les objectifs définis. Cette définition des objectifs est importante car elle permet à chacun d'être responsable, de mesurer son impact et sa valeur ajoutée sur le succès de l'entreprise. La reconnaissance est aussi une partie prenante de l'implication.

- **PMQ 4 : L'approche processus**

Il a été démontré que les organisations sont d'autant plus efficaces que leurs activités sont gérées à la manière d'un processus c'est-à-dire que les entrées sont transformées en sorties après une série d'opérations propres à chaque entreprise. Les entrées et les sorties sont des exigences ou des besoins déterminés ; les atteindre et les satisfaire sont les objectifs ultimes de l'entreprise. La réussite d'un processus passe par l'identification et l'utilisation efficace des ressources sur la base d'une amélioration continue des résultats. Une approche globale doit être mise en place afin que tous les processus soient connus, identifiés et que leurs interactions soient maîtrisées et optimisées. Toutes les interfaces doivent être étudiées et optimisées entre les différentes entrées et sorties de chaque processus.

- **PMQ 5 : L'amélioration continue**

Atteindre les objectifs fixés est primordial pour une entreprise mais les améliorer et les faire évoluer s'inscrit dans une dynamique d'amélioration permanente de ses performances. L'amélioration est essentielle pour un organisme afin de conserver ses performances actuelles, de réagir à toute variation et créer de nouvelles opportunités. Cela s'inscrit dans une logique décrite par DEMING et résumé dans sa méthode PDCA. Cette méthode est une méthode itérative qui consiste à planifier, faire ce qui a été planifié, surveiller puis mesurer ce qui a été fait. La dernière étape consiste à corriger les écarts s'il y en a ou les anticiper.

- **PMQ 6 : L'approche factuelle pour la prise de décisions**

La prise de décision peut être un processus complexe et comporte toujours une certaine incertitude. Les meilleures décisions sont prises quand toutes les informations sont réunies. En effet, pour que la recherche d'information soit optimale, il convient d'être factuel et

d'utiliser des données chiffrées émanant d'analyses approfondies basées sur un rationnel logique et scientifique. Ce principe invite les entreprises à se munir d'outils pertinents leurs permettant de surveiller et de bien mesurer leurs processus.

- **PMQ 7 : Management des relations avec les parties intéressées**

Pour qu'une organisation soit optimale, il ne suffit pas qu'elle soit excellente en interne, il faut aussi s'ouvrir au monde extérieur et aux autres entreprises. Ce principe incite les entreprises à se rapprocher de leurs fournisseurs et développer des partenariats et des coopérations.

Avec la mondialisation des marchés et des chaînes d'approvisionnement, les entreprises doivent faire face à de nombreuses problématiques dues aux réglementations propres à chaque pays. La normalisation vise à diminuer ces problèmes en fournissant des règles harmonisées au niveau international, d'où la mise en place de référentiels qualité, utilisés par le plus grand nombre. (18)

b. **Le système documentaire dans le SMQ**

Selon les recommandations des normes ISO, il convient que la direction qualité définisse la documentation y compris les enregistrements pertinents nécessaires pour établir, mettre en œuvre et entretenir le système de management de la qualité ainsi que soutenir un fonctionnement efficace et efficient des processus de l'organisme.

La documentation permet une bonne communication et assure la cohérence des actions. Son utilisation contribue à :

- Réaliser la conformité aux exigences des clients et améliorer la qualité,
- Offrir une formation adaptée,
- Assurer la répétabilité et la traçabilité,
- Fournir des preuves tangibles,
- Evaluer l'efficacité et la pertinence continue du système de management de la qualité.

Il convient que l'élaboration de documents ne représente pas une fin en soi mais c'est une activité à valeur ajoutée. Chaque entreprise détermine l'étendue de la documentation nécessaire et les supports à utiliser. En effet, cela dépend de différents facteurs notamment le type et la taille de l'entreprise, la complexité et les interactions de ses processus, la complexité des produits, les exigences clients et réglementaires ainsi que la mesure dans laquelle l'entreprise doit être capable de démontrer la satisfaction aux exigences relatives au système de management de la qualité.

Les types de documents suivants sont utilisés dans les systèmes de management de la qualité :

- **Manuel qualité** : document définissant la politique qualité de l'entreprise et fournissant des informations cohérentes, en interne et en externe, concernant le SMQ.
- **Plan qualité** : document définissant la manière dont le système de management de la qualité s'applique à un produit, un projet ou un contrat spécifique.
- **Spécifications** : documents formulant les exigences de la norme.
- **Lignes directrices** : documents formulant des recommandations ou des suggestions.
- **Documents opérationnels** (procédures, instructions de travail, plans...) fournissant des informations sur la manière de réaliser des activités et des processus de manière cohérente.
- **Enregistrements** : documents fournissant des preuves tangibles de la réalisation d'une activité ou de résultats obtenus. (19)

## 2. Les référentiels utilisés en qualité

L'industrie pharmaceutique est un secteur soumis à un cadre réglementaire très strict. Des organismes ont vu le jour afin de faciliter la communication entre les industries et les instances gouvernementales notamment grâce à la mise en place de guides et recommandations. Ces documents sont issus du travail conjoint de nombreux acteurs et permettent de préciser les textes réglementaires. Grâce à ce consensus, ces documents ont donc une autorité certaine et tendent à être appliqués par la majeure partie des industriels dans le monde entier.

### a. Les pharmacopées

Le terme pharmacopée vient du grec « farmakopoiía » qui signifie l'art de préparer les médicaments.

A l'origine, le terme pharmacopée désigne des ouvrages recensant les plantes, les substances d'origine minérale ou animale ayant des propriétés thérapeutiques. Aujourd'hui, les pharmacopées désignent un ouvrage, à caractère obligatoire qui définit :

- Les critères de pureté des matières premières entrant dans la composition des médicaments,
- La formule et les modes de préparation des médicaments composés,
- Les méthodes d'analyses afin d'en assurer le contrôle,
- Les différentes techniques d'identification.

L'ensemble de ces caractéristiques, permettant de garantir une qualité optimale des médicaments, est regroupé sous forme de monographies régulièrement mises à jour. (20)

Il existe des pharmacopées nationales comme la pharmacopée française ou encore la pharmacopée américaine ou japonaise, et des pharmacopées internationales comme la pharmacopée européenne ou encore la pharmacopée internationale publiée par l'OMS. L'arrivée de nombreux pays émergents sur le marché du médicament entraîne la multiplication des pharmacopées nationales, ce qui complexifie la situation et des questions d'harmonisations se posent notamment en ce qui concerne les méthodes analytiques.

Les principales pharmacopées nationales sont :

- **La pharmacopée française**, dénommée Codex jusqu'en 1963 et dont la 11<sup>ème</sup> édition est actuellement en vigueur. Celle-ci est rédigée et publiée par l'ANSM. Elle contient uniquement des textes en français à l'exception de certains textes de souches pour préparations homéopathiques publiées en français et en anglais. Cependant les textes publiés en anglais ne sont pas opposables contrairement à ceux en français. (21)
- **La pharmacopée américaine**, communément appelée USP, est révisée tous les 5 ans.
- **La pharmacopée japonaise**, dont la 18<sup>ème</sup> édition est actuellement en vigueur a été publiée en 2022.

Des pharmacopées internationales existent aussi telles que **la pharmacopée européenne**, rédigée et publiée par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et soins de santé) dont la 11<sup>ème</sup> édition est actuellement en vigueur. Elle est constituée de textes applicables réglementairement aux 38 états membres de l'Union européenne, tous signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. Dans certains pays, cette pharmacopée peut être complétée par une pharmacopée nationale. (22)

De plus, dans un souci d'harmonisation des pratiques, il existe aussi **la pharmacopée internationale** dont la version en vigueur est la 10<sup>ème</sup> édition. Elle est publiée par l'OMS uniquement en anglais. Elle permet de donner une base commune à tous les pays concernant l'établissement des spécifications nationales mais elle est dépourvue de statut légal. Des accords ont été passés entre les pharmacopées européenne, japonaise et américaine dans le but d'harmoniser la présentation des monographies. De nombreuses autres pharmacopées nationales sont publiées telles que la pharmacopée brésilienne ou encore indienne, mais elles n'ont pas le même statut juridique. (23)

#### b. L'ICH

Créé en 1990, le Conseil International pour l'Harmonisation (ICH) est un organisme mondial établi sous la loi Suisse et rassemble des représentants des différents pays d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. L'ICH a pour but de faciliter le rapprochement des autorités réglementaires et de industries pharmaceutiques pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments à usage humain. Depuis sa création, le processus ICH a progressivement évolué afin d'apporter une réponse de plus en plus globale sur le développement du médicament. (12)

L'ICH édite une série de guides sous les thèmes de la qualité, la sécurité et de l'efficacité ainsi qu'une série pluridisciplinaire. Les guides d'intérêts pour la production pharmaceutique sont ceux issus de la série qualité. Les guides de la série sécurité et efficacité s'appliquent respectivement aux essais précliniques et cliniques, tandis que ceux de la série pluridisciplinaire s'appliquent aux dépôts de dossiers réglementaires et au transfert d'informations réglementaires entre pays mettant en relation plusieurs des thèmes.

La série qualité se décline en 14 guides (Q1 à Q14) avec une large étendue, couvrant notamment la production mais aussi le contrôle analytique, le stockage, ou encore les pharmacopées. (24)

### c. L'ISO

L'ISO ou Organisation Internationale de Normalisation est une organisation indépendante et non gouvernementale fondée en 1947 pour répondre à un besoin global de standardisation. Elle est l'organisme mondial de normalisation le plus important et compte aujourd'hui 169 membres, chacun représentant un pays différent.

Par le biais de standards, l'ISO amène une réflexion concernant la nécessité de caractériser, décrire, unifier des procédés et des mesures dans un grand nombre d'industries. Elle décrit une norme comme étant « un document établi par consensus et approuvé par un organisme reconnu, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné. » (19)

Dans le cadre de l'industrie pharmaceutique, l'utilisation des normes est un support important, que ce soit pour les organismes règlementaires ou les industriels, qui les utilisent afin de déterminer leur niveau d'exigence et de garantir la qualité. L'ISO a édité des standards relatifs au management de la qualité notamment avec la série ISO 9000, qui sont appliqués dans un très grand nombre d'organisations et qui posent les fondations du système qualité, central dans l'organisation de l'industrie pharmaceutique.

### d. Les normes ISO :

Les normes ISO sont établies selon 4 grands principes :

- **Répondre à un besoin du marché** : En effet, ce n'est pas l'ISO qui prend l'initiative d'établir une nouvelle norme. Ce sont les industries ou des associations de consommateurs qui vont formuler une demande à laquelle l'ISO va tenter de répondre.
- **Être fondées sur une expertise mondiale** : Les normes sont élaborées par un groupe d'experts représentant les 169 pays membres.

- **Être le fruit d'un processus multipartite** : Les comités techniques sont constitués d'experts du monde entier, mais également de représentants d'associations de consommateurs, des milieux universitaires, des organisations non gouvernementales (ONG) et des gouvernements. Les normes ISO sont toujours élaborées par ceux qui les utilisent. L'avis du consommateur est essentiel, car souvent, les normes définissent les caractéristiques des produits. Ainsi, en donnant leur avis par l'intermédiaire des ONG et des associations de consommateurs, ils peuvent influencer sur certaines caractéristiques afin qu'elles répondent au mieux à leurs besoins.
- **Être fondées sur un consensus** : Un accord entre toutes les parties participant à l'élaboration de la norme doit être trouvé et chaque avis émis doit être pris en compte.

#### Les normes ISO 9000 :

La famille des normes ISO 9000 est relative au système de management et à l'amélioration continue de la qualité. Elles ne sont pas spécifiques au domaine pharmaceutique mais représentent un consensus international sur les bonnes pratiques de management de la qualité. Les normes les plus connues de cette famille sont :

- ISO 9000 qui détaille les sept principes du management de la qualité et les différentes manières de les appliquer.
- ISO 9001 qui est une norme fortement orientée vers la satisfaction des clients, et aide les entreprises à gagner en efficacité. Elle peut être utilisée par toutes les entreprises indépendamment de leur taille ou de leur domaine d'activité. Ainsi plus d'un million d'entreprises appliquent cette norme dans plus de 170 pays. Elle est la seule à pouvoir faire l'objet d'une certification, cependant cette certification est faite par un organisme indépendant et non par l'organisme international de normalisation.
- ISO 9004 qui émet des conseils pour pérenniser le système de management de la qualité.
- ISO 19001, décrit les audits relatifs au système de management de la qualité selon l'ISO 9001.

Dans le contexte de mondialisation actuel, ces normes sont régulièrement révisées afin de s'assurer de leur pertinence et de leur correspondance aux besoins du marché. (19)

#### e. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un ensemble de règles, qui ont valeur de loi, et qui décrivent et encadrent la production des médicaments à usage humain et vétérinaire. Elles permettent de garantir un degré élevé de qualité du médicament, afin qu'il puisse être utilisé dans les meilleures conditions par les patients. Les BPF examinent et couvrent chaque aspect du processus industriel afin de garantir la sécurité et l'efficacité des produits. (25)

Ces règles, dont l'application est systématiquement vérifiée par les autorités lors des inspections, n'existent que depuis que le médicament est produit à échelle industrielle. A l'origine, elles s'appuient sur les meilleures pratiques de l'industrie. Le guide européen des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique a été publié en 1991, en vue de la création du marché unique européen, qui reposait sur le principe de libre circulation des biens et des personnes, et qui supposait donc une harmonisation des normes.

Toutefois, ce guide n'était pas le premier. Le tout premier guide, qui date de 1963, était américain. Il a été suivi, en 1969, par celui de l'OMS et de l'Australie, puis en 1971 par celui des britanniques, puis enfin celui du monde francophone en 1978. La Chine, quant à elle, a publié son guide des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique en 1988. Ces guides, dont l'objectif est de renforcer la qualité des médicaments, se sont largement inspirés les uns des autres, et comportent généralement une dizaine de chapitres (9 en Europe, 13 aux Etats-Unis, 17 pour l'OMS...).

Les règles de bonnes pratiques sont évolutives. Aux Etats-Unis par exemple, on parle de current GMP's (cGMP's), ce qui signifie que les bonnes pratiques sont définies par leur interprétation actuelle.

En France, les BPF sont actuellement organisées en 4 parties :

- Partie 1 : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Partie 2 : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments.
- Partie 3 : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.
- Partie 4 : Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

La partie 1 est composée de 9 chapitres généraux, ainsi que de 19 annexes et lignes directrices qui viennent les compléter, en apportant des précisions sur certaines activités, et catégories de médicaments particulières.

Ces 9 chapitres sont les suivants :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique
- Chapitre 2 : Personnel
- Chapitre 3 : Locaux et Matériel
- Chapitre 4 : Documentation
- Chapitre 5 : Production
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité
- Chapitre 7 : Activités externalisées
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Chapitre 9 : Auto-inspections

Les 20 annexes et lignes directrices, quant à elles, sont les suivantes :

- Ligne directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles
- Annexe 2 : Fabrication des substances actives et des médicaments biologiques à usage humain
- Ligne directrice 3 : Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques
- Lignes directrices 4 et 5 : Sans objet
- Annexe 6 : Fabrication des gaz médicinaux
- Annexe 7 : Fabrication des médicaments à base de plantes
- Ligne directrice 8 : Echantillonnage des matières premières et des articles de conditionnement
- Ligne directrice 9 : liquides, crèmes et pommades
- Ligne directrice 10 : Fabrication de préparations pressurisées en aérosol à inhaler présentées en récipients munis d'une valve doseuse
- Annexe 11 : systèmes informatisés
- Ligne directrice 12 : Utilisation des rayonnements ionisants dans la fabrication des médicaments

- Annexe 13 : Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux
- Annexe 14 : Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains
- Annexe 15 : Qualification et validation
- Annexe 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots
- Annexe 17 : Essai de libération en temps réel et libération paramétrique
- Ligne directrice 18 : Sans objet
- Ligne directrice 19 : Echantillon de référence et échantillon modèle
- Annexe 21 : Importation des médicaments (humains et expérimentaux)

Le médicament est un produit très réglementé. Les nombreux acteurs impliqués dans son cycle de vie tendent tous à améliorer et maîtriser la qualité des produits de santé. Malgré une approche conservatrice des autorités compétentes, celles-ci mesurent petit à petit l'intérêt d'amorcer une transition vers une nouvelle manière de produire en prenant en compte les promesses faites par les nouvelles technologies.

## PARTIE 2 : Industrie 4.0 et les outils du Lean Manufacturing

### I. L'industrie 4.0

#### 1. Définition

Le terme « Industrie 4.0 » fait référence à la quatrième révolution industrielle qui rassemble des technologies en évolution rapide telles que l'Internet des objets (IoT), l'intelligence artificielle (IA), la robotique et l'informatique avancée pour changer radicalement le paysage de la fabrication. L'industrie 4.0 se caractérise par des systèmes de production intégrés, autonomes et auto-organisés. Si l'industrie 4.0 est l'avenir, l'industrie 1.0 est le point de départ de l'industrie pharmaceutique moderne.

A partir de la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle commence la première révolution industrielle liée à l'utilisation de la machine à vapeur. Elle se caractérise par un changement important dans les méthodes de production des biens matériels. Elle a permis la naissance de la production à grande échelle en utilisant la force hydraulique et la vapeur. Les produits finis sont alors fabriqués à l'aide de machines dans des usines remplaçant les ateliers artisanaux et les manufactures. On parle de mécanisation liée à la force de l'eau, de la vapeur. Dans l'industrie pharmaceutique, le traitement manuel des matières végétales, minérales et animales pour la création des médicaments est passé de manipulations manuelles à des machines à échelle commerciale capables de réaliser chacune des étapes de production en plus grandes quantités. Ce passage de la production de médicaments à l'échelle du laboratoire à celle de la production en gros a favorisé la création d'une industrie pharmaceutique.

La seconde révolution industrielle est celle de la « machine-outil » dès le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle. On assiste au développement des chaînes de montage et l'utilisation de nouvelles sources d'énergies telles que le pétrole, le gaz et l'énergie électrique. Le développement fin des machines va permettre de reproduire des mouvements humains tout en en amplifiant la force. Dans l'industrie pharmaceutique, cela s'est traduit par l'utilisation de machines électroniques ayant permis de produire à plus grande échelle, de mieux contrôler les processus et la qualité. On assiste donc à l'émergence du contrôle des processus restant tout de même limité à des paramètres prédéterminés et statistiques permettant le suivi des performances de façon passive. De plus, suite au développement des moyens de

communication, les échanges internationaux voient le jour. C'est le début de la mondialisation.

Au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle a lieu la troisième révolution industrielle avec le développement de l'électronique et de l'automatisation. Elle a permis d'ajouter des ordinateurs aux processus de fabrication. On assiste alors à la numérisation des usines notamment par l'intégration de contrôleurs logiques programmables dans les machines afin d'automatiser certains processus et de collecter des données en temps réel. Ces technologies ont permis un plus haut degré d'automatisation des processus et des équipements. Dans l'industrie pharmaceutique, cela s'est traduit par la mise en place de concepts tels que la fabrication continue et le contrôle actif. Le suivi des paramètres et des mesures associées à la production a été facilité permettant de développer des stratégies de contrôle plus sophistiquées et l'amélioration de la qualité des produits et des processus en temps quasi réel.

Nous sommes aujourd'hui dans la quatrième révolution industrielle, aussi appelée « Industrie 4.0 ». Les usines passent d'un capital dit humain à un capital technologique, on parle alors d'usine intelligente. L'intelligence artificielle permet de réaliser des processus basés sur l'intellect humain tout en appliquant différents types de technologies afin qu'un ordinateur puisse agir à notre place. Ces technologies de fabrication avancées permettent d'obtenir des systèmes de fabrication intégrés, autonomes et autoorganisés fonctionnant indépendamment de l'intervention de l'homme. L'expérience acquise dans l'environnement automatisé et numérique de l'industrie 3.0 favorise la transformation généralisée en industrie 4.0 de la fabrication pharmaceutique. Les données générées lors de la réalisation de ces processus sont collectées par des capteurs sensoriels indispensables à l'obtention d'informations. Dans un tel environnement, les données de performance peuvent être analysées par des algorithmes et utilisées dans des décisions critiques en temps réel ayant un impact direct sur les résultats de production. Le stockage massif des données est un enjeu majeur de cette révolution industrielle. (26)

## 2. Apports de l'industrie 4.0 liés à la digitalisation

Dans une ère de compétitivité croissante, les industriels tendent à rationaliser les coûts, tout en souhaitant améliorer les systèmes, répondre aux attentes des autorités et gagner des parts

de marché. Avec un coût financier important, les initiatives de digitalisation nécessitent d'apporter un bénéfice significatif à l'entreprise tangible à court terme. Cette transition digitale permettra aux entreprises de bénéficier d'une augmentation de la productivité, d'une amélioration de la qualité et d'une meilleure flexibilité.

#### a. Compliance réglementaire

La compliance réglementaire est considérée comme un prérequis dans l'industrie pharmaceutique. En effet, avec une fréquence élevée d'inspections par les autorités compétentes et donc un risque de voir fermer un site de production sur décision de celles-ci, la non-compliance n'est pas envisageable. Les non-compliances sont le résultat de manquements, le plus souvent en lien avec le système de gestion de la qualité. L'innovation est considérée comme un risque par les autorités car l'impact de changements majeurs peut être difficile à évaluer et peut être détecté tardivement. Afin de s'en prémunir les autorités du médicament adoptent une approche conservatrice au vu de l'impact d'une potentielle crise sanitaire liée au médicament.

Afin de s'adapter aux changements réglementaires à venir, les industriels suivent de près les parutions de guides ICH non contraignants dans le but d'anticiper au mieux les futurs potentiels changements de textes contraignants. Ces guides mettent en évidence depuis quelques années l'intérêt certain des systèmes informatisés pour améliorer les moyens de maîtrise des procédés et de la qualité. La veille réglementaire est un élément clé dans la préparation à l'évolution du cadre entourant la production des médicaments.

#### **Gestion de la qualité :**

En digitalisant les processus qualité, une entreprise peut s'attendre à réduire les coûts et les risques liés à ces activités notamment des activités de gestion du changement, gestion documentaire ou des déviations. Cette digitalisation peut se faire via des logiciels spécialisés. Cependant le coût de ce type de logiciel ne rend cette solution viable que pour les grandes entreprises de l'industrie pharmaceutique sur le moyen-court terme.

Le modèle de Prevention, Appraisal and Failure (PAF) développé par Joseph Juran dans les années 1950, classifie les coûts relatifs à la qualité en quatre sous-unités. (27) Ce modèle permet de voir les coûts relatifs au système qualité d'une entreprise et les moyens permettant de les réduire via la digitalisation.



FIGURE 5 COUT DE LA QUALITE D'APRES LE MODELE PAF

Dans la figure ci-dessus (27), le cadran supérieur gauche décrit les coûts de prévention comprenant les coûts de gestion documentaire, de traçabilité des formations et de calibrations des outils. L'optimisation de ces activités permet de réduire les inefficacités mais aussi d'éviter les risques de non-compliance tels que la perte d'un document, la non-réalisation d'un plan de formation ou encore des calibrations non maintenues.

Le cadran supérieur droit décrit les coûts relatifs aux activités d'inspection et de vérification telles que les tests en cours de procédé, les maintenances préventives, les audits internes et externes ou encore les inspections des autorités. Un logiciel de gestion de la qualité (QMS) peut réduire le coût imputable à ces activités en permettant notamment l'accès à l'intégralité des données du système qualité, réduisant considérablement les ressources mobilisées à leur gestion.

Le cadran inférieur gauche décrit les coûts internes liés à la non-qualité, les défauts, les déchets, le traitement de déviations, les retraitements en production ou encore les actions correctives mises en place. Ces activités et leurs coûts sont majoritairement proportionnelles à la taille d'un site de production et leur traitement consomme des ressources importantes.

En les gérant électroniquement, il est plus facile d'identifier des récurrences et les sources de défaut les plus critiques afin d'optimiser l'utilisation des ressources.

Le cadrant inférieur droit décrit les coûts externes de la non-qualité, tels que les réclamations client ou les rappels de lots. Ces coûts peuvent s'avérer importants et sont la conséquence de manquement dans les autres catégories de coût de la qualité. (Figure n°5)

La gestion de la qualité est un équilibre entre les coûts de prévention et les coûts liés aux non-conformances avérées. En utilisant un système informatisé, il est possible de mesurer l'efficacité d'un processus de qualité qu'il est alors plus facile d'optimiser. Cela va donc permettre de minimiser les coûts de prévention. De plus, la gestion électronique des enregistrements qualité permet de faciliter un rapport de confiance avec les autorités qui préfèrent un système transparent et accessible à un système documentaire papier.

### **Quality by Design**

Joseph Juran développe l'idée que la qualité doit être intégrée dans un produit dès son développement et que les problèmes rencontrés lors de sa fabrication sont issus de la manière dont ce produit a été développé, c'est ce concept qu'on appelle Quality by Design (QbD). Dès 2002, avec l'apparition de la stratégie « Pharmaceutical cGMP's for the 21st Century – A Risk Based Approach » (28), la Food and Drug Administration (FDA) marque sa volonté d'encourager les approches basées sur le risque et le QbD s'inscrit dans ce mouvement. Ce concept apparaît dans les guides ICH dès 2004 avec la parution des guides ICH Q8 (R2) sur le développement pharmaceutique, ICH Q9 sur la gestion du risque qualité et ICH Q10 sur le système qualité pharmaceutique.

D'après l'ICH Q8 (R2), le QbD est « une approche systématique du développement pharmaceutique, qui commence avec des objectifs prédéfinis et met l'accent sur la compréhension et le contrôle du produit et du procédé. Cette approche est basée sur la science objective et la gestion du risque qualité. » (29)

Le QbD a donc trois principaux objectifs :

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

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

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

« Afin d'apporter de la flexibilité aux futures améliorations du procédé, lors de la description du développement du procédé de fabrication, il est important de décrire les systèmes de mesures qui permettent de surveiller les attributs critiques ou les critères de fin du procédé. La collecte des données de surveillance du procédé lors du développement du procédé de fabrication peut apporter des informations utiles, pour améliorer la compréhension du procédé. Les stratégies de contrôle du procédé qui décrivent les moyens de l'ajuster en cas de dérive, garantissent le contrôle de tous les attributs qualité critiques. » (29)

L'évolution réglementaire vers l'approche qualité basée sur le risque, ainsi que le contrôle du procédé dès le développement poussent les industriels vers un besoin important de données et cela tout au long du cycle de vie du produit. Ces textes ne sont pas des contraignants mais ils montrent la direction vers laquelle les autorités souhaitent voir l'industrie se diriger.

## b. Business intelligence

Le terme de « business intelligence » est souvent traduit par intelligence économique. Ce concept peut être décrit par le procédé d'acquisition et de traitement d'information, dans le but de supporter la stratégie d'une organisation. Il comprend les technologies, et pratiques utilisées pour collecter, intégrer et analyser les informations nécessaires à la prise de décision dans une organisation.

Les logiciels de collecte et de traitement des données sont donc indispensables au développement de la business intelligence dans le cadre de la production de médicaments. On retrouve deux principaux outils permettant de supporter la prise de décision : les rapports automatisés et les tableaux de bord.

### **Les rapports automatisés :**

Le rapport est un outil fortement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. L'important niveau de risque découlant de la gravité d'un éventuel impact sur les patients et l'existence d'autorités régulatrices ont engendré la nécessité de preuves établies et de traçabilité dans la prise de décision. Le rapport est donc un outil valorisé et utilisé, cependant la collecte souvent manuelle des données et leur analyse fastidieuse limite le nombre de rapports possibles. La production de rapports automatisés est donc vue comme un gain de temps et par extension un gain en capacité de production de rapports.

### **Tableaux de bord :**

La gestion d'un site industriel pharmaceutique nécessite de nombreux flux d'informations ciblés et le plus souvent en temps réel, pour atteindre les objectifs de productivité, de sécurité et de qualité fixés. L'utilisation de tableaux de bord est un élément clé dans l'organisation des départements du site tels que la production, l'assurance qualité ou encore la maintenance.

Ils permettent de suivre l'activité, identifier des tendances et d'avoir une réflexion fine via l'utilisation d'indicateurs mais aussi globale en synthétisant de nombreuses informations au même endroit. Le tableau de bord est donc un écran de visualisation qui affiche l'information importante afin que la situation générale puisse être facilement comprise. C'est un outil de compréhension mais aussi d'aide à la décision. Il doit contenir des indicateurs réactifs mais aussi des indicateurs proactifs, car la gestion d'une activité nécessite de traiter les problèmes et aussi de préparer les activités à venir. La sélection des indicateurs est très importante car ce sont eux qui sont utilisés majoritairement pour la prise de décisions. Un indicateur erroné présente donc un risque. Un bon indicateur lié à un objectif important de l'entreprise doit représenter fidèlement la mesure de l'atteinte de cet objectif.

La digitalisation est un élément clé dans l'amélioration des indicateurs utilisés. La qualité et l'utilité d'un indicateur dépendent de la qualité de la donnée sous-jacente, la collecte manuelle de données ne permet pas d'égaliser ni le volume ni la quantité de la collecte automatisée. Même si la collecte automatisée n'est pas sans risque, la validation des systèmes informatisés et l'utilisation des systèmes dans un cadre restreint et documenté par des procédures permettent de limiter le risque d'altération des données. Via une interface logicielle, il est possible d'utiliser les données des principaux logiciels de gestions utilisés dans l'entreprise et ainsi de créer des tableaux de bord dynamiques et spécifiques aux besoins de l'utilisateur. L'analyse de tendance est très utilisée dans les réunions périodiques de suivi. Le temps de préparation de celles-ci est fortement réduit grâce à la génération automatique des tableaux de bord.

### c. Maintenance prédictive

La maintenance prédictive est une méthode de prévention de défaillance des machines par l'analyse des données de production et l'identification de modèles permettant la détection de signes précoces, indicateurs d'un problème à venir. Historiquement, la maintenance non corrective des machines utilise le modèle de maintenance préventive ; le but étant d'anticiper la panne en agissant avant que celle-ci ne survienne.

Deux types de maintenances préventives se détachent :

- La maintenance systématique qui utilise des méthodes basées sur le risque et les données du fournisseur pour définir un échéancier d'interventions.
- La maintenance conditionnelle qui utilise les données d'observation de l'état de la machine (audit périodique, coût, risque) pour évaluer son état.

La maintenance prédictive est un nouveau concept rendu possible par la quantité croissante de données produites par les équipements mais aussi par leur connectivité en réseau. Le but est donc d'anticiper les pannes par l'analyse de signaux de mesure issus de capteurs placés au plus près des pièces de la machine afin de ressentir des variations dans son fonctionnement. Grâce à ces capteurs, le volume de données issues des équipements est de plus en plus grand mais aussi de plus en plus spécialisé. L'évolution des technologies liées à la maintenance, telles que les capteurs connectés (IoT), permettent de les capturer selon différents axes. Ainsi, la maintenance prédictive se base sur cinq axes principaux d'analyse basée sur les données (30) :

- La performance et les paramètres du procédé,
- L'analyse vibratoire,
- L'analyse lubrification,
- L'analyse thermographique,
- L'analyse acoustique.

La maintenance prédictive combinée à la maintenance préventive classique promet des économies liées à la maintenance et un taux de production plus élevé en diminuant le nombre d'interventions, en les rendant plus ciblées et donc plus efficaces. Cependant aujourd'hui, les applications ne sont pas encore à la hauteur des promesses faites par la technologie. (31)

### 3. Défis

Pour parvenir à réussir la transition vers l'industrie 4.0, il faudra adopter des technologies de fabrication avancées et relever les défis réglementaires et techniques.

### **Défis réglementaires :**

Si les outils fondamentaux, que sont le PAF et le QbD, sont déjà utilisés par de nombreux fabricants de produits pharmaceutiques, ils sont moins nombreux à avoir adopté des technologies avancées à l'appui de la fabrication intelligente. L'une des principales raisons de ce retard dans l'adoption des nouvelles technologies est liée aux vastes connaissances institutionnelles et réglementaires accumulées sur les technologies existantes. L'absence de précédent dans l'industrie, les coûts au développement et les incertitudes réglementaires perçues incitent un grand nombre d'entreprises à « être le premier à être le second » en observant comment les concurrents abordent ces nouvelles technologies de fabrication et comment les autorités réagissent. Le fait d'opérer dans des cadres réglementaires stricts et déjà existants peut constituer un défi pour l'innovation technologique. Le manque de précédents réglementaires peut conduire l'industrie pharmaceutique à maintenir des processus conventionnels même si de nouveaux processus peuvent réduire la charge réglementaire globale et augmenter la qualité à long terme. De plus, la charge représentée par le dépôt de demandes réglementaires dans plusieurs juridictions mondiales ayant des attentes réglementaires différentes peut aussi être un frein à cette transition de l'industrie pharmaceutique vers des usines 4.0.

La convergence réglementaire internationale sur les technologies de fabrication avancées peut potentiellement réduire cette réticence des fabricants.

### **Défis techniques :**

La plupart des défis liés à la mise en œuvre de l'industrie 4.0 dans l'industrie pharmaceutique seront des défis techniques découverts et relevés par les premiers utilisateurs. Le paradigme de fabrication actuel n'est pas exempt de limites techniques notamment des paramètres de processus inflexibles, l'application de tests hors ligne approfondis et le recours à une participation humaine régulière aux opérations de fabrication.

L'évaluation de la performance des processus par les fabricants dans l'industrie 4.0 nécessite une infrastructure de données et de calculs avancée qui intègre des logiciels et du matériel pour fournir rapidement les informations nécessaires sur un processus ou un produit. L'un des défis est de décider ce qu'il faut faire avec les connaissances et les données extraites ; qui

pourraient être utilisées par exemple pour des audits internes, prendre des décisions de lancement de produits, en marketing ou encore pour partager avec les organismes de réglementation. La facilité de partage des informations numériques pourrait en théorie conduire à des niveaux plus élevés de collaboration et de transferts de compétences. Déterminer et communiquer l'objectif des données est un défi clé de l'industrie 4.0. Si le partage facile des informations peut être bénéfique, les informations numériques sensibles devront être bien protégées. Des architectures de données et de systèmes devront être fortifiés contre les perturbations ou les menaces pour les opérations impliquant des dispositifs en réseau et des équipements de fabrication.

La digitalisation d'un site de production est un projet de grande envergure car la complexité des systèmes mis en place et les pratiques ancrées dans le temps rendent difficiles les changements ambitieux vers les outils digitaux. Ces projets nécessitent de nombreuses ressources et impliquent des processus souvent régulés par les autorités. Ils convient donc de planifier et documenter ces changements avec toute la rigueur connue à l'industrie pharmaceutique. L'initiative de digitalisation est d'autant plus complexe que l'offre disponible en termes d'outils est vaste et que les choix de logiciels impactent la capacité d'interface vers les autres logiciels. Il est donc nécessaire d'appréhender ces choix avec une approche globale et tournée vers le long terme. (26)

## II. Le Lean Manufacturing

Le Lean Manufacturing est un outil développé de plus en plus dans l'industrie 4.0.

### 1. Principes et concepts clés du Lean Manufacturing

Le Lean Manufacturing est un nom générique désignant un système de production, à l'origine développé par Toyota dans les années 1950, il est désormais utilisé dans le monde entier et dans tous les secteurs industriels. Le Lean, traduit par « maigre » en anglais, est défini comme une approche systématique visant à identifier et éliminer tous les gaspillages (ou activités à non-valeur ajoutée) au travers d'une amélioration continue, en vue d'atteindre l'excellence industrielle.

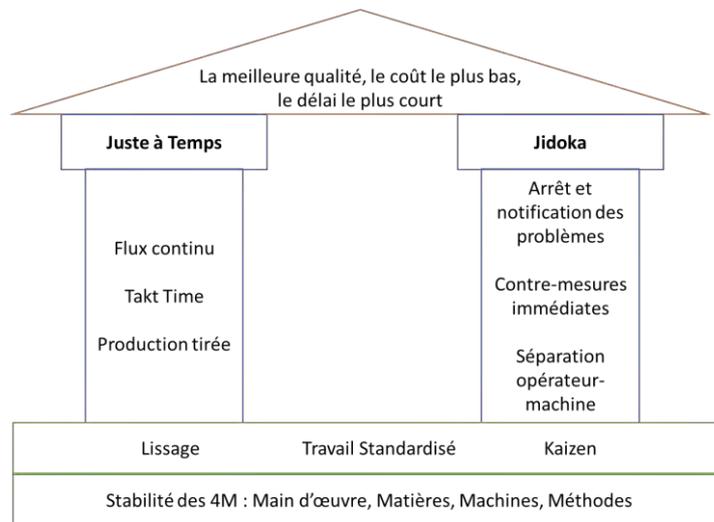


FIGURE 6 LA MAISON DU LEAN

Le toit de la maison du Lean représente les objectifs amenant à l'excellence industrielle, ses piliers et fondations représentent les principes amenant à l'excellence industrielle. (Figure 6)

L'objectif du Lean Manufacturing est ainsi d'optimiser la qualité, les coûts et les délais de livraison tout en impliquant le personnel par une démarche participative. Ces quatre points optimisés de la performance permettent d'atteindre l'excellence industrielle.

#### a. L'excellence industrielle

L'excellence industrielle est atteinte lorsque les trois principaux objectifs du Lean sont remplis : une amélioration de la qualité des produits, un coût inférieur et un délai réduit. La performance globale d'un système industriel peut être appréhendé à travers trois dimensions :

- La quantification de la valeur ajoutée générée par unité de temps,
- Le temps écoulé entre la commande et la livraison du produit fini au client,
- La satisfaction client.

L'amélioration continue consiste ainsi à agir sur les trois dimensions de la performance globale d'un processus. Les outils permettant d'agir sur ces trois dimensions sont :

- La théorie des contraintes, pour agir sur la quantification de la valeur ajoutée
- Le Lean Management, pour agir sur la vitesse de fabrication de la valeur ajoutée (en réduisant le lead time),
- Le Six Sigma, pour agir sur la satisfaction client.

Afin d'atteindre les objectifs amenant à l'excellence industrielle, les fondations et les piliers de la maison du Lean doivent être solides. Il faut également prendre en compte la place importante de l'Homme dans la réussite de l'atteinte de ces objectifs. (32) (Figure 6)

#### b. Les fondations de la maison du Lean

Les fondations de l'édifice Lean sont définies par divers principes et concepts clés, qui garantissent l'atteinte de l'excellence industrielle si ces principes sont suivis et respectés. (Figure 6)

##### **La stabilité des ressources :**

Les ressources disponibles d'une entreprise sont symbolisées par le principe des 4M. Chaque « M » représente une ressource : la Main d'œuvre, les Matières, les Machines et les Méthodes. Ces ressources sont la base d'une entreprise industrielle, et doivent être stables afin d'atteindre les objectifs fixés par l'entreprise.

##### **La réduction des gaspillages :**

La réduction des gaspillages ou « Muda » en japonais, a pour objectif de réduire le lead time, c'est-à-dire le délai entre la formalisation de la demande client et la mise à disposition du produit fini auprès du client. L'analyse de ce temps permet d'identifier deux types de tâches au cours d'un processus de fabrication :

- Les tâches à valeur ajoutée : actions qui apportent de la valeur à la forme ou à la fonction du produit ou du service.
- Les tâches à non-valeur ajoutée : appelées aussi mudas ou gaspillages, actions consommant du temps, des ressources ou occupant de l'espace sans apporter de valeur au produit final.

En analysant ces deux types de tâches, il en ressort l'intérêt principal d'agir sur la réduction des gaspillages, afin de diminuer la durée des tâches à non-valeur ajoutée.

Le Lean permet d'agir sur la réduction des pertes et l'élimination des opérations sans valeur ajoutée. (33) (34)

Taiichi Ohno, père fondateur du Toyota Production System (ou TPS), a défini trois formes distinctes de gaspillages, appelées communément les « 3 Mu » : (35)

- Muda : tâche à non-valeur ajoutée (inutile, gaspillages) ;
- Muri : tâche excessive, trop difficile, impossible ;
- Mura : irrégularités, fluctuations (désigne donc un manque de régularité).

Le Lean Manufacturing intervient plus particulièrement sur l'identification, l'élimination ou la réduction des Muda. (Figure n°7)

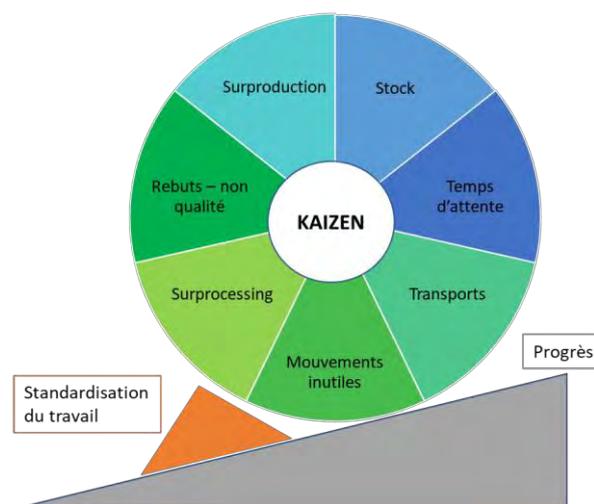


FIGURE 7 LES SEPT MUDAS

L'amélioration continue, ou Kaizen, est au centre de la roue et permet par la réduction des Mudras de « faire tourner la roue » et donc améliorer le progrès. La standardisation du travail permet d'éviter la régression des actions d'amélioration déjà mises en place.

Les sept Mudras sont :

La **surproduction** : une production répondant en excès à la demande (avec un surplus de production). Ce type de gaspillage consomme des ressources (main d'œuvre, matières, matériel, matières) considérées comme perdues. La surproduction entraîne les six autres gaspillages. Ce gaspillage peut être corrigé en améliorant l'étude du besoin des clients. Pour cela, les entreprises peuvent utiliser le concept de Juste-à-temps (ou Just-In-Time), qui est l'un des piliers de l'édifice Lean. Une autre réponse au gaspillage par surproduction peut être la logique SMED en diminuant les tailles de lot par exemple.

Le **surstockage** : il représente de l'argent immobilisé et de l'espace perdu pour une entreprise. Les stocks excédents nécessitent un suivi, et sont des immobilisations dont toute entreprise doit minimiser les quantités. Ces immobilisations ne représentent pas de valeur ajoutée. Le surstockage peut être causé par une surproduction, ou encore par une mauvaise planification. Pour éviter le surstockage, le suivi attentif des quantités fabriquées et des aléas de consommation (variabilité de la demande, pannes des machines...) est à effectuer très régulièrement.

La **non-qualité** des pièces fabriquées ou du travail effectué entraîne de nombreux problèmes, tels que les rebuts. Une action de correction ne représente aucune valeur ajoutée pour l'entreprise et représente une perte économique, une perte de temps mais aussi un risque de ne pas pouvoir satisfaire le client en ne respectant pas la qualité et les délais imposés.

Les **déplacements inutiles** : ce gaspillage représente les mouvements et gestes inutiles que doivent faire les opérateurs lors de la fabrication. Il résulte d'une mauvaise organisation du poste de travail. L'amélioration de l'ergonomie du poste de travail permet à l'opérateur de travailler mieux en se fatiguant moins, améliorant ainsi sa productivité. Une action permettant de diminuer les déplacements inutiles est par exemple l'étude des mouvements d'un opérateur à son poste de travail amenant ainsi à modifier le poste de travail et son ergonomie. Cette action doit s'organiser avec la collaboration étroite des opérateurs concernés, afin de comprendre et d'appréhender tous leurs déplacements et mouvements. (34)

Le **surprocessing ou étapes sans valeur ajoutée** : ces étapes sont communes lors de processus excessifs comportant diverses étapes d'immobilisation ou des étapes intermédiaires macrophages n'ayant pas de réel intérêt dans la fabrication. Afin de réduire ce gaspillage, il est possible de faire appel aux techniques de l'ingénieur des méthodes industrielles : analyse de la valeur et adaptation de la gamme de fabrication, réduction des coûts de transformation...

Les **temps d'attente** : cela concerne à la fois les opérateurs, les équipements utilisés pour fabriquer les médicaments et les médicaments eux-mêmes. Ces temps d'attente peuvent être modélisés par le gaspillage de la main d'œuvre (non-utilisation à bon escient des opérateurs), les dysfonctionnements des équipements (pannes des machines), les manques de synchronisation entre la gestion de production et l'encadrement de terrain (provoquant des

erreurs de planification des ressources et des ordres de fabrication). Une étude pointue des gammes de fabrication, un suivi précis de l'utilisation des diverses ressources sont primordiaux pour diminuer ce type de gaspillage. (34)

Les **transports inutiles** : ils représentent toujours des actions à non-valeur ajoutée. En effet, au cours d'un processus de fabrication, les produits sont déplacés en permanence : acheminement vers les ressources, retour vers les stocks, acheminement vers les postes de contrôle ou de reprise. Un transport inutile peut amener à un risque de dégradation lors du transport. Eliminer les transports inutiles représente donc une action importante à effectuer. Lors d'un chantier d'amélioration continue, les distances effectuées sont un indicateur spécifique à mettre en place afin d'évaluer les différentes solutions de réduction des transports.(32)

Il existe aussi une huitième cause de gaspillage, la **sous-utilisation des compétences**. Ce gaspillage peut être modélisé par un manque de formation des opérateurs, un management rigide et autoritaire (réfractaire aux évolutions d'organisation par exemple), peu de motivation, de reconnaissance et d'implication des opérateurs.

### **L'amélioration Continue ou Kaizen :**

Le mot « Kaizen » est la fusion de deux mots japonais : « Kai » signifiant « changement », et « Zen » signifiant « meilleur ». La traduction française du mot Kaizen est donc « amélioration continue ». Le Kaizen est donc l'amélioration à « petits pas », et implique tous les acteurs d'un processus. Le Kaizen n'est pas une amélioration brutale, mais graduelle. Il consiste en la proposition de petites actions à réalisation rapide. Il ne peut réussir sans un engagement fort de la direction et un changement de culture de l'entreprise.

Afin de mettre en place l'esprit Kaizen au sein d'une entreprise, une méthodologie peut être suivie. La méthode PDCA, décrite par William Edwards Deming, se déroule en quatre étapes :

- **Plan** : phase de préparation de l'action d'amélioration. Cette phase permet de définir l'objectif à partir du diagnostic et de l'état des lieux de la situation actuelle, le plan d'action et les indicateurs mesurables de progrès à mettre en place.
- **Do** : phase de déroulement du plan d'action précédemment défini.

- **Check** : phase de contrôle de la réalisation des actions et des effets. Cette phase permet de mesurer l'avancement du plan d'action défini, et d'évaluer l'atteinte ou non des objectifs fixés. Des tableaux de bord et des indicateurs permettent de contrôler les résultats obtenus.
- **Act** : phase de réaction en fonction des résultats obtenus lors de l'étape précédente. En cas d'atteinte de ces objectifs, la phase Act consiste à capitaliser, standardiser et généraliser, puis à valider l'action d'amélioration. En cas de non-atteinte des objectifs, une recherche des causes est effectuée. Des actions correctives peuvent être mises en place si nécessaire.

Cette méthode est modélisée par la roue de Deming, roue de l'amélioration continue. En appliquant cette méthodologie PDCA les actions d'amélioration continue déployées amènent à une amélioration de la performance.

Le Kaizen est donc une fondation du Lean, permettant d'atteindre l'excellence industrielle et le progrès au sein d'un processus.

#### **Le lissage de la charge de travail ou Heijunka :**

Afin d'optimiser l'utilisation des outils de production, les entreprises ont tendance à privilégier la fabrication de lots de taille importante, dans un but d'économie sur les temps d'arrêts machine (réglages, changement de format). Ces pratiques engendrent généralement des délais de fabrication plus longs, des stocks d'en-cours et de produits finis importants, mais aussi un risque de ne pas répondre à la demande du client. Le lissage de la charge de travail, aussi appelé Heijunka, est une technique d'ordonnancement consistant à lisser la production, à la fois par le volume et le mélange de produits fabriqués. Cette méthode est basée sur le fractionnement de la taille des lots, le volume étant basé sur les moyennes de la demande étudiées à partir des historiques de ventes et des prévisions de ventes. (36)

#### **La standardisation des actions :**

La standardisation des actions est une étape permettant de capitaliser les actions d'amélioration continue proposées et déployées, par la mise en place de fiches standardisées par exemple, ou encore le déploiement de l'outil 5S.

Afin de mener à bien cette étape de standardisation, il est important de construire une vue d'ensemble des différentes actions à effectuer, des explications claires et concrètes de chacune des actions à mener dans l'organisation, des modèles visuels permettant de guider le bon déroulement des actions.

Cette étape de standardisation garantit la progression vers l'excellence industrielle, en évitant la régression des actions d'amélioration continue.

### c. Les piliers du Lean

Les piliers du Lean sont le concept de Just-in-time, le concept Jidoka ainsi que le Gemba.

#### **Le Just-in-time (ou JIT ou Juste-à-Temps) :**

Le JIT est une méthode d'organisation et de gestion de la production, issue des travaux effectués par Toyota. Historiquement, cette méthode fut développée par Taiichi Ohno et consiste à minimiser les stocks et les en-cours de fabrication. L'objectif du Just-In-Time est de produire seulement ce qui est nécessaire et de le livrer à la date demandée dans les quantités exactes commandées, et tout cela dans les délais les plus courts possibles. Afin d'atteindre cet objectif, l'ensemble des flux de l'usine, ainsi que les flux en amont et en aval sont organisés en appliquant les principes et outils suivants : Takt Time (ou TT), le principe du Flux Tiré ou encore le Kanban.

- Le **Takt Time** est un ratio représentant le temps de travail total disponible pour la production (ou temps d'ouverture), divisé par la demande totale des clients pour la période considérée. Le TT permet d'optimiser les flux de matières, afin de livrer les clients en respectant le concept de Juste-à-temps. Ainsi, le rythme de la production est réglé sur celui de la demande, éliminant les risques de surproduction.
- Le principe du **Flux Tiré** s'inscrit dans la méthodologie de production « Juste-à-Temps ». En effet, le flux tiré est une méthode de gestion de production selon laquelle les matières premières et produits en cours de fabrication ne progressent dans la chaîne de fabrication que lorsqu'une demande est formulée. Cependant, ce mode de gestion nécessite une prévision des ventes très performante, amenant à produire selon une réelle demande potentielle, sans erreur qui pourrait conduire à fabriquer trop et ainsi

accroître les divers stocks et en-cours. Si cette méthodologie est maîtrisée, l'entreprise perçoit une réduction considérable de ses stocks sur les produits et matières fréquents et réguliers. (34)

- Le **Kanban** permet de piloter la fabrication en fonction des consommations réelles clients, et s'inscrit ainsi dans la maîtrise de la production en flux tiré. Le Kanban permet visuellement de connaître les stocks et ainsi de piloter les lignes de fabrication. Il permet également de matérialiser une alerte : en effet, si un stock atteint sa limite basse, le Kanban permet de se rendre compte de cette limite atteinte et ainsi de déclencher le réapprovisionnement du stock. L'objectif est donc d'engager une production en fonction de la consommation réelle du client et des stocks au cours de la fabrication des produits.

#### **Le Jidoka ou automatisation :**

Le Jidoka est un processus conçu pour permettre aux équipes de production de détecter rapidement les problèmes et de les résoudre efficacement. Il a pour objectifs de rendre plus fiables les équipements, d'améliorer la qualité des produits et de faire progresser la productivité. Les principes du Jidoka sont ainsi de développer des machines et processus capables de détecter une anomalie le plus tôt possible et de signaler la défaillance. Trois grandes actions permettent ainsi d'atteindre ces objectifs :

- **Détecter le problème et arrêter la production** : un affichage visuel des standards ainsi que des techniques de détrompages aussi appelées poka-yoké servent à prévenir les anomalies, mais aussi à arrêter automatiquement tout processus dans lequel une anomalie a été détectée.
- **Donner l'alerte** : une fois le problème détecté, une alerte est donnée, soit de manière verbale, par exemple entre l'opérateur et son responsable hiérarchique, soit au moyen d'une alarme sonore et/ou visuelle.
- **Résoudre les problèmes en remédiant aux causes profondes** : il est important d'agir afin de neutraliser le problème avant de redémarrer la production.

L'automatisation des machines permet donc aux opérateurs de gérer simultanément un parc de machines sans pour autant attendre que le cycle de fabrication se termine. Le travail est alors standardisé et amène à une séparation homme/machine.

## Le Gemba Walk :

Le concept du Gemba Walk correspond à une visite terrain dont le but est de se rendre compte de la situation réelle in situ. Le « Gemba walk » permet :

- D'apprécier le travail déjà fait et celui qu'il reste à faire en termes d'amélioration et d'éradication des dysfonctionnements,
- De vérifier si le discours Lean (avec ses méthodes et outils déployés) se retrouve bien dans les pratiques et les faits au sein de l'atelier visité,
- D'identifier les lieux et opérations créatrices de valeur, et réciproquement d'identifier les gaspillages.

## 2. La philosophie du Lean

Le Lean Thinking représente la philosophie Lean, qui implique l'élimination des gaspillages et des actions inutiles. (37)

Dès 1996, le concept initial du Lean était défini et décrit par cinq principes clés :

- **Définir la valeur** : définir avec précision les besoins et attentes du client.
- **Identifier la chaîne de valeur** : identifier les différentes phases du flux qui apportent de la valeur au produit, ramenant par exemple à éliminer les gaspillages.
- **Obtenir un flux** : réaliser l'enchaînement des étapes ayant de la valeur ajoutée le plus fluide possible.
- **Tirer la production** : concevoir et produire uniquement ce que le client souhaite et quand il le souhaite, c'est-à-dire répondre au plus juste à ses attentes.
- **Viser la perfection** : rechercher la perfection en éliminant continuellement les gaspillages dès qu'ils apparaissent.

Le Lean Thinking repose donc essentiellement sur l'identification et l'élimination des gaspillages. A ces principes sont aussi associés divers outils et méthodes. (38)

Le Lean Manufacturing a ainsi pour objectif d'agir de façon simultanée sur les trois sources d'inefficacité dans une entreprise : les gaspillages, la variabilité et le manque de flexibilité. La gestion et l'implication de l'humain dans ces démarches sont très importantes, et permettent de garantir le succès et la pérennité des outils et méthodes déployés.

### 3. Le Lean six sigma

La méthodologie du Lean Six Sigma a été introduite par Motorola au cours des années 1980. Le Lean six sigma met l'accent sur l'importance d'être proactifs plutôt que réactifs. (39)

Le Six Sigma répond à diverses définitions, telles que :

- Une philosophie de la qualité tournée vers la satisfaction totale du client,
- Une approche visant à réduire la variabilité dans les processus,
- Une méthode de résolution de problèmes DMAICS (Définir, Mesurer, Analyser, Innover / Améliorer, Contrôler, Standardiser / Pérenniser), permettant de réduire la variabilité sur la qualité des produits,
- Une organisation des compétences et des responsabilités des hommes de l'entreprise,
- Un mode de management par la qualité s'appuyant fortement sur une gestion par projet.

#### a. La qualité tournée vers la satisfaction client

La méthodologie six sigma doit concilier à la fois une plus grande satisfaction du client et une plus grande rentabilité pour l'entreprise.

La satisfaction des clients permet de s'assurer de les conserver, cependant cela n'est pas toujours évident à réaliser car les améliorations de la qualité peuvent être coûteuses.

Dans la démarche Six Sigma, la recherche des éléments critiques réclamés par le client, permet de cibler précisément ses attentes et son niveau d'exigence. Il est donc primordial de cibler les besoins et attentes du client, afin de ne pas dépenser des sommes considérables dans des améliorations inutiles.

#### b. Réduire la variabilité

La variabilité est l'ennemi de la qualité. Trois sources primaires de variabilité existent :

- Une conception pas assez robuste donc très sensible aux perturbations extérieures,
- Des matières premières et des pièces élémentaires instables,
- Une capacité des processus insuffisante.

La réduction de la variabilité est une action difficile à mener. Le Six Sigma permet de démocratiser et vulgariser les méthodes et outils de la qualité, en fournissant un guide d'utilisation pour permettre au plus grand nombre de réduire la variabilité des processus. La démarche DMAIC fournit un guide méthodologique permettant de déterminer le parcours amenant à réduire la variabilité. A chaque étape de cette méthodologie sont décrits les objectifs et les outils disponibles pour progresser avec cette démarche.

#### c. Maitriser la variabilité

La démarche DMAICS est une méthode de maîtrise de la variabilité en mesurant le niveau de qualité. Cette démarche se déroule en six étapes :

- Define - Définir : définir le problème, les limites de remise en cause, l'équipe de travail.
- Measure - Mesurer : trouver un moyen de mesurer la qualité, vérifier sa capacité, récolter des faits, déterminer le niveau de qualité à atteindre.
- Analyze - Analyser : examiner, analyser les données, prouver statistiquement les facteurs influents.
- Improve - Contrôler : appliquer la solution, la formaliser, la mettre sous contrôle.
- Control - Standardiser : pérenniser la solution, déployer les bonnes pratiques, clôturer le projet.

#### d. Organiser les compétences et les responsabilités

Pour mettre en œuvre la démarche DMAICS, les compétences et les responsabilités de chacun doivent être bien définies. La formation des collaborateurs est donc primordiale.

#### e. Manager par projets

Les méthodes de management par projets apportent une démarche pragmatique et transverse. L'organisation des projets doit être dynamique et regroupée autour du chef de projet. La gestion de projets propose aux équipes des objectifs clairs, des délais établis, des budgets cohérents et des priorités précises.

## 4. Les outils et indicateurs du Lean Manufacturing

Le Lean Manufacturing propose de nombreux indicateurs et outils, leur mise en place et leur déploiement a pour objectif d'améliorer la performance industrielle.

### a. La Value Stream Mapping

La Value Stream Mapping (VSM) ou cartographie des flux de valeur est une méthode développée par Toyota au début des années 1980. Cet outil du Lean Manufacturing est modélisé par la cartographie de la chaîne de valeur, permettant de cartographier visuellement le flux global des matières et des informations allant de la matière première jusqu'au produit fini. Il permet d'obtenir une vision simple et claire d'un processus en prenant en compte l'ensemble des ressources et de ses étapes.

La chaîne de valeur représente l'ensemble des étapes déterminant la capacité d'une organisation à offrir un produit ou un service à valeur ajoutée pour le client. Un des objectifs principaux de la VSM est de pouvoir rendre compte du lead time ou temps de défilement d'un produit déterminé. L'analyse de la VSM permettra par la suite de cibler les étapes critiques n'amenant pas de valeur ajoutée et devant donc être optimisées. Cette cartographie des flux de valeur est un outil fondamental dans une démarche Lean. En effet, elle met en avant les étapes à valeur ajoutée et celles à non-valeur ajoutée ; permettant ainsi d'identifier les gaspillages existants tout au long du processus. Il est important de noter que cette cartographie est vouée à évoluer au cours du temps car elle est la photographie du processus à un instant t. (40)

La VSM représente un support permettant de comprendre et de mettre en avant les étapes à optimiser, de fixer les objectifs à atteindre (par le biais de l'élaboration de la cartographie de la situation future) et d'implanter les actions d'amélioration. La VSM permet ainsi l'utilisation justifiée de divers outils et indicateurs du Lean Manufacturing.

### b. Le 5S

La méthode 5S est une méthode composée de cinq règles destinées à maintenir et améliorer les conditions de base afin de permettre un travail efficace et agréable. Elle est illustrée par

une devise : « *une place pour chaque chose et chaque chose à sa place.* ». Cette méthode tire son nom des cinq initiales de mots japonais désignant une action contribuant à l'amélioration de l'efficacité dans le travail du quotidien.

- **SEIRI** ou ôter de l'inutile : consiste à retirer tout objet inutile sur un poste de travail. Cela ne consiste pas à jeter les objets mais à identifier les éléments utiles au travail et ne conserver qu'eux. Cette étape peut être complétée par l'établissement de règles pour hiérarchiser selon la fréquence d'utilisation, jeter ou relocaliser. (40)
- **SEITON** ou ranger : le poste de travail est organisé afin que tous les objets fréquemment utilisés soient accessibles immédiatement, disposés à la bonne place et dans un emplacement ergonomique. La fréquence d'utilisation est le critère principal permettant de déterminer la distance de rangement qui doit être déterminée avec le soutien et la participation des utilisateurs concernés. Des marquages visuels peuvent être utilisés afin de définir l'emplacement de chaque objet. Du matériel de rangement (armoires identifiées, supports avec empreinte pour outils...) peut également être utilisé. (41)
- **SEISO** ou nettoyer, décrasser pour détecter les anomalies : la propreté du poste de travail est un gage de qualité et permet de se rendre compte visuellement du bon entretien des matériels et équipements utilisés. La propreté permet non seulement d'arriver au résultat d'emplacement nettoyé mais permet aussi de comprendre les modes de dégradations apparents, et donc d'y remédier. Ainsi, cette étape permet par exemple d'identifier les sources de salissures et de mettre en place des actions permettant de les éliminer. (41)
- **SEIKETSU** ou ordonner, rendre évident : un poste ordonné permet de gagner du temps, d'éviter des erreurs et de rendre le travail plus agréable pour tous. Cette étape de standardisation est favorisée par l'utilisation d'outils visuels (comme des tableaux, des couleurs, des symboles ...). Cette standardisation permet à tout individu externe de comprendre l'organisation du poste de travail. (40)
- **SHITSUKE** ou pérenniser, être discipliné : lorsque les étapes précédentes ont été réalisées, il s'agit maintenant de respecter les standards établis, autrement dit de « s'auto-discipliner ». Cette étape consiste à systématiser le respect des meilleures pratiques, à utiliser ces bonnes pratiques et à les améliorer en permanence. L'audit

régulier permet de suivre le respect de la discipline établie. La méthode PDCA (ou roue de Deming) est un très bon outil pour suivre le plan d'action issu des audits.

La méthode 5S permet d'apporter des résultats immédiats en termes de qualité, de coûts, délais et sécurité, grâce à une plus grande efficacité au poste de travail. L'amélioration de ces points amène à optimiser la performance industrielle en atelier. Cette méthode permet également d'augmenter fortement et durablement la motivation, l'état d'esprit des divers collaborateurs, et d'améliorer ainsi leur formation personnelle et leur implication dans le bon entretien de leur atelier ou bureau. L'implication entière du personnel dans son déploiement est primordiale, afin de garantir sa réussite. Le personnel étant directement concerné par les améliorations apportées par cette méthode.

#### c. Le Single Minute Exchange of Die (SMED):

Le SMED est une méthode d'organisation qui cherche à réduire de façon systématique le temps de changement de série, entre deux lots par exemple, avec un objectif quantifié. Un changement de série correspond à un temps non productif.

L'objectif du SMED est de diminuer au maximum ce temps non productif. Pour cela, l'idée est de transférer en temps masqué le plus de tâches possibles qui sont réalisées, au départ, pendant que la machine est arrêtée. (41)

La démarche SMED présente quatre étapes, devant être réalisées de préférence par les opérateurs eux-mêmes. Ceci suppose une formation préalable des opérateurs.

- **Identifier** : observer le processus et identifier les opérations.
- **Extraire** : transférer des opérations internes en opérations externes sans coûts supplémentaires. Une opération externe est une opération réalisée pendant que la machine fonctionne. Une opération interne est une opération faite pendant l'arrêt de la machine.
- **Convertir** : Convertir des opérations internes en opérations externes.
- **Réduire** : Réduire la durée des opérations internes restantes.

Afin de garantir la réussite d'un chantier SMED, le personnel doit être impliqué, formé, les méthodes doivent être standardisées pour garantir la pérennité des modifications proposées.

#### d. Le Management Visuel

Le management visuel contribue à la communication et à l'image de marque de l'entreprise. Son objectif est de définir, à l'aide d'outils visuels, un environnement de travail au plus proche de l'opérateur afin de :

- Faciliter la réactivité et être une aide à la prise de décision,
- Faciliter et simplifier la définition des objectifs.

Le management visuel est ainsi modélisé en atelier, au plus près des personnes concernées, par un tableau de bord. Le tableau de bord permet de matérialiser l'implication de la direction de l'entreprise sur le terrain, afin de challenger les équipes sur les moyens de progresser.

Le tableau de bord est un outil de mesure qui permet, grâce à un ensemble d'indicateurs de pilotage, de prendre des décisions et de mener des actions dans le but d'atteindre les objectifs de performance. Pour ce faire et selon le positionnement de l'entreprise, il existe trois types de tableaux de bord :

- **Tableau de bord « fonctionnel »** : appliqué à la gestion d'une direction, d'un département, d'un service ou d'une tout autre entité.
- **Tableau de bord « projet »** : axé sur le pilotage et le suivi d'un projet sous les aspects techniques, qualité, coûts et délais.
- **Tableau de bord « stratégique »** : axé sur le positionnement de l'entreprise vis-à-vis de ses marchés et de ses opportunités à court, moyen et long terme. Des critères externes à l'entreprise (concurrence) et internes (fonctionnement et résultats économiques) peuvent être représentés.

Le tableau de bord a plusieurs fonctionnalités :

- **Réduire la prise de risque** : mettre en place un tableau de bord au sein d'une entreprise réduit les risques d'incertitude et permet de mieux évaluer les risques. Cet

outil sert également à détecter les nouveaux potentiels risques associés à l'environnement de l'entreprise. Prendre des décisions devient ainsi plus facile.

- **Améliorer la communication** : il favorise aussi bien la communication interne que la communication externe. C'est un support de communication pertinent utilisé comme référentiel commun lors de discussions. De plus, il permet de stabiliser l'information, et de ne présenter que l'essentiel, ce qui est indispensable pour le décideur.
- **Étudier la situation de l'entreprise** : un tableau de bord peut contenir différents aspects de l'information de l'entreprise. En effet, on retrouve aussi bien des informations concernant les secteurs financiers, techniques, de gestion des ressources humaines, commerciale ou de production. Il reflète l'état de l'entreprise à tout instant. Ainsi, il est possible de repérer rapidement les points forts et les dysfonctionnements de l'entreprise. Des éléments de résolution peuvent ensuite plus facilement être mis en évidence.
- **Dynamiser la réflexion** : il ne se contente pas de gérer les alertes, il propose aussi des outils d'analyse pour étudier la situation et suggérer des éléments de réflexion.

La mise en place d'un tableau de bord permet donc de piloter les activités et projets, contrôler les dépenses, respecter les budgets, analyser des tendances, mesurer des écarts, exploiter des résultats, évaluer des risques, consulter un bilan d'activité, prendre connaissance du fonctionnement d'une direction, suivre l'évolution d'un projet ou encore déclencher des actions. Il doit pouvoir être lu et compris par toutes les personnes concernées.

#### e. Le QQQQCCP

Le QQQQCCP est un outil simple et fréquemment utilisé pour définir, caractériser ou décrire une situation ou encore un produit, un service ou un évènement. Cet outil d'aide à la résolution de problèmes comporte six questions clés, posées systématiquement afin d'obtenir une réponse précise et spécifique :

- **Quoi** : description de la problématique, de la tâche, de l'activité.
- **Qui** : description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants.
- **Où** : description des lieux.
- **Quand** : description du moment, de la durée, de la fréquence.

- Comment : description des méthodes, des modes opératoires.
- Combien : description des moyens, du matériel, des équipements.
- Pourquoi : description des raisons, des causes, des objectifs.

#### f. Les 5 Pourquoi

La méthode des cinq pourquoi, utilisée dans la résolution de problèmes consiste à remonter à la source du problème en posant la question « Pourquoi ? ». La question « Pourquoi ? » est posée cinq fois de suite à la réponse précédemment donnée. Cette méthode permet de déterminer les causes premières d'un problème. Elle peut s'utiliser dans un cadre préventif comme dans un cadre curatif.

#### g. Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé méthode 5M, consiste à classer par famille les causes susceptibles d'être à l'origine d'un problème donné, afin de rechercher des solutions pertinentes. Les causes sont alors classées en cinq catégories :

- Matière
- Matériel
- Main d'œuvre
- Méthode
- Milieu

Cette classification en 5M peut être adaptée à la situation, le Matériel est parfois substitué par Moyens ou encore un M peut être ajouté pour la Mesure faisant référence aux activités de reporting et d'évaluation par exemple.

Grâce au développement de l'industrie 4.0, les données accessibles par les entreprises de fabrication de médicaments sont très nombreuses. Le Lean Manufacturing permet d'avoir accès à une multitude d'outils afin d'améliorer la maîtrise des processus. Combiner les données accessibles et ces outils est la promesse d'une maîtrise grandissante des processus et donc de la qualité des produits.

## Partie III : Le dossier de lot

### I. La traçabilité dans l'industrie pharmaceutique

#### 1. Définition

Selon la norme ISO 8402, la traçabilité est définie comme « l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'une entité au moyen d'identifications enregistrées ». Cette notion est aussi renforcée par la norme ISO 9000, en indiquant que la traçabilité est « l'aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement de ce qui est examiné ».

La traçabilité du médicament répond à deux grands objectifs : garantir la qualité du médicament et permettre leurs retraits en cas de problème.

#### 2. La sérialisation

L'OMS estime qu'un médicament sur dix est falsifié dans le monde. Les médicaments les plus concernés sont ceux permettant de traiter des maladies graves telles que le Sida, la tuberculose et le paludisme. Cette falsification touche aussi bien les pays émergents que les pays industrialisés. En Europe, la situation est très variable et la France reste relativement épargnée grâce à un circuit pharmaceutique très contrôlé.

Pour pallier ce fléau des mesures ont été mises en place notamment au sein de l'Union Européenne. En effet, depuis février 2019, le dispositif de sérialisation prévu par la Directive européenne de 2011, dite « Médicaments falsifiés », est obligatoire en France pour tous les médicaments à prescription médicale obligatoire. La sérialisation vise à vérifier l'authenticité d'un médicament à partir de sa mise en distribution et jusque sa délivrance à un patient. Chaque boîte de médicament doit disposer d'un numéro de série permettant d'assurer sa traçabilité. Jusqu'à présent, la traçabilité des produits de santé se faisait par lot. (42)

La sérialisation est une technique informatique sécurisée qui se déroule lors de la production et consiste à identifier chaque boîte de médicament avec un numéro de série unique. Cela permet d'authentifier et de tracer chaque médicament à prescription médicale obligatoire. Le numéro de série sera enregistré dans une base de données nationale et européenne. Ce numéro sera la carte d'identité personnelle de chaque boîte de médicaments, et devra ensuite

être vérifié par les pharmaciens lors de la dispensation qui pourront alors contrôler si le médicament est authentique ou s'il s'agit d'un médicament falsifié. De plus, la sérialisation est couplée à un dispositif anti-effraction permettant de vérifier l'intégrité du conditionnement du médicament. (43)

Ces dispositifs permettent d'accroître la sécurité du circuit du médicament et de réduire les risques liés à sa falsification.

### 3. Notion de lot

Un lot pharmaceutique est une quantité de médicaments fabriqués avec les mêmes matières premières et les mêmes ressources techniques et humaines.

La notion de lot est indispensable dans l'industrie pharmaceutique. Cela permet de retracer avec précision tous les éléments utilisés lors de la fabrication : les matières, les personnes, les locaux et les équipements utilisés. Un numéro de lot est attribué à tous ces éléments pour chaque étape de production (numéro de lot des matières premières, des articles de conditionnement, numéro de lot de fabrication, numéro de lot de conditionnement...). Le but étant d'assurer une traçabilité optimale lors de la production du médicament.

## II. Le dossier de lot et son évolution

### 1. Le dossier de lot

#### a. Définition

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication. Le dossier de lot est un document règlementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement. (44)

Selon le guide des BPF, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. La

reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction. »

- « Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie. »
- « Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. »
- « Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. »
- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant. »
- « Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile. »
- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »
- « Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées. »

En effet, un dossier de lot est donc un ensemble de documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot. Le dossier de lot peut être aussi bien un document papier qu'un support informatique. (25)

#### b. Composition

Le dossier de lot est composé de plusieurs dossiers. En effet, selon le chapitre 4 « Documentation » partie 1 du guide des BPF, le dossier de lot doit être constitué des éléments suivants :

- Le dossier de fabrication

- Le dossier de conditionnement
- Le dossier des essais de contrôle de la qualité
- Le dossier de libération des lots
- Le dossier d'expédition des lots

Quel que soit le dossier, on retrouve systématiquement les éléments suivants :

- Le nom et le numéro de lot du produit,
- Les dates et heures des opérations réalisées,
- L'identification des personnes réalisant et vérifiant les étapes critiques du processus,
- Les informations sur les opérations réalisées y compris sur les équipements utilisés,
- Un relevé des contrôles en cours, les initiales des personnes les ayant réalisés et les résultats obtenus,
- Le rendement obtenu à différentes étapes du processus,
- Des notes détaillées portant sur tout problème particulier ou évènement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions initiales,
- L'approbation par la personne responsable des opérations

Le dossier de lot doit également contenir tous les « enregistrements, données, relevés ou comptes-rendus » qui renseignent sur l'historique du lot et « influencent sur la qualité du produit ». (25)

### c. Rôle et Objectifs

Le rôle du dossier de lot est d'assurer la traçabilité des données permettant de prouver que le médicament a été produit conformément à son AMM. C'est le document sur lequel un pharmacien responsable de la libération s'appuie pour établir que les opérations de fabrication, conditionnement, les essais de contrôles et les résultats de ces opérations sont conformes aux spécifications de l'AMM afin de libérer le lot sur le marché avant sa commercialisation. Il permet d'assurer au patient un risque qualité maîtrisé et conforme aux exigences actuelles de la qualité pharmaceutique.

En cas d'accident dû à l'usage du médicament ou de réclamation client, le dossier de lot permet également de remonter l'historique de fabrication d'un médicament jusqu'à l'origine d'un défaut ou d'expliquer un potentiel lien de cause à effet. Si un défaut est détecté sur un produit fini et qu'il est inhérent à un défaut de matière première par exemple, les lots de ce produit fini ayant utilisés le même lot de matières premières pourront être facilement retrouvés, isolés et contrôlés.

#### d. Problématiques rencontrées liées à l'utilisation du papier

Le dossier de lot soulève de nombreuses problématiques dans l'industrie pharmaceutique. Ces problématiques sont en grande partie liées au format papier du dossier qui est le format majoritairement utilisé aujourd'hui. (45)

En effet, le format papier du dossier de lot pose de nombreux problèmes :

- **Circulation lente** du dossier physique.
- La **perte de dossiers** : un dossier de lot est composé de plusieurs dossiers regroupant de nombreuses données.
- La **perte de documents et des données associées** : les documents sont constitués de feuilles volantes qui sont ensuite regroupées en un dossier.
- Une **lisibilité difficile** des données manuscrites liée à l'écriture de chacun des intervenants.
- Des **données manquantes** : erreurs humaines lors du report d'informations ou du contrôle des dossiers.
- **Pas de blocage possible** à la saisie : des renseignements peuvent être inscrits dans un ordre non chronologique ou à posteriori de la réalisation d'une action ce qui est contraire aux BPF.
- **Un coût de stockage important** : volumétrie importante, durée et conditions de conservation contraignantes.
- **Cloisonnement de l'information** : il n'existe pas de copies, toutes les informations sont regroupées au même endroit. Le dossier de lot ne peut donc pas être consulté par plusieurs personnes simultanément. L'accès à l'information est difficile et

chronophage. Souvent, l'entreprise a besoin de retranscrire informatiquement les données afin de faire des études statistiques par exemple.

- Un **circuit de correction et de validation** des nouvelles versions du dossier **complexe et contraignant**.

Les problématiques énoncées ci-dessus peuvent avoir plusieurs conséquences, notamment :

- **L'allongement du temps de cycle du dossier de lot.** La recherche d'informations manquantes ou erronées est une opération qui demande du temps mais qui est très importante d'autant plus dans le cadre de déviation qualité. Le temps de revue du dossier par les services de qualité et de production est alors allongé. Ce qui va décaler la libération du lot et donc retarder sa disponibilité sur le marché.
- **Une perte de temps** des techniciens de production. Le personnel de production consacre du temps à rechercher des informations manquantes, des documents manquants mais aussi à retranscrire des données sur l'ordinateur à des fins statistiques.
- **Coût humain** : La revue humaine des dossiers doit être faite par chacun des services qualité et production. C'est une tâche longue, répétitive et qui mobilise de nombreuses ressources.
- **Coût matériel potentiel lors d'une perte de données** : une entreprise pharmaceutique qui ne peut pas prouver qu'un médicament a été produit conformément à son AMM si des données critiques sont absentes par exemple, doit détruire le lot fabriqué.
- **Critiques** lors d'audits d'agences gouvernementales concernant la robustesse de la gestion de la documentation liée au dossier de lot papier.

## 2. Le dossier de lot électronique

Dans un contexte où l'industriel cherche à se démarquer de ses concurrents, le circuit de dossier de lot constitue un levier de performance pour réduire le temps de cycle de fabrication-libération. En effet, son flux est parallèle à celui de la fabrication et les deux circuits doivent être synchronisés sous peine de ralentir la libération du produit.

A l'ère du numérique et de l'industrie 4.0, dématérialiser le dossier de lot semble être une solution incontournable pour certains industriels du médicament. D'autant plus que les solutions informatiques se multiplient et se personnalisent selon les besoins de l'utilisateur. Il est important de se renseigner sur les avantages et les inconvénients de ce type de système.

#### a. Intérêts

Dématérialiser le dossier de lot présente de nombreux avantages, notamment (45) :

La **fiabilisation des données** à travers les sauvegardes informatiques et l'intégration de données issues des automates. En effet, grâce à la communication entre les systèmes informatiques, le système de dossier de lot électronique peut récupérer directement les données qui proviennent d'automates de production (Cuves automatisées, centrifugeuses, balances...). Cela permet d'éviter par exemple la recopie d'informations par les techniciens représentant une perte de temps et une potentielle source d'erreur.

Une **meilleure maîtrise statistique des données** : les données sont enregistrées dans des bases de données paramétrables et peuvent donc générer des compilations de données statistiques sous forme graphique ou encore des tableaux de bord.

Une **maîtrise de la saisie de données** : certains systèmes obligent l'utilisateur à saisir les données selon un ordre établi. Des verrous l'empêchent de poursuivre la saisie si l'exhaustivité des données des étapes précédentes n'est pas respectée, ce qui permet de réduire le risque d'avoir des données manquantes.

La **rapidité des échanges d'informations** : les utilisateurs peuvent consulter instantanément et simultanément les informations des dossiers depuis différents postes informatiques. Cela évite de faire transiter des dossiers papiers pour accéder à l'information et réduit le risque de perte des informations.

Le **remplissage du dossier en concurrence de saisie** par plusieurs utilisateurs : certains systèmes permettent la saisie des dossiers par plusieurs utilisateurs simultanément. Cela permet de remplir deux parties différentes d'un dossier en même temps tout en respectant le principe de remplissage en temps réel.

Une **typographie unique et lisible** : élimine les risques d'erreur de lecture des données saisies.

Une **amélioration de la reproductibilité** de la saisie avec une diminution des erreurs de saisie et de variabilité : les données saisies peuvent être préconfigurées, en laissant au technicien le choix entre des possibilités de réponses pré-enregistrées.

Un **contrôle des valeurs saisies en temps réel** : les systèmes peuvent être configurés afin de mettre en évidence des non-conformités en fonction des valeurs attendues ou même bloquer la progression dans le dossier.

Une **diminution du nombre de déviations** puisque les erreurs de saisies sont diminuées, les données manquantes aussi, tout comme le risque de perte d'un document.

Une **diminution du temps de libération** : le service qualité qui effectue un travail de revue des dossiers avant de les libérer peut anticiper cette tâche en consultant les dossiers informatiques au lieu d'attendre la fin de fabrication pour être en possession du dossier papier. Mais aussi grâce à la mise en place de guides pour la revue (mise en évidence des paramètres critiques, des non-conformités...).

Des **coûts d'archivage diminués**, même si des salles dédiées aux serveurs de sauvegarde sont nécessaires, l'espace requis est moindre et il n'y a plus de transport de dossiers. Des gains de temps et d'espace sont à noter.

## b. Inconvénients

La digitalisation du dossier de lot comporte de nombreux avantages. Cependant, il ne faut pas négliger ses inconvénients auxquels il faudra faire attention en vue d'une mise en place d'un dossier de lot numérique. (45)

Les inconvénients peuvent être classés en trois catégories :

- Inconvénients liés à l'humain :

**Déresponsabilisation** : en contrôlant les saisies faites par l'opérateur et en le guidant, le système informatique assiste le personnel de production et l'opérateur peut alors passer à un état passif où il fait confiance au système mis en place sans le remettre en cause.

**Perte de savoir-faire** du personnel de production avec notamment des contrôles et des calculs automatiques.

- Inconvénients liés au projet :

Un **coût matériel important** avec la mise en place d'un parc informatique puis son entretien, le coût du logiciel et de ses licences. L'infrastructure informatique est à prendre en compte car elle doit répondre aux exigences fonctionnelles du logiciel et cela nécessite parfois une adaptation, par exemple l'élargissement de la couverture wifi.

La **mise en place d'un service support** réactif et adapté afin de contrer les incidents éventuels pouvant avoir un fort impact sur la production.

Un **coût humain important** lié à l'envergure du projet de digitalisation du dossier de lot qui va mobiliser de nombreuses ressources :

- o L'entreprise peut choisir de faire appel à des consultants pour l'aider dans ce projet. Cela permet de ne pas emboliser la routine opérationnelle puisque cette politique permet de faire appel aux experts internes ponctuellement. Cependant les consultants étant externes à l'entreprise, leurs connaissances des procédés de fabrication et des besoins utilisateurs sont moindres.
- o L'entreprise peut au contraire choisir de réquisitionner des ressources en interne. Le principal avantage de cette approche est la connaissance fine et profonde de leurs besoins mais cela risque de freiner les routines opérationnelles dans lesquelles ces ressources étaient impliquées.

- Inconvénients liés à l'installation d'un système informatique :

Installer un système informatique dans une industrie pharmaceutique n'est pas sans risque, notamment lorsque le système en question agit sur des données de traçabilité de production. Installer un nouveau système d'informations qui génère une dérive dans la traçabilité des données peut mener à des conséquences dramatiques pour la santé publique et l'entreprise. C'est pourquoi il est important d'accorder du temps à mesurer et analyser les risques dans l'avant-projet.

Mettre un place un système informatisé de dossiers de lots n'est pas une finalité : les entreprises qui souhaitent réduire leur temps de libération de lot peuvent travailler sur le flux

papier existant. Souvent, c'est le parti pris par les entreprises pour observer des gains significatifs en efficacité sans investir d'importantes sommes, et elles se penchent dans un second temps sur le dossier de lot électronique.

### c. Règlementation spécifique appliquée au dossier de lot électronique

#### **La sauvegarde des données :**

La commission européenne précise dans son article 9 « Documentation » de la Directive 2003/94/CE : « Lorsque l'usage de documents écrits est remplacé par des systèmes de traitement électroniques, photographiques ou autres, le fabricant doit d'abord valider les systèmes en prouvant que les données seront correctement conservées pendant la période envisagée. Les données conservées de cette façon sont facilement restituées de façon lisible et transmises sur demande aux autorités compétentes. Les données mémorisées sur support électronique sont protégées par des méthodes telles que la réalisation de copies de secours et le transfert sur un autre système de mémorisation de façon à ce qu'elles ne risquent pas d'être perdues ou endommagées, et une piste de vérification est tenue à jour. » (46)

Les données doivent donc :

- Être sauvegardées à intervalles réguliers dans des emplacements sûrs.
- Être contrôlées afin d'assurer leur fiabilité.
- Pouvoir être retrouvées en cas de panne. Un « mode dégradé » ou plan de secours doit être mis en place afin de permettre d'accéder rapidement aux données.
- Pouvoir être copiées et protégées.

#### **La double vérification :**

Lorsque des données critiques sont saisies par l'utilisateur, une vérification de la saisie est nécessaire. Cette vérification peut se faire par un autre utilisateur à travers un système informatique validé. L'identité du vérificateur doit être contrôlée et sauvegardée. (45)

## **Le personnel :**

Le guide des BPF précise que :

- Les utilisateurs doivent être formés : « Afin d'effectuer les tâches qui lui sont imparties, le personnel doit bénéficier des qualifications et niveaux d'accès appropriés et ses responsabilités doivent être clairement définies. » (25)
- Toutes les phases du projet ainsi que le fonctionnement en routine doivent être suivi par un personnel compétent.

## **Signatures électroniques :**

Selon l'annexe 11 du guide des BPF :

« Les enregistrements électroniques peuvent être signés électroniquement. Les signatures électroniques doivent :

- a- Avoir la même valeur, au sein de l'entreprise, qu'une signature manuscrite ;
- b- Être définitivement liées aux documents auxquels elles se rapportent ;
- c- Comprendre l'heure et la date de leur application. » (25)

La réglementation américaine vient compléter les exigences énoncées ci-dessus. Selon la réglementation 21 CFR partie 11 de la FDA, la signature électronique est « une compilation de données informatiques de tout symbole ou série de symboles exécutés, adoptés ou autorisés par un individu constituant un engagement légal équivalent à la signature manuscrite d'un individu ».

- « Chaque signature électronique utilisée doit être unique pour chaque individu et ne peut être réutilisée ou affectée à un autre individu.
- Les organisations doivent vérifier l'identité de l'individu avant de lui attribuer une signature électronique.
- Les organisations doivent également certifier par écrit (sur support papier) à la FDA qu'elles souhaitent utiliser leur signature électronique comme l'équivalent légal de leur signature manuscrite, et, le cas échéant, soumettre des attestations supplémentaires de leur intention à la FDA ». (47)

## Gestion des accès :

La solution informatique choisie doit permettre de gérer les accès des utilisateurs dans le but de :

- Maîtriser la saisie des données afin qu'elles ne puissent être modifiées que par les personnes autorisées.
- S'assurer que deux utilisateurs ne puissent se connecter/signer électroniquement à l'aide d'une même combinaison (identifiant et mot de passe).
- S'assurer que le mot de passe soit d'une longueur minimale et qu'il soit régulièrement modifié.
- D'empêcher la saisie d'un utilisateur différent de celui connecté grâce à une déconnexion automatique.

### 3. Solutions existantes pour utiliser un dossier de fabrication électronique

La dématérialisation du dossier de fabrication peut se faire selon deux principes : soit le principe dit « paper on glass » soit le principe « mode opératoire ». Les logiciels permettant cette digitalisation se doivent de respecter le principe d'intégrité des données ALCOA+ qui signifie que les données doivent être Attribuables, Lisibles, Contemporaines, Originales, Fiables et Complètes. Ils vont permettre de décharger les équipes responsables de la qualité et de la fabrication de la corvée de documentation. Ils contribuent donc à l'amélioration de la qualité des produits et des indicateurs clés de performance.

Ces deux types de digitalisation du dossier de fabrication répondent à un besoin différent et permettent de s'adapter à tous les types d'entreprises dans le secteur industriel pharmaceutique.

#### a. Principe d'une solution « paper on glass »

Une des solutions existantes pour digitaliser le dossier de lot de fabrication est une solution dite « paper on glass ». Ce type de logiciel permet de transformer un système de production basé sur le papier sans modifier les process ni les équipements de production. En effet, on

peut les qualifier de « léger » car ils s'installent comme une application sur les serveurs de l'entreprise et utilisent Word comme interface de remplissage. Cependant, tous les processus de qualification et validation sont à faire afin de valider son utilisation au sein d'une entreprise pharmaceutique mais c'est un processus plus « léger » que les logiciels proposant une solution dite « mode opératoire ». (48)

Un exemple de logiciel illustrant ce type de solution « paper on glass » est le logiciel Ciidoc® (courbon-software, France).

Le logiciel Ciidoc® fonctionne via une interface avec le logiciel Word. La version électronique du dossier de lot papier est repris dans laquelle seront insérées des balises paramétrables. Ces balises seront à compléter directement via le logiciel par les opérationnels. Le paramétrage des balises est important car il permet de mettre en évidence les paramètres critiques du dossier de fabrication afin par exemple d'attirer l'attention lors de la revue du dossier de lot mais aussi de s'assurer de leur conformité via un système de surbrillance. Différents types de balises existent (listes, case à cocher, calculs automatiques, texte...) et certains paramètres seront insérés automatiquement par un simple clic comme la date, l'heure, ou encore la signature de l'opérationnel. Le modèle de dossier de lot de fabrication et les balises correspondantes est appelé Master Smart Document ; c'est ce modèle qui servira en routine pour créer chaque dossier de lot qui sera alors complété lors de la fabrication. Toutes les données sont sauvegardées dans une base de données et l'identification des personnes utilisant le logiciel est obligatoire avec une segmentation des rôles. Les informations complétées s'enregistrent en temps réel dans une base de données exploitable permettant alors de faire des analyses statistiques. Une fois le document complété, une version PDF peut être générée pour faciliter la diffusion et l'accessibilité des documents.

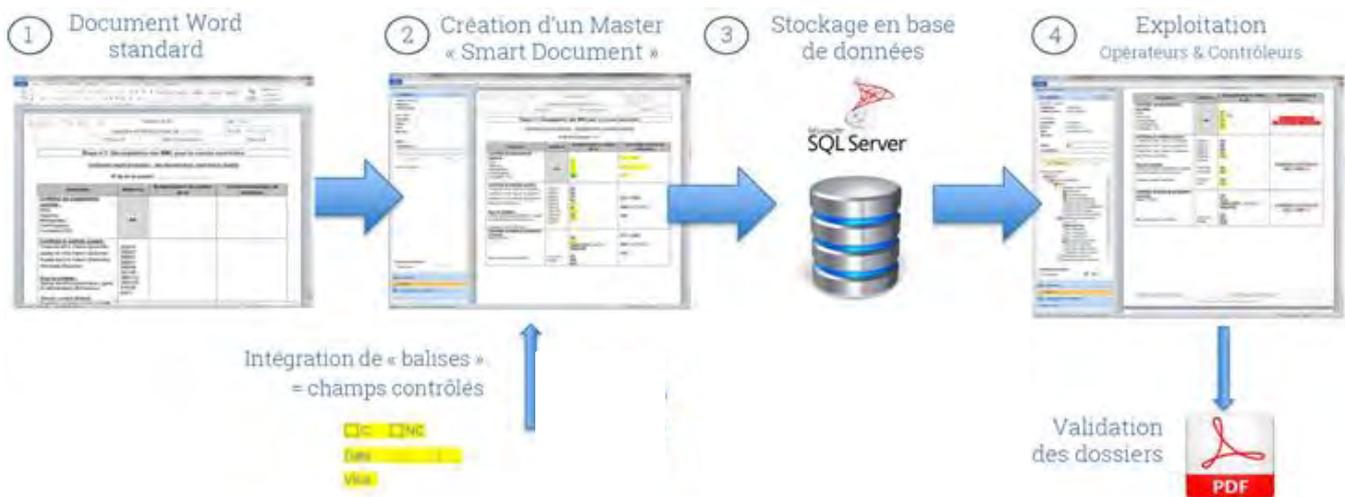


FIGURE 8 SCHEMA DU FONCTIONNEMENT DU LOGICIEL CIIDOC®

Ce type de logiciel permet de mettre en place un projet de digitalisation du dossier de lot sur une temporalité relativement courte avec :

- Une transposition quasi à l'identique du dossier de lot de fabrication existant,
- Une minimisation de la mobilisation des ressources,
- Une compatibilité importante des infrastructures informatiques,
- Un coût relativement faible pour ce type de projet,
- Une récupération du contenu de toutes les balises permettant des analyses statistiques complètes et rapides.

De plus, les opérationnels restent acteurs dans le remplissage du dossier de lot et leur expertise est importante.

Cependant, ce type de logiciel n'offre pas une digitalisation complète car il n'y a pas de liaison directe entre le logiciel et les différents appareils de mesures ou équipements. Il permet d'améliorer la traçabilité des enregistrements, de simplifier le remplissage et la revue des documents mais ouvre également d'autres perspectives pour améliorer la gestion des processus qualité ou la performance. (49)

## b. Principe d'une solution « mode opératoire »

Une autre manière de digitaliser le dossier de lot de fabrication est de faire appel à des logiciels fonctionnant sur le principe de « mode opératoire ». Ce type de logiciel est en réalité une suite logicielle permettant de mesurer, collecter, piloter les informations pour optimiser les ressources de production, de conditionnement et de stockage avec des modules adaptables selon les besoins des industriels.

Les processus liés au dossier de lot papier sont sous forme de procédures, ces logiciels permettant de digitaliser le dossier de lot fonctionnent selon un système de logigramme. En effet, le dossier de lot sera alors exécuté en tant que mode opératoire c'est-à-dire selon un enchaînement d'opérations dans lesquelles sont incluses des fonctions. Pour déployer ce type de logiciels, il est souvent nécessaire de repenser les processus écrits associés au dossier de lot afin de les figer un maximum et les transformer en logigrammes. La principale difficulté de cette adaptation est l'exhaustivité des cas de figures rencontrés. En effet, pour que le logiciel puisse gérer de façon autonome tous les cas de figures, il faut que la marche à suivre soit préalablement définie. Le remplissage du dossier de lot se fera alors en minimisant l'intervention des opérationnels.

L'interfaçage de ces logiciels avec les logiciels de gestion de production représente un réel atout car le dossier de lot comporte des informations de plusieurs systèmes d'information différents telles que les informations de consommation des matières premières dans l'ERP. En effet, ces logiciels interfacés pourront recueillir les informations et les reporter directement dans le dossier de lot. Cela permettra d'optimiser le remplissage du dossier. De plus, cela permettra de gérer en temps réel la production et de mettre en place la revue par exception.

Ce sont des logiciels dans lesquels tout est contrôlé ce qui permet par exemple d'éliminer les oublis. Il faut être vigilant car cela peut aussi être bloquant. En effet, il faut valider chaque étape du dossier de lot avant de pouvoir passer à l'étape suivante et en cas de mauvais paramétrage le risque de bloquer la production est important.

Leur déploiement s'inscrit dans un projet de plusieurs années impliquant une forte mobilisation des ressources et un coût important. Toutefois, les gains attribuables à leur mise en place sont eux aussi élevés. Le dossier de lot électronique permet de gagner du temps en production, d'éviter des écarts d'intégrité des données et de perte de données brutes.

Il existe donc deux manières d'aborder la digitalisation du dossier de lot et chaque entreprise pharmaceutique pourra trouver une solution adaptée à ses besoins. La solution « mode opératoire » apparaît comme une solution plus globale alors que la solution « paper on glass » permet une transition plus douce vers le digital. L'ère de l'industrie 4.0 pousse les entreprises à se digitaliser et les autorités compétentes tendent à les soutenir.

## CONCLUSION

L'Industrie 4.0 a permis de nombreuses améliorations dans le milieu de l'industrie et cela touche aussi la production des médicaments. La mise en œuvre des nouvelles technologies au sein des usines de production de médicaments représente un véritable défi, mais les avantages qui leur sont attribués représentent un enjeu majeur pour leur pérennité des entreprises pharmaceutiques. Compte tenu des vastes connaissances institutionnelles et réglementaires accumulées sur les technologies utilisées jusqu'à aujourd'hui pour la production des médicaments, l'industrie pharmaceutique présente un léger retard sur l'utilisation de ces nouvelles technologies. De plus, le cadre réglementaire très strict appliqué au circuit du médicament renforce le défi que représente l'innovation par l'intégration de nouvelles technologies au sein de la production pharmaceutique.

Bien que réticentes sur la mise en place et la maîtrise des nouvelles technologies, les autorités compétentes prennent conscience de l'intérêt qu'elles représentent si elles sont mises en place dans l'industrie pharmaceutique. En effet, grâce à la promesse d'une meilleure accessibilité des données, d'une meilleure maîtrise des processus de fabrication et de la qualité des médicaments produits ; ces technologies innovantes se font une place dans le monde pharmaceutique. Les autorités commencent à encourager les industriels à amorcer leur transition vers le digital.

L'intégration de l'industrie 4.0 dans le domaine pharmaceutique représente une avancée majeure pour la gestion du dossier de lot. Cette transformation, pouvant se faire par le développement du dossier de lot électronique, permet d'améliorer la qualité, la traçabilité et l'efficacité des processus de fabrication des médicaments. Cela se traduit par des produits pharmaceutiques plus sûrs, de meilleure qualité et plus efficaces pour les patients, tout en facilitant la tâche des professionnels de la santé et des organismes régulateurs.

Les nombreuses solutions de digitalisation du dossier de lot de fabrication permettent à chaque entreprise de trouver l'outil le plus adapté à ses besoins et il est nécessaire d'appréhender cette digitalisation avec une approche globale et tournée vers le long terme. L'adoption continue de l'industrie 4.0 dans ce secteur promet de soutenir l'innovation et l'amélioration constante de la chaîne de production pharmaceutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Qu'est-ce qu'un médicament ? Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
2. EMA. EMA [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema\\_fr](https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr)
3. ANSM. En bref - ANSM [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
4. ANSM. Notre rôle dans le système de santé - ANSM [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/notre-role-dans-le-systeme-de-sante>
5. DICOM\_Marie. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Organisation des directions et services du ministère de la Santé et de la Prévention. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/les-ministres/organisation-11312/article/organisation-des-directions-et-services-du-ministere-de-la-sante-et-de-la>
6. HAS. Haute Autorité de Santé. 2023. La HAS en bref. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452559/fr/la-has-en-bref](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)
7. Ministère de la Santé et de la Prévention. Haute Autorité de Santé. 2023. Missions de la HAS. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)
8. HAS. Haute Autorité de Santé. 2023. Commission de la Transparence. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence)
9. Anne.T CEPS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. CEPS (Comité économique des produits de santé). Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
10. Assurance Maladie. Gouvernance Assurance Maladie [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/notre-fonctionnement/gouvernance/gouvernance-assurance-maladie>
11. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Autorisation de mise sur le marché (AMM). Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
12. ICH. ICH Official web site : ICH. 2023. ICH Official web site : ICH. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
13. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription

compassionnelle. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>

14. Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Le développement du médicament. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>
15. Philippe Abecassis, Nathalie Coutinet. Economie du médicament. La Découverte. Paris; 2018. 116 p. (Repères Economie).
16. Flamary M. CSC - Industrie Pharmaceutique [Internet]. Disponible sur: [https://issuu.com/mflamary/docs/industrie\\_pharmaceutique\\_csc](https://issuu.com/mflamary/docs/industrie_pharmaceutique_csc)
17. LEEM. La production pharmaceutique c'est quoi ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
18. Organisation internationale, de normalisation. Principes de management de la qualité. 2016;20.
19. Organisation internationale. ISO - Organisation internationale de normalisation [Internet]. Disponible sur: <https://www.iso.org>
20. Ministère de la Santé et de la Prévention. Pharmacopée - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/pharmacopee>
21. ANSM. La Pharmacopée française - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
22. ANSM. La Pharmacopée européenne - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/pharmacopee/la-pharmacopee-europeenne>
23. OMS. The International Pharmacopoeia [Internet]. Disponible sur: <https://digiollections.net/phint/2020/index.html#p/home>
24. ICH Official web site : ICH [Internet]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
25. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication Août 2023.pdf.
26. N. Sarah Arden, Adam C. Fisher, Katherine Tyner, Lawrence X. Yu, Sau L. Lee, Michael Kopcha. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. International Journal of Pharmaceutics. 1 juin 2021;602:120554.
27. Joseph M. Juran, Frank M. Gryna, Richard S. Bingham. Quality Control Handbook. 3<sup>e</sup> éd. McGraw-Hill; 1974. 1600 p.

28. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk Based Approach [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/77391/download>
29. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development [Internet]. [cité 17 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf)
30. Jiménez-González C, Poechlauer P, Broxterman QB, Yang BS, am Ende D, Baird J, et al. Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers. *Org Process Res Dev.* 15 juill 2011;15(4):900-11.
31. Selcuk S. Predictive maintenance, its implementation and latest trends. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture.* 1 juill 2017;231(9):1670-9.
32. José GRAMDI. Lean Management et excellence industrielle [Internet]. Vol. base documentaire : TIP083WEB., Techniques de l'ingénieur Conception et Production. Editions T.I.; 2012. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/genie-industriel-th6/methodes-de-production-42521210/lean-management-et-excellence-industrielle-ag4112/>
33. Hicks BJ. Lean information management: Understanding and eliminating waste. *International Journal of Information Management.* août 2007;27(4):233-49.
34. Olivier Fontanille, Eric Chassende-Baroz, Charles de Cheffontaines, Olivier Frémy. *Pratique du Lean - Réduire les pertes en conception, production et industrialisation.* Dunod. 2010. 208 p. (Fonctions de l'entreprise).
35. Aldéric PETITQUEUX. *Implementation Lean: application industrielle.* 10 oct 2006; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-logistique-et-supply-chain-tiagl/archive-1/implementation-lean-application-industrielle-ag5195/fondements-et-origine-ag5195niv10001.html>
36. J. Liker, M. Balle, G. Beauvallet. *Le modèle Toyota - 14 Principes qui feront la réussite de votre entreprise.* Pearson France; 2009. 391 p. (Management en action).
37. Melton T. The Benefits of Lean Manufacturing: What Lean Thinking has to Offer the Process Industries. *Chemical Engineering Research and Design.* 1 juin 2005;83(6):662-73.
38. Womack J, Jones D. *Lean Thinking : Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation.* Vol. 48, *Journal of the Operational Research Society.* 1996.
39. Stevenson WJ, Erhan Mergen A. Teaching Six Sigma concepts in a business school curriculum. *Total Quality Management & Business Excellence.* 1 juill 2006;17(6):751-6.
40. Rother M, Shook J. *Learning to see: value-stream mapping to create value and eliminate muda.* Version 1.5 ; 20th Anniversary Edition. Boston: Lean Enterprise Inst; 2018. 134 p.

41. Biteau R, Biteau S. La maîtrise des flux industriels. Paris: Éd. d'Organisation; 2003.
42. Directive 2011/62/UE du parlement européen et du conseil du 8 juin 2011 [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0062>
43. Guide méthodologique de sérialisation des médicaments en établissements de santé | Agence régionale de santé PACA [Internet]. Disponible sur: <https://www.paca.ars.sante.fr/guide-methodologique-de-serialisation-des-medicaments-en-etablissements-de-sante>
44. Journal officiel n° L 193 du 17/07/1991 p. 0030 - 0033; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 20 p. 0206 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 20 p. 0206 ; [Internet]. OPOCE; 1991. Directive 91/356/CEE de la Commission Européenne. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31991L0356>
45. Rémi Haegel. Mise en place d'un système informatisé en production pharmaceutique : application avec le dossier de lot électronique. Université de Poitiers; 2017.
46. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L oct 8, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
47. 21-CFR-Part-11-Guidance-Manual.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://cri.uchicago.edu/wp-content/uploads/2021/04/REDCap-21-CFR-Part-11-Guidance-Manual.pdf>
48. Harrison R. "Paper on Glass" User Centric Batch Operations – A Productivity Game Changer for Paper Driven Pharmaceutical Production. 2014;
49. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2021. Digitalisation des enregistrements de production, un nouveau défi. Disponible sur: <https://www.a3p.org/digitalisation-enregistrements-production/>

---

## **RESUME en français**

Le dossier de lot est défini comme un ensemble de documents dans lesquels sont inscrites les informations concernant la fabrication, le conditionnement et le contrôle du médicament. Son rôle est d'assurer la traçabilité des données afin de prouver que le médicament a été fabriqué conformément à l'AMM. Le format papier du dossier était majoritaire chez les industriels mais avec le développement de l'industrie 4.0, une transition vers le digital s'est amorcée. Les industriels s'intéressent à sa dématérialisation car elle présente de nombreux gains en termes de qualité, de maîtrise des processus et des coûts mais aussi de compliance réglementaire. La réglementation applicable au médicament étant très stricte, le déploiement du dossier de lot électronique peut être difficile à mener, il faut adopter une approche globale.

---

---

## **Titre et résumé en Anglais : Industry 4.0 and its impact on the batch record.**

The batch record is a set of documents which contain the manufacturing, packaging, and in process control testing information relating to a certain medicinal product. Its role is to ensure data traceability and to prove that medicinal products are manufactured in accordance with the AMM. Previously, the paper format was the most used by the pharmaceutical industry but with the development of the 4.0 industry, the digital transition has begun. Industries are interested by its digitalization because it increases quality, process control, cost saving and also regulatory compliance. The specificity of regulatory requirements slows down the development of the electronic batch record, its implementation is therefore complex and needs to be approached with a comprehensive view.

---

---

## **DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

---

### **MOTS-CLES :**

Industrie 4.0, Dossier de lot, Digitalisation, Qualité, Lean Manufacturing

---

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :** Université Paul Sabatier Toulouse 3 – Faculté de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques – 35, chemin des maraichers 31062 Toulouse Cedex

**Directeur de thèse :** CAZALBOU Sophie

**Auteur :** FAVARO Lola

**Soutenance :** le 27 octobre 2023 ; à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier Toulouse III.