

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2025-2026

N° 82

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Floriane LORY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 octobre 2025

Pharma 4.0 et Lean Management : Catalyseurs de l'Evolution de l'Industrie Pharmaceutique

JURY

Président : Marie-Claude Viaud-Massuard

Directeurs : Catherine Col et Marie-Claude Viaud-Massuard

Membres :

- Marie-Claude Viaud-Massuard – Pharmacien, Enseignant-Chercheur, Tours
- Catherine Col, Enseignant-Chercheur, Bordeaux
- Anne-Claire Dupont – RadioPharmacien, Praticien hospitalier, Tours
- Frédéric Joudon - Pharmacien, Gérant d'officine, Loches
- Anne Zouggar-Amrani – Enseignant-Chercheur, Bordeaux

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	Pharmacologie
SENECHAL	Olivier	Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie

INRAE
INRAE
INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : Lundi 20 octobre 2015

L'étudiant

Ane LOREY Floriane

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame Catherine Col pour avoir accepté la co-direction de cette thèse ainsi que pour son soutien et ses conseils avisés tout au long de ces deux dernières années entre Bordeaux et vie professionnelle. Je remercie également Madame Viaud-Massuard pour avoir assuré la co-direction et la présidence de cette thèse, mais aussi pour avoir été une figure d'encadrement marquante tout au long de mon parcours universitaire à Tours, autant en PACES que par la suite.

Je souhaite également remercier l'ensemble des membres du jury, Anne pour nos échanges divers et ta curiosité scientifique, Frédéric pour ces deux années en officine et Anne-Claire pour cet externat de Radiopharmacie que je n'oublierai pas.

Je suis infiniment reconnaissante envers mes parents pour leur soutien constant au fil de ces 25 dernières années, pour leur temps, leurs sacrifices et pour m'avoir ouvert la voie. Merci à ma petite sœur, qui a toujours été un rayon de soleil et dont je ne pourrais être plus fière, ainsi qu'à ma famille pour leur présence et leur appui.

Je n'oublie pas mes enseignants : de Cigogné, Yannick, qui m'a transmis la soif d'apprendre, l'envie de découvrir le monde et les autres. De Tours qui m'ont apporté leurs connaissances et leur encadrement pendant ces nombreuses années. De Bordeaux, du LTPIB pour avoir partagé leur passion et leur bienveillance.

Enfin, une pensée sincère à toutes les personnes que j'ai croisées au cours de ce chemin. Chaque rencontre, chaque échange et chaque expérience me sont précieuses, m'ont enrichie, fait évoluer, et ont contribué plus ou moins directement à la clôture de ce chapitre universitaire de par cette thèse.

Table des matières

Introduction	1
Partie I. Une industrie sous tension, entre santé publique, révolutions industrielles et modèles obsolètes.....	2
I.1 L'équilibre fragile entre soin et profit.....	2
I.1.1 Le double objectif	2
I.1.2 Les risques de stagnation industrielle.	3
I.1.3 Les dérives d'une logique purement financière.	5
I.2 Les révolutions industrielles et leurs impacts sur les modèles de production	7
I.2.1 La première révolution industrielle : de l'artisanat à la mécanisation (fin XVIIIe, début XIXe siècle)	8
I.2.2 La seconde révolution industrielle : production de masse et organisation du travail (fin XIXe, début XXe siècle)	9
I.2.3 La troisième révolution industrielle : automatisation, informatique, flexibilité (milieu du XXe siècle)	10
I.2.4 La quatrième révolution industrielle.....	11
I.3 Les limites des modèles traditionnels de production	12
Partie II. Le Lean Management, genèse, principes et déploiement global	14
II.1. Le Toyota Production System, genèse et architecture du modèle Lean.....	14
II.1.1. Le Japon d'après-guerre, contraintes et résilience	14
II.1.2. Figures fondatrices et influences croisées	15
II.1.3. Vers un nouveau paradigme, rupture avec les modèles occidentaux	15
II.1.4. La maison Lean : architecture conceptuelle du TPS :	17
II.2 Les trois ennemis de la performances, Muda, Mura, Muri.....	20
II.2.1 Les sept mudas : Une classification de la valeur non-ajoutée.....	20
II.2.2 Le Mura	22
II.2.3 Le Muri	23
II.3 : La culture Lean et ses leviers	24
II.3.1 La valeur du Gemba, voir comprendre et agir au plus près du réel	24
II.3.2. Le Kaizen, amélioration continue et intelligence collective	26
II.3.4 : Les outils de résolution de problème, PDCA, A3,5Whys	28
II.4 Du Lean Manufacturing au Lean Management global.	31
II.4.1. La reconnaissance internationale :du MIT à The Machine that changed the World. ...	31
II.4.2 Vers un management transversal, Lean Healthcare, Lean Office, Lean Engineering ..	32
II.5 Les outils du Lean : De la théorie à la pratique :.....	35
II.5.1 Cartographie des flux (Value Stream Mapping, VSM).....	35
II.5.2 5S, management visuel et standardisation.	37

II.5.3 SMED (Single Minute Exchange of Die)	38
II.5.4 Kanban et flux tirés : piloter les réapprovisionnements de manière agile.....	39
II.5.5 Andon et Jidoka : rendre l'anomalie visible, redonner le pouvoir d'agir.	41
II.6 Déployer le Lean en milieu GxP , Contraintes, adaptations et ouverture vers le numérique.	43
II.6.1 Le cadre GxP et le Lean, une association sous contraintes	43
II.6.2 Adapter la TPM à la pharma : une maison Lean conforme aux exigences	44
II.6.3 Enjeux pratiques, résultats et tensions observées sur le terrain.....	46
II.6.4 Une porte d'entrée vers le Lean augmenté.....	47
Partie III. La Pharma 4.0, vers une transformation numérique de l'industrie pharmaceutique ...	49
III.1. Introduction, la Pharma 4.0, catalyseur de la transformation industrielle.....	49
III.2 Des infrastructures connectées, flexibles et fiables	50
III.2.1 Gouvernance des données et exigences réglementaires dans la pharma 4.0	50
III.2.2 Architecture humaine de la gouvernance, rôles et responsabilités	54
III.2.3 La cybersécurité, pilier invisible de la Pharma 4.0.....	55
III.2.4 Encadrement réglementaire de la digitalisation, GAMP5 et traçabilité numérique	57
III.2.5 Le cloud computing, socle de flexibilité numérique	58
III.2.6 L'intégration IT/OT, allier opérationnel et décisionnel dans l'industrie	60
III.2.7 Objets connectés (IoT) et systèmes cyberphysiques, vers des usines plus sensibles et réactives	62
III.3 L'intelligence des données au cœur du système	74
III.3.1 Le Big Data et l'analyse avancée, de la donnée brute aux informations exploitables. 75	
III.3.2 L'intelligence artificielle, du raisonnement statistique à la décision augmentée.	79
III.3.3 Simulation numérique et jumeaux numériques : vers une production modélisée, prédite, optimisée.	84
III.4 Nouveaux usages, nouvelles interfaces	89
III.4.1 Réalité augmentée, réalité mixte et réalité virtuelle, vers un humain augmenté.....	89
III.4.2 La fabrication additive, vers une production et des process sur mesure.....	92
Partie IV. Le Lean 4.0 et les usines du futur, catalyseurs de l'évolution de l'industrie pharmaceutique	96
IV.1 La culture Lean et l'usine intelligente.....	96
IV.2 Le Lean 4.0, digitaliser l'amélioration continue	97
IV.2.1 La continuité Lean – Lean 4.0.....	97
IV.2.2 Les principes du Lean 4.0	98
IV.2.3 Les risques et conditions de réussite	99
IV.2.4 Les apports dans l'industrie pharmaceutique.....	100
IV.3 Les usines du futur, vers un auto-ajustement.....	101

IV.3.1 Le concept d'auto-ajustement.....	101
IV.3.2 Les piliers technologiques de l'auto-ajustement.....	101
IV.3.3 L'usine apprenante : de l'auto-ajustement à l'amélioration continue autonome	103
IV.3.4 Enjeux et limites de l'auto-ajustement	104
IV.3.5 Perspectives, vers une autonomie complète des systèmes de production	106
Conclusion générale.....	107

Liste des abréviations

R&D : Recherche & développement
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
A3P : Association pour les Produits Propres et Parentéraux
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
HMI : Interface Homme Machine
PLC : Programmable Logic Controller (Contrôleur logique programmable)
PAT : Process Analytical Technology (Technologie de procédé analytique)
ICH : International Council for Harmonisation
IoT : Internet of Things (Internet des objets)
CPS : Cyber-Physical System (Système cyber-physique)
OPC-UA : Open Platform Communications- Unified Architecture
MQTT : Message Queuing Telemetry Transport
IA : Intelligence Artificielle
TPS : Toyota Production System
TMC : Toyota Motor Corporation
JAT : Just-In-Time (Juste-à-temps)
GxP : Good Practices
MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
ASQ : American Society for Quality
TRS : Taux de Rendement Synthétique
PDCA : Plan, Do, Check, Act
SMED : Single-Minute Exchange of Die
CAPA : Corrective Actions and Preventative Actions (Actions correctives et préventives)
MIT : Massachusetts Institute of Technology
IMVP : International Motor Vehicle Program
VSM : Value Stream Mapping
EPA : Environmental Protection Agency
WIP : Work In Progress (en-cours)
GMP : Good Manufacturing Practices
BPD : Bonnes Pratiques de Distribution
BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA : Food and Drug Administration
TPM : Total Productive Maintenance
GMAO : Gestion de Maintenance Assistée par Ordinateur

OEE : Overall Equipment Effectiveness

API : Active Pharmaceutical Ingredient

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DLM : Data Lifecycle Management

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

DQM : Data Quality Management

SCADA : Supervisory control And Data Acquisition (système de contrôle et d'acquisition de données)

IIoT : Industrial Internet of Things.

ZAC : Zones à Atmosphère Contrôlée

BMS : Building Management System

EMS : Environmental Monitoring Systems

RFID : Radio Frequency Identification

CPV : Vérification Continue des Procédés

ICIAR : International Conference on Image Analysis and Recognition

AR : Augmented Reality

MR : Mixed Reality

VR : Virtual Reality

XR : Extended reality

FDM : Fused Deposition Modeling (impression par dépôt de fil fondu)

SLA : Stéréolithographie

SLS : Selective Laser Sintering (Frittage sélectif par laser)

CTA : Centrale de traitement d'air

Liste des figures :

Figure 1 : Les quatre révolutions industrielles (figure originale)

Figure 2 : Croissance des familles de brevets internationaux pour les technologies associées à la 4^{ème} révolution industrielle vs pour les technologies dans leur ensemble (en %) entre 2010 et 2018. (European Patent Office, European Investment Bank(1))

Figure 3 : Maison TPS (Figure originale tirée de Jeffrey K.Liker et de Preetinder Singh Gill)(2,3))

Figure 4 : Illustration d'un A3 de démarrage de chantier (figure originale)

Figure 5 : Template de VSM. Par Mohammad Dadashzadeh.(4)

Figure 6 : Synthèse des outils Lean abordés (Figure originale)

Figure 7 : Les 9 piliers de l'industrie 4.0 (Figure originale)

Figure 8 : Le cycle de vie des données (Figure originale)

Figure 9 : Synthèse des exigences réglementaires relatives aux données numériques en environnement GxP (figure originale)

Figure 10: Nombre total de connexions d'appareils actifs dans le monde (en milliards). IoT Analytics(5)

Figure 11 : Prévision du marché global de l'IoT (en milliards). IoT Analytics (5)

Figure 12 : Diagramme de Venn, relation IoT, IIoT, CPS et Industrie 4.0 (Sisinni, et al.(6))

Figure 13 : Architecture simplifiée CPS (Figure originale)

Figure 14 : Architecture en 5C d'un CPS(7)

Figure 15 : Architecture d'un jumeau numérique. Figure d'Altexsoft.(8)

Figure 16 : Utilisation de la réalité augmentée comme guide d'instructions pour maintenance. Par Vulfuria Studio.(9)

Figure 17 : Swab oropharyngés imprimés en 3D(10)

Figure 18 : Processus d'impression 3D de la cavité buccale en vue de faciliter le moulage de prothèses.(11)

Introduction

L'industrie pharmaceutique occupe une place toute particulière au sein de l'économie mondiale. En effet, celle-ci est soumise à de nombreuses exigences à la croisée de plusieurs chemins : entre progrès scientifiques constants, exigences sanitaires évolutives, défis du marché et performance industrielle. L'industrie pharmaceutique doit répondre à deux impératifs majeurs afin d'exister, elle doit soigner et innover tout en assurant sa viabilité économique.

De ce fait, nous ne pouvons pas considérer l'industrie pharmaceutique comme une industrie parmi tant d'autres. Elle se distingue par la dualité de ses objectifs. D'une part, elle doit répondre aux besoins de santé des populations, en garantissant la sécurité, la qualité et l'efficacité de ses médicaments. D'autre part, elle doit répondre à des impératifs de rentabilité et de compétitivité, dans un secteur marqué par une évolution constante, autant sur le plan de la concurrence que sur le plan réglementaire.

Aujourd'hui, notre industrie évolue dans un contexte de pression économique et réglementaire croissante, associé à de nouvelles attentes sociétales et l'arrivée de nouvelles technologies. Tout ceci impose à notre industrie d'évoluer, d'acquérir des capacités d'adaptation rapide, afin de se prémunir du risque de stagnation tout en considérant le risque d'une croissance forcée guidée par de simples logiques financières.

Ces risques et cette dualité de l'industrie entre santé des patients et profits est illustrée dans les scandales sanitaires ayant marqués l'histoire de l'industrie pharmaceutique. Ces différentes affaires telles que la crise des opioïdes, le scandale du Médiator ou encore de la Dépakine ont mis en lumière le danger d'une rupture de cet équilibre. Ils nous rappellent et ancrent dans l'histoire que le cœur de métier de cette industrie ne pourra jamais et ne devra jamais être dissocié d'une exigence de qualité et d'éthique forte.(12–16)

Toutefois, l'industrie pharmaceutique reste une industrie et se doit pour continuer à exister d'assurer sa viabilité économique. De ce fait, une interrogation s'impose : Comment et à l'aide de quels catalyseurs, l'industrie pharmaceutique peut-elle concilier à la fois la performance industrielle, l'innovation continue et la responsabilité éthique envers ses patients ?

Face à cette problématique, certaines entreprises adoptent de nouvelles stratégies, s'approprient de nouveaux outils inspirés par les succès d'autres secteurs industriels plus avancés. Parmi lesquelles nous retrouverons le Lean Management, qui, combiné aux différentes technologies de l'industrie 4.0, permet de faire naître un nouveau modèle : le Lean 4.0. Dont l'application ouvre à notre industrie des perspectives concrètes pour allier efficacité opérationnelle, qualité et sécurité.

En parallèle, une autre trajectoire se dessine avec le développement des usines du futur, environnements de production intelligents, hautement interconnectés et capables de s'auto-adapter.

C'est à l'intersection de ces concepts que se situe cette thèse, en explorant les conditions, les leviers et les impacts de cette transformation industrielle au croisement du Lean et de l'industrie 4.0.

Partie I. Une industrie sous tension, entre santé publique, révolutions industrielles et modèles obsolètes.

I.1 L'équilibre fragile entre soin et profit

I.1.1 Le double objectif

Comme vu précédemment, il est important de rappeler que l'industrie pharmaceutique repose sur une double logique parfois challengeante dans leur conciliation : répondre à la mission de santé publique en développant des traitements sûrs et efficaces et ce, tout en assurant la viabilité économique dans un environnement de plus en plus concurrentiel et exigeant réglementairement. C'est ce double objectif qui structure l'ensemble de ses activités, de la recherche fondamentale à la distribution des produits finis.

D'un côté, la vocation première de l'industrie pharmaceutique est de répondre à un besoin médical réel, en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament tout au long de son cycle de vie.

Ce but primaire s'inscrit dans la démarche éthique et déontologique à laquelle nous ne pouvons manquer de rattacher le serment de Galien prononcé par chaque pharmacien :

« En présences des maîtres de la Faculté, je fais le serment [...] d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité [...] En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. »

Ce serment pose des mots sur une exigence profonde, celle de l'intégrité, de placer la personne humaine au centre des décisions. Il rappelle et souligne que l'objectif premier du médicament est de soigner, et non de générer du profit. L'industrie pharmaceutique se doit donc d'appliquer ce principe.

Toutefois, cette exigence se heurte à une réalité indissociable de ce secteur, l'industrie pharmaceutique restant, en grande majorité, un secteur privé soumise donc à des logiques de marché et de rentabilité.

Car il faut le rappeler : développer, produire et distribuer un médicament requiert des investissements importants. Un rassemblement d'études publiées entre 2000 et 2018, estime que le coût moyen de développement d'un médicament est de 879,3 millions de dollars, pouvant atteindre les 4,46 milliards en fonction de la classe thérapeutique(17). Ce coût ne comprend pas seulement les phases cliniques mais

également tous les investissements de ces entreprises, car rappelons le, 90% des molécules candidates seront abandonnées en cours de développement.(18) En addition à ces coûts de développement R&D, s'ajoutent les coûts associés à l'industrialisation, à la mise en conformité des lignes de production aux normes BPF (*Bonnes pratiques de fabrication*).

Devant ces chiffres, il est aisé de comprendre que sans marge financière suffisante, aucune entreprise ne pourrait s'atteler à ce genre d'effort financier, et de ce fait, aucune entreprise ne pourrait garantir la production, la qualité ou la sécurité des médicaments. Ce qui représenterait une menace pour l'accessibilité des traitements, l'innovation et donc la santé publique.

Cette dualité, devoir soigner tout en restant rentable, ce paradoxe fondamental, ne peut pas être ignoré et est au centre des tensions et défis du secteur. Des gardes fous doivent être mis en place, mais la réalité économique de l'industrie ne doit pas être oubliée. Et c'est bien cet équilibre entre besoins de santé publique et logique industrielle qui représente le défi de toute entreprise pharmaceutique et nécessite des arbitrages fins, des régulations fortes et une vigilance constante.

I.1.2 Les risques de stagnation industrielle.

L'innovation est et a toujours été l'un des moteurs fondamentaux de l'industrie pharmaceutique. Contrairement à d'autres secteurs niches où un produit type peut rester commercialisé pendant des années sans évolution majeure, le médicament quant à lui est soumis à une pression constante d'innovation. Les brevets passent dans le domaine du public, les besoins de santé évoluent, les réglementations se durcissent et se précisent d'années en années, les technologies progressent et de nouveaux concurrents émergent.

Dans ce contexte, la stagnation industrielle est une menace directe à la survie d'une entreprise. L'histoire de Nokia, bien qu'externe au secteur de la santé, est un exemple parfait et qui parlera à tous, des dangers que peut représenter la stagnation industrielle.

Longtemps emblème de l'innovation technologique, Nokia a su dominer le marché mondial de la téléphonie mobile à partir de la fin des années 90. Et près de 10 ans plus tard, en 2007, celle-ci détenait encore près de 40% des parts de marché mondiales. Cette entreprise était connue pour fournir des produits robustes, fiables et accessibles. Ses téléphones servaient de références, et sont encore connus aujourd'hui des nouvelles générations. Et pourtant, en 2007, Apple lançait le premier iPhone avec écran tactile, applications et une stratégie centrée sur l'expérience utilisateur. Nokia, confiant du fait de sa place dominante sur le marché n'enclencha pas de stratégie d'évolution, et stagna

jusqu'en 2011, année où il tenta de changer de stratégie avec son Windows Phone. Toutefois, sa stagnation ayant trop duré, Nokia finit en 2013 par vendre sa division mobile à Microsoft. Ce déclin fulgurant d'un leader mondial n'illustre que trop bien la nécessité pour toute entreprise d'évoluer, de réaliser une remise en question permanente de ses modèles et stratégies industrielles.(19,20)

Transposée à l'industrie pharmaceutique, cette leçon prend tout son sens. Les entreprises du médicament doivent aujourd'hui faire face à des attentes croissantes en matière de qualité, de sécurité, de transparence ainsi que de performance. Une entreprise qui s'en tient à ses produits existants sans repenser ses procédés, sans intégrer les avancées numériques, ou sans adapter ses pratiques industrielles, risque à la fois de perdre en compétitivité (phénomène très visible chez les façonniers), mais risque également de ne plus pouvoir répondre aux standards imposés par les agences de santé.

De nombreux sites pharmaceutiques fonctionnent encore avec des installations vieilles de plusieurs décennies. Installations bien évidemment qualifiées chaque année, et pour la plupart encore conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), celles-ci deviennent toutefois très vite inadaptées face aux nouveaux enjeux de flexibilité de production, de réduction des coûts, de traçabilité renforcée, de qualité, ou encore de diminution des délais.(21)

Nous écrivions quelques lignes plus haut « pour la plupart », ceci invite à poursuivre sur le fait que la stagnation industrielle peut entraîner d'autres risques, et peut dans certains cas se traduire par des sanctions concrètes de la part de nos instances réglementaires.

En effet, un site qui ne se tient pas au fait des dernières exigences en termes de qualité et poursuit son exploitation avec des équipements devenus obsolètes s'expose à des injonctions, des sanctions, voir une fermeture.

Pour illustrer ceci, l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM) peut et doit émettre des injonctions lorsque des installations obsolètes ou des procédés jugés comme inadaptés remettent en question la qualité du médicament, c'est notamment le cas pour les lignes de production de formes injectables stériles, où les process de mirage (*inspection visuelle*) sont régulièrement pointés du doigt.

Une étude menée par l'A3P a relevé que dans presque la moitié des établissements qu'elle avait inspectée entre 2016 et 2019, l'ANSM avait en effet relevé des écarts majeurs voir critiques en lien avec des équipements de mirage et de procédures jugées inefficaces(21). Ceci a conduit à des sanctions directes, plans de remise en conformité, sanctions et astreintes financières ou encore suspension d'activité.

Le message envoyé est clair, dans ce secteur qui touche directement à la sécurité de nos patients, le refus d'évolution n'est pas sans conséquence et engage la responsabilité des industriels.

Ainsi, dans l'industrie pharmaceutique, l'innovation industrielle n'est pas un effet de mode mais une nécessité, financière et de qualité. Comme l'a écrit Confucius, « Celui qui ne progresse pas chaque jour, recule chaque jour ». Dans une industrie où la stagnation peut entraîner des conséquences non pas seulement économiques mais également sanitaires, cet adage prend un sens concret. Ne pas avancer, c'est reculer. Ne pas s'adapter, c'est s'exposer à une forme de déclin aussi progressive qu'inéluctable.

I.1.3 Les dérives d'une logique purement financière.

Si l'absence d'innovation, de stratégie orientée agilité et profits peut exposer au risque de stagnation, il est primordial de rappeler et ancrer le fait qu'une recherche de profit mettant de côté l'éthique peut quant à elle conduire à des dérives aux conséquences désastreuses. Lorsque la simple logique financière est appliquée, alors l'industrie pharmaceutique oublie sa mission primaire, garantir la santé des patients.

Les divers scandales sanitaires jalonnant notre histoire n'illustrent que trop bien les conséquences d'un tel déséquilibre.

L'un des plus marquants ayant entraîné le décès de près d'un demi-million de personnes est la crise des opioïdes aux Etats-Unis. À la fin des années 1990, des antidouleurs puissants comme l'OxyContin ont massivement été promus par des entreprises comme Purdue Pharma, et ce, en omettant ou du moins en minimisant leur potentiel addictif, celui-ci pourtant connu de ces entreprises.(12,13) Ce médicament, présenté comme un médicament sûr à large spectre d'action antalgique pour un grand spectre de douleurs a alors été prescrit à large échelle.

S'en est suivi un lourd bilan. Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), entre 1999 et 2023, près de 800 000 décès par overdose directement liés aux opioïdes ont été recensés, dont plus de 300 000 décès liés à des overdoses par opioïdes sur prescription(22). Cette crise des opioïdes a su mettre en évidence les risques associés aux pratiques agressives de marketing, d'omission des risques, et d'influence des prescripteurs par incitations financières et cadeaux.

Purdue Pharma a par la suite, en 2020, reconnu sa responsabilité dans cette crise et a été condamné à plus de 8 milliards de dollars de sanctions financières(14).

Un autre exemple de dérive purement financière est illustré entre 1976 et 2009 en France, avec l'affaire du Médiator® (Benfluorex), médicament antidiabétique commercialisé par les laboratoires Servier et largement détourné de son indication pour ses effets coupe-faim. Pourtant, dès les années 1990, plusieurs signaux d'alerte avaient été lancés. En 1998, une enquête de pharmacovigilance avait été lancée, et en 1999 des effets indésirables graves tels que des valvulopathies cardiaques ou encore des hypertensions artérielles pulmonaires avaient été rapportées en France.

Malgré ces alertes, ce médicament est resté sur le marché français pendant plus de 30 ans, et ce, même après son interdiction en Espagne et en Italie respectivement en au début des années 2000.(15)

À postériori, la stratégie de Servier apparaît comme une tentative de minimiser voire de masquer ces risques connus, ce afin de préserver un produit profitable. Cette passivité de Servier n'a pas été la seule incriminée, un rapport de l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) de 2011 souligne également la passivité de l'ANSM dans cette affaire, révélant des conflits d'intérêts non encadrés ainsi qu'une pharmacovigilance et des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé jugés lents et une primauté à l'économie plutôt qu'à la sécurité des patients.(16)

Les conséquences de cette affaire, sur le plan humain comme sur le plan institutionnel furent significatives. Selon le rapport de l'IGAS sur le Médiateur, entre 500 et 2000 décès sont directement attribuables à cette affaire.

Le laboratoire Servier a, en 2021, été reconnu coupable et a été condamné après appel en 2023 pour « tromperie aggravée » et « d'homicides et blessures involontaires » avec condamnation à un versement de plus de 8,75 millions en dommages et intérêts et de 415 millions pour « escroquerie » dus aux organismes sociaux et aux mutuelles et l'ANSM a également été condamnée pour faute dans son rôle de régulateur.(23–25)

Cette affaire majeure en France a déclenché une révision profonde du système français de pharmacovigilance, un renforcement de la transparence ainsi qu'une mise en place d'un principe de vigilance accru quant aux spécialités sur le marché.

Ces différents scandales, bien que singuliers mettent en évidence le fait que la santé publique doit rester la priorité absolue des industries pharmaceutique. Et que la santé et la confiance des patients doit rester leur objectif premier.

Lorsque ces priorités sont reléguées au second plan, les conséquences sont nombreuses, perte de confiance en l'industrie pharmaceutique, perte de crédibilité, poursuites judiciaires, durcissement réglementaire, refus de traitement, et dans les cas les plus graves, atteintes directes à la vie humaine.

Au-delà des impacts directs de ces crises, c'est l'ensemble du secteur qui est impacté, l'image de l'industrie pharmaceutique globale qui est touchée, provoquant une perte de confiance des patients et alimentant le scepticisme d'une partie de la population, comme peuvent en témoigner la méfiance de certains groupes envers les vaccins par exemple.

Ainsi, même si la rentabilité reste un impératif pour la survie d'une entreprise, celle-ci ne peut pas être poursuivie si elle n'est pas encadrée par un cadre éthique solide, supporté par des régulations fortes, une transparence et une traçabilité complète ainsi que par une culture d'entreprise ancrée dans la responsabilité collective et sa mission de santé publique.

I.2 Les révolutions industrielles et leurs impacts sur les modèles de production

Afin de mieux saisir où l'industrie pharmaceutique se situe aujourd'hui et surtout vers quoi elle tend, il est nécessaire de passer en revue l'histoire industrielle au sens large.

Bien que singulière, par sa complexité réglementaire et son rôle de santé publique, l'industrie pharmaceutique s'est structurée (avec un certain temps de latence), selon les mêmes étapes que les autres secteurs de production. Les différentes révolutions industrielles ont transformé en profondeur la façon de produire des industries, leur organisation de travail, les outils utilisés ainsi que la place de l'humain au sein des chaînes de production.

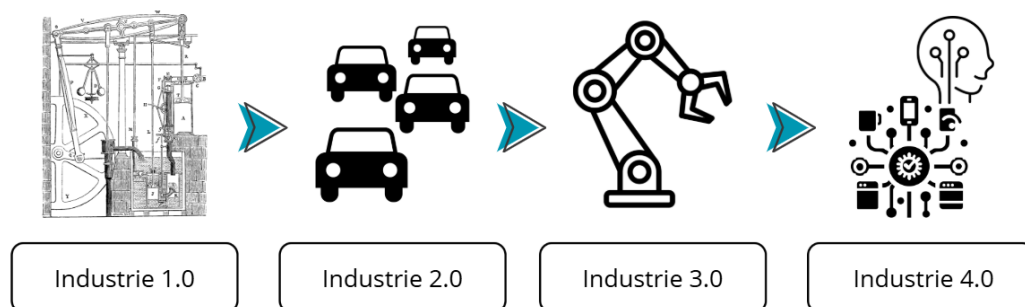


Figure 1 : Les quatre révolutions industrielles (*figure originale*)

La figure 1 ci-dessus illustre les quatre révolutions industrielles, en commençant par l'ère de la mécanisation (Industrie 1.0), puis celle de la production de masse et de la standardisation (Industrie 2.0), suivie de l'automatisation portée par l'informatique et la robotisation (industrie 3.0), et débouchant sur l'Industrie 4.0, caractérisée par la numérisation et l'interconnexion des systèmes. À chaque étape, comme nous le verrons ci-après, l'innovation technique telle que la mécanisation, la standardisation, l'automatisation, a entraîné des bouleversements majeurs dans l'organisation des entreprises. Et c'est à la lumière de ces évolutions et des besoins de l'industrie pharmaceutique que nous pouvons comprendre ce que représente le Lean et l'Industrie 4.0 pour l'industrie pharmaceutique.

I.2.1 La première révolution industrielle : de l'artisanat à la mécanisation (fin XVIIIe, début XIXe siècle)

La première révolution industrielle a marqué un bouleversement majeur de l'histoire des sociétés humaines, elle marque le passage d'un monde majoritairement rural, agricole et artisanal à une organisation fondée sur la mécanisation, la manufacture et la concentration des moyens de production.

Née en Angleterre à la fin du XVIIIe siècle, la première révolution industrielle repose sur l'invention de la machine à vapeur (*James Watt, 1769*) et son application à la production. Ce changement de paradigme donne naissance à l'usine comme nouveau cadre de travail, transformant l'artisanat éparpillé en une production centralisée et mécanisée. L'énergie hydraulique, puis l'énergie thermique révolutionnent les modes de production, alimentant les métiers à tisser, les pompes minières, les machines-outils, ces avancées révolutionnent alors l'industrie textile, sidérurgique et minière.(26)

Ce changement bouleverse également la place de l'homme dans l'industrie, il n'est plus le seul moteur de travail comme il avait pu l'être dans l'artisanat, il devient alors opérateur d'une machine qui fonctionne plus vite que lui, qui est plus puissante que lui, ceci reconfigure alors à la fois l'organisation du travail mais aussi les rapports sociaux.

En France, cette première révolution industrielle commence également fin XVIIIe mais c'est au début du XIXe siècle que l'on voit réellement ce changement de paradigme s'opérer notamment dans la région lyonnaise avec l'industrie textile de la soie(27), ou encore dans le nord avec l'industrie du charbon et de la sidérurgie.(28,29)

Du côté pharmaceutique, cette première révolution industrielle se traduit par le passage progressif d'une fabrication locale en officine à une production plus mécanisée et centralisée. Les matières premières naturelles commencent alors à être traitées à plus grande échelle à l'aide de broyeurs, de mélangeurs ou encore de presses, marquant la naissance de l'industrie du médicament.(30)

I.2.2 La seconde révolution industrielle : production de masse et organisation du travail (fin XIXe, début XXe siècle)

De 1860 à 1914, une seconde transformation industrielle émerge, portée par l'essor de nouvelles sources d'énergie et technologies avec le pétrole, le gaz, l'électricité, le moteur à explosion. Deux axes majeurs portent celle-ci, d'une part la montée en puissance de la production de masse, d'autre part l'émergence de nouvelles organisations de travail, avec l'émergence du taylorisme puis du Fordisme qui orientent vers la division du travail et la production en série.(31,32)

Le travail devient alors plus rapide, plus répétitif, plus encadré. La production standardisée à grande échelle à l'aide de chaînes de montages devient une référence comme les millions d'exemplaires de FordT produits entre 1908 et 1927 peuvent en attester. Cette époque peut être synthétisée en deux concepts, avec la productivité maximale et la consommation de masse.(33)

Du côté des industries pharmaceutique, les équipements deviennent plus performants (broyeurs mécaniques, mélangeurs motorisés, presses à comprimés) permettant une importante augmentation des volumes, les processus se complexifient, le contrôle qualité comme une fonction entière voit le jour.(30)

C'est également l'époque de l'essor de grands laboratoires appliquant ces principes industriels pour produire à plus large échelle des médicaments.

I.2.3 La troisième révolution industrielle : automatisation, informatique, flexibilité (milieu du XXe siècle)

La seconde guerre mondiale amorce la troisième révolution industrielle, qui s'accélère à partir des années 1970. Une nouvelle logique est introduite, celle de l'automatisation des process et du pilotage numérique des machines. De nouvelles technologies comme l'électronique, l'informatique et les télécommunications arrivent dans les usines, permettant de surpasser les limites du travail manuel à l'aide de monitoring, ou d'HMI par exemple. (27,31,32,33)

Les robots font leur entrée dans les usines avec en 1961 le déploiement chez General Motors du tout premier robot industriel Unimate.(37) Les ordinateurs personnels apparaissent (*IBM 1981*)(38), et les automates programmables (*ou PLC, programmable logic controller*) permettent de séquencer des tâches complexes avec précision et répétabilité.(39)

C'est également une révolution managériale, de l'organisation de travail qui va s'imposer.

Le marché et le contexte économique ne sont plus les mêmes, les marchés sont saturés, diverses crises pétrolières frappent l'économie et la concurrence asiatique monte en puissance. Le modèle efficace mais rigide du fordisme atteint alors ses limites.

Les entreprises se doivent de gagner en adaptabilité, en réactivité, en agilité et en qualité. C'est dans ce contexte que vont naître des approches « post-tayloriennes », la plus connue d'entre elle étant le Toyota Production System, fondateur du Lean Management. À ce moment, produire plus ne suffit pas, pour rivaliser avec la concurrence, il faut également produire mieux, sans gaspillage, la juste quantité et avec qualité.(40)

Dans le secteur pharmaceutique, cette révolution marque un bond de progrès, l'automatisation devient un moyen et une condition de maîtrise des risques ainsi qu'un moyen de productivité. Avec par exemple l'apparition de PAT (*Process analytical technology*) ou encore l'émergence de nouveaux modèles comme le Quality by Design.(41)

De nouvelles classes thérapeutiques apparaissent (biotechnologies, anticorps monoclonaux)(42,43), et les exigences réglementaires se renforcent (BPF, ICH).(44,45)

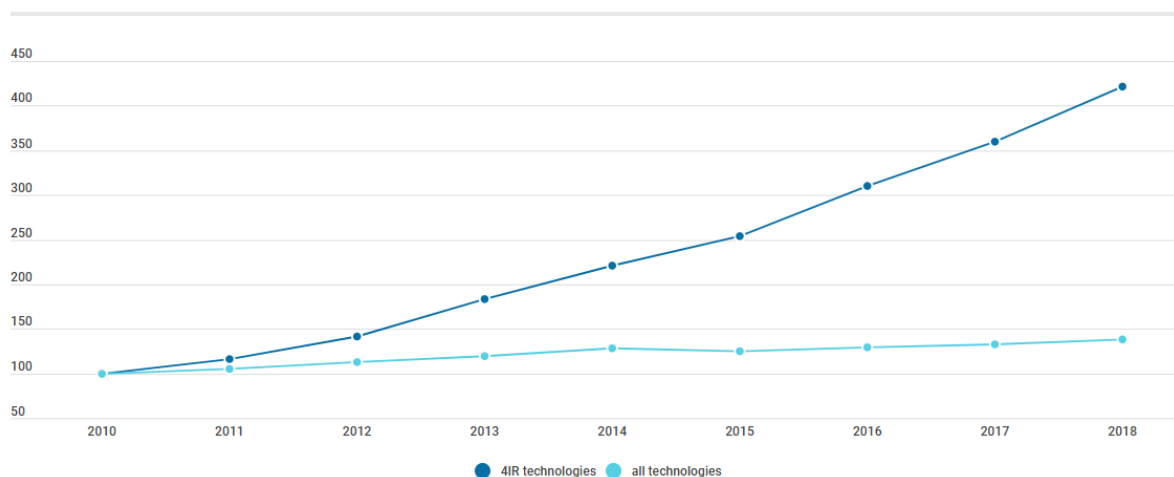
I.2.4 La quatrième révolution industrielle

La quatrième révolution industrielle quant à elle, basée sur les données est née au cours du XXI^{ème} siècle. Celle-ci vise à exploiter différentes technologies afin d'offrir aux consommateurs des produits et services personnalisés. En 2011, lors de la Foire de Hanovre en Allemagne, le terme d'Industrie 4.0 voit le jour, celui-ci désigne une usine connectée ou usine du futur à la croisée entre monde physique et digital rendant les usines plus flexibles et réactives. (46)

Cette quatrième révolution, au travers de l'usage massif de technologies comme l'IoT, les CPS, l'IA, le Cloud ou encore le Big Data marque un tournant dans l'organisation des industries et c'est en 2016 que ce mouvement sera assis comme rupture de paradigme, comme la quatrième révolution industrielle au travers du livre « The Fourth Industrial Revolution » de Klaus Swab(47).

Cette course à l'innovation peut être suivie au travers des dépôts de brevets internationaux se rapportant aux technologies de l'Industrie 4.0. Comme l'illustre la figure 2 ci-dessous, un décrochage de ces dépôts s'observe dès 2011. Pendant que l'évolution des brevets pour l'ensemble des autres technologies reste assez stable et modérée tout au long de la période 2010-2018, ceux associés aux technologies de l'Industrie 4.0 connaissent une croissance exponentielle en enregistrant une hausse des dépôts de plus de 400% entre 2010 et 2018, traduisant l'accélération nette de la recherche et de l'innovation dans ce domaine. Et posant l'Industrie 4.0 comme un mouvement technologique global.

Growth in international patent families* for 4IR technologies vs. technologies as a whole (in%), 2010-2018



Source: European Patent Office, authors' calculations.

* International patent families refers to high-value inventions for which patent protection has been sought in more than one country.

Figure 2 : Croissance des familles de brevets internationaux pour les technologies associées à la 4^{ème} révolution industrielle vs pour les technologies dans leur ensemble (en %) entre 2010 et 2018. (European Patent Office, European Investment Bank(1))

I.3 Les limites des modèles traditionnels de production

Comme nous venons de le voir, les différentes révolutions industrielles ont marqué des tournants décisifs dans l'histoire des industries, faisant passer les petits ateliers artisanaux aux usines que nous connaissons actuellement avec un travail standardisé, organisé et rationalisé.

Ces différentes transformations ont permis des gains significatifs en productivité rendant possible et à coûts réduits la production de masse. Ces différents modèles ont toutefois révélé peu à peu leurs limites face à l'évolution du marché et de la concurrence, aux attentes croissantes des consommateurs et aux exigences de ceux-ci en matière de qualité, de flexibilité et de personnalisation.(48,49)

Le taylorisme, avec sa standardisation à outrance, son organisation scientifique du travail basée sur la décomposition des processus en tâches simples et l'optimisation de chaque geste visait à réduire l'inefficience et a permis une augmentation importante des cadences de production. Toutefois, ceci a entraîné une perte de sens pour le personnel, un appauvrissement du travail ainsi qu'une rigidité des chaînes faisant obstacle à la flexibilité.(49)

Sur le même axe, Ford va plus loin encore avec le travail à la chaîne dans ses usines à partir de 1913. Le temps de production de la Ford T passe alors de douze heures à 90 minutes. Toutefois, comme avec le taylorisme, ce processus en chaîne et cette standardisation poussée, parfaitement illustrée par la phrase « La Ford T est disponible en n'importe quelle couleur, pourvue qu'elle soit noire » personnalise la rigidité et les limites de ce système.(48,50)

Et c'est précisément cette rigidité qui mettra fin à ces modèles, face à l'augmentation de la concurrence avec General Motors dès 1920 et son large choix de modèles et de personnalisation, les parts de marché de Ford s'effondrent. Et celui-ci ne peut pas immédiatement redresser la barre, ses processus l'empêchant toute personnalisation.(48,51)

Mais au-delà de cette rigidité, ces modèles présentent également de nombreuses faiblesses, la production de masse engendre surproduction, en effet les différentes lignes tournent en continu, sans répondre directement à la demande réelle du marché, et génèrent donc des stocks importants, qui rappelons le, sont considérés comme perte d'argent.

Ce modèle de production rend les chaînes entières sensibles à la moindre panne, au moindre problème d'approvisionnement. En cas de dysfonctionnement des goulots d'étranglement se forment immédiatement et toute la production s'en trouve impactée.

De plus, la quantité est maître mort, le volume prime, les rebuts et coûts de non-qualité ne sont pas pris en compte dans l'équation, et comme dit plus haut, les ouvriers ne sont que peu impliqués, n'ont pas de marge d'initiative, l'organisation est totalement verticale, la remontée des problèmes est lente, les actions correctives et d'amélioration également.

Tous ces problèmes pouvaient passer inaperçus tant que la demande excédait l'offre. Mais dès les années 1950-1960, avec le changement de contexte économique, la mondialisation des échanges et l'émergence de nouveaux concurrents internationaux, la demande gagne en force devant une offre excédante et ainsi les consommateurs deviennent plus exigeants. Ces problèmes, ces inefficiences ne peuvent donc plus être ignorés.(48,49)

Et c'est dans ce contexte de remise en question des organisations de production qu'un nouveau modèle apparaît au Japon, le TPS ou Toyota production system qui sera à l'origine du Lean Management. Ce paradigme, né de la nécessité d'un pays sous tensions après la seconde Guerre mondiale rompra avec cette logique de production de masse pour privilégier l'efficacité, la flexibilité, la qualité et l'amélioration continue. Et devra être adopté par le reste du monde.(49,52)

Partie II. Le Lean Management, genèse, principes et déploiement global

II.1. Le Toyota Production System, genèse et architecture du modèle Lean

II.1.1. Le Japon d'après-guerre, contraintes et résilience

L'émergence du Lean Management ne pourrait être comprise sans revenir sur le contexte socio-économique du Japon d'après-guerre.

En 1945, le pays est en ruine après ce second conflit mondial, l'industrie et l'économie sont exsangues, les infrastructures détruites et la population confrontée à des pénuries massives.(53-56)

Contrairement aux Etats-Unis où la demande excédait l'offre et donc où le taylorisme et le fordisme avaient été pensés pour ce contexte d'abondance, le Japon se trouve dans la situation opposée. Le marché intérieur est restreint, les ressources naturelles quasiment inexistantes, les importations sont faibles car le pays est isolé, et la société se reconstruit lentement.(53,57)

C'est sur ces bases, dans ce terreau, que de nouveaux principes d'organisation vont voir le jour.

Afin de réussir à survivre, les industriels japonais ne peuvent se permettre de gaspillage. Chaque minute, chaque ressource, chaque mètre, chaque yen injecté dans une entreprise se doit de générer de la valeur. Il ne s'agit pas alors de produire plus, mais de produire mieux, plus vite et avec moins. Avec moins de matière, avec moins de stocks, moins de capital immobilisé, moins de rebuts et avec moins de non-qualité. (53,57)

Ce sont ces contraintes, cet impératif d'excellence, qui ont forgé les fondements du Lean.(56)

II.1.2. Figures fondatrices et influences croisées

Vers la fin du XX^{ème} siècle, Sakichi Toyoda et ses fils, Kiichiro Toyoda et Eiji Toyoda ainsi qu'un ingénieur, Taiichi Ohno seront à l'origine du Toyota Production System.

Kiichiro Toyoda, alors directeur du groupe Toyota se lance dans une réflexion stratégique sur sa capacité à survivre et se différencier. Il doit répondre à un dilemme, comment produire une large gamme de véhicules, en faibles volumes et sans perdre en efficacité ni en qualité ? La logique de Ford n'est pas applicable. Il doit donc amorcer un nouveau paradigme.

C'est à partir de l'esprit japonais de l'époque que l'organisation de l'entreprise selon Toyoda prend naissance, inspirée par le kaizen (amélioration continue) et l'interdépendance entre le collectif et l'individu. L'entreprise devient un système vivant, rigoureux et adaptable. L'usine ne se voit plus comme une multitude d'ateliers aux tâches segmentées et indépendantes les unes à la suite des autres, mais comme un véritable système où chaque poste, chaque opérateur et chaque flux doit contribuer à la fluidité du système dans son ensemble.

Ce concept naît d'un pragmatisme nécessaire associé à la réalité terrain, et ce sont ces concepts qui permettront de constituer quelques années plus tard, le socle du Toyota Production System (TPS).(52)

II.1.3. Vers un nouveau paradigme, rupture avec les modèles occidentaux

Le développement du Toyota Production system ne peut être dissocié de plusieurs figures majeures de l'ingénierie japonaise du XX^e siècle.

En premier lieu, il convient de citer le père de l'industrie textile moderne, inventeur en avance sur son temps, Sakichi Toyoda. Celui-ci a, dès les années 1920, amené une philosophie industrielle particulière basée à la fois sur l'automatisation intelligente (Jidoka) et le respect du travail de l'humain. Il est décrit comme le père de l'autonomation avec la création du premier métier à tisser capable de s'arrêter automatiquement.(52)

Son fils, Kiichiro Toyoda quant à lui, transposa cette philosophie à l'industrie automobile lorsque qu'il fonda la Toyota Motor Corporation (TMC) en 1937(58).

Mais le TPS prendra forme dans les années 1950 sous l'impulsion conjointe de Taiichi Ohno et de Shigeo Shingo, respectivement ingénieur et expert en méthode industrielles.(59)

En effet, à la suite de cette crise économique traversée par le Japon, TMC souhaite se démarquer des géants américains et envoie donc Taiichi Ohno et plusieurs ingénieurs observer les systèmes de production étrangers. Leurs constats sont simples mais pertinents. Le modèle de production dominant, d'abord incarné par Ford puis par General Motors repose sur la standardisation, la spécialisation des tâches et l'accumulation de stocks tampons pour se prémunir des aléas. (57)

Cette logique même, issues directement du Fordisme, inapplicable pour le Japon, impose une rigidité des lignes de production, où chaque poste est isolé, découplé du suivant et chronométré, suivant un flux poussé dicté par le seul plan de production.

Système redoutable en période d'abondance lorsque la demande excède l'offre, mais aux faiblesses marquées lorsque la tendance s'inverse, comme l'histoire l'a bien soulignée.

Comme cité précédemment, Taiichi Ohno souhaite opérer et a un besoin d'une stratégie totalement différente, il faut produire au plus juste, et donc, plutôt que pousser la production selon un plan, il faut renverser la méthodologie et tirer les flux en fonction de la demande réelle. Et ce poste après poste, et en prenant soin d'éviter toute forme de gaspillage. (52,57)

Ce principe fondateur sera nommé le Juste-à-Temps (JAT), il sera introduit progressivement dans les usines Toyota à partir des années 1950 et repose sur trois piliers.

Il faut organiser la production en flux tendus en limitant voire en supprimant les stocks. La production doit être régulée, déclenchée au moment exact du besoin à l'aide de cartes kanban. Et le rythme de production doit être entièrement calqué sur la demande client (takt time).(57)

Toutefois, afin d'être le plus efficace possible, le plus agile possible, un second aspect est introduit, celui de la vigilance qualité tout du long de la chaîne, il représente le second pilier du TPS, le Jidoka. Hérité directement de l'héritage de Sakichi Toyoda et de ses métiers à tisser. (57)

Ici, chaque poste, chaque humain, chaque machine prend en responsabilité et se voit donner la capacité d'agir, lors de la détection d'une anomalie, celle-ci doit être corrigée immédiatement, la production arrêtée pour chercher et régler au plus vite la cause racine.

Ce principe est alors en totale rupture avec les modèles traditionnels de contrôle à posteriori. Ici, la qualité est directement intégrée au processus, chaque opérateur se voit donner un rôle central dans la chaîne.

Le TPS ne se contente donc pas d'optimiser la production mais amène une nouvelle philosophie industrielle, recentrant le rôle des hommes dans l'industrie et la coopération homme-machine dans le process, chassant les gaspillages (Muda) et maîtrisant le temps réel.

Et c'est précisément ce système, nait directement dans les usines Toyota au cours des années 1950 et 1970 qui servira de matrice au Lean Manufacturing que l'on connaît aujourd'hui et qui se placera comme alternative radicale aux modèles occidentaux qui prédominaient alors.(52,57)

II.1.4. La maison Lean : architecture conceptuelle du TPS :

Comme nous l'avons ébauché précédemment, la richesse du Toyota Production System(TPS) repose sur ses fondements techniques, mais également sur un modèle intellectuel et le symbole que celui-ci prend.

Pour en faciliter la transmission et l'appropriation à ses collaborateurs, Toyota le représentait sous la forme d'une maison, la maison TPS.

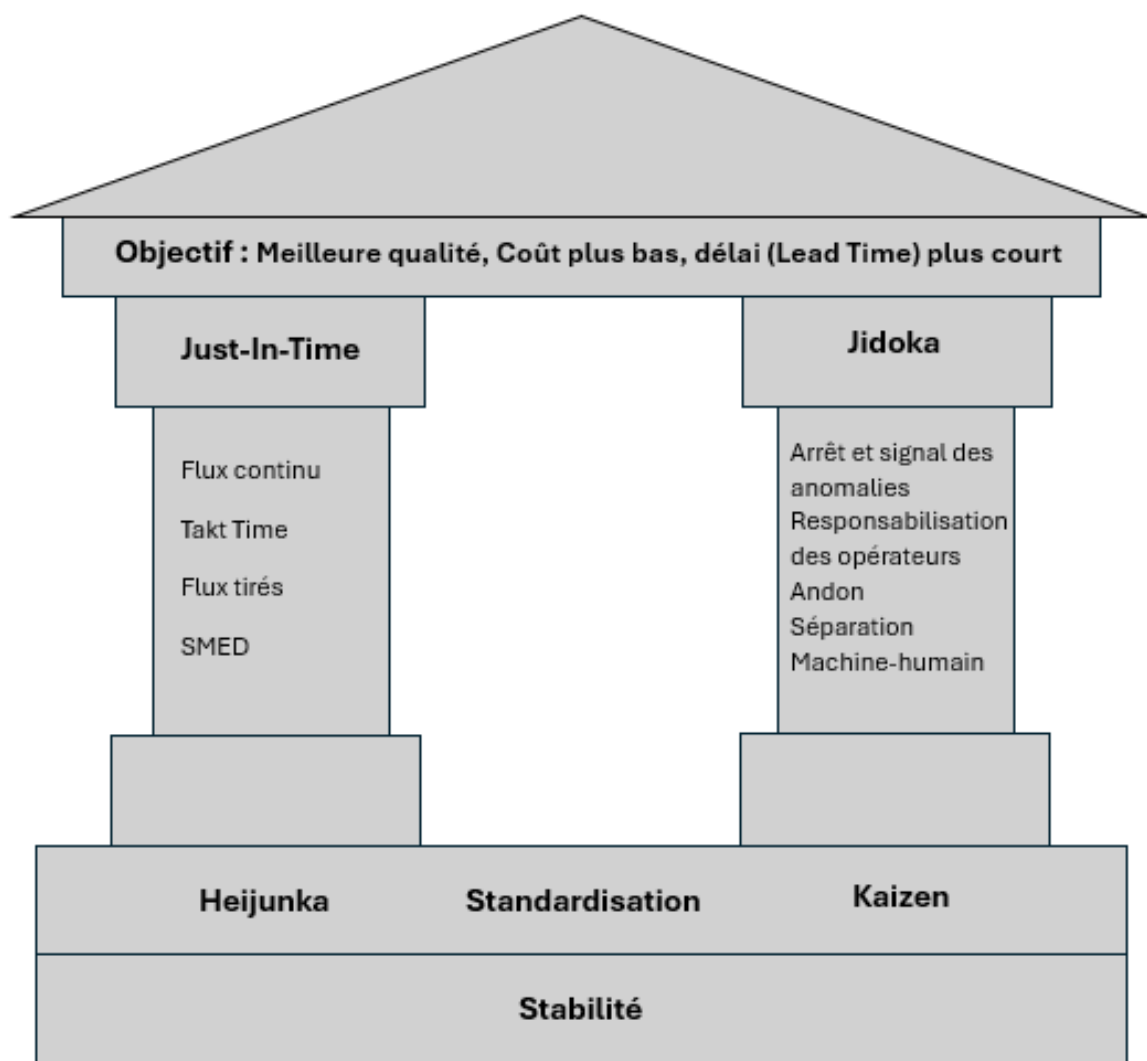


Figure 3 : Maison TPS (Figure originale tirée de Jeffrey K.Liker et de Preetinder Singh Gill)(2,3))

Chaque élément de la figure 3 y représente un principe fondamental du Lean. Il est important de reposer ce modèle emblématique afin d'avoir une vision complète de celle-ci et de voir comment chaque composant de ce système s'articule avec les autres et assure la cohérence de tout un process industriel.

Le socle : La stabilité, standardisation, Heijunka

Ce socle divisé en trois, représente la base de cette construction, il est garant de la robustesse de l'entièreté de la maison et de sa performance dans la durée.

La stabilité

La première exigence est la stabilité des processus.

Absolument aucun flux ne pourrait être optimisé sans que la répétabilité de celui-ci ne soit assurée. De ce fait, Toyota, avant de déclencher toute action s'est en premier lieu assuré de maîtriser chaque temps de cycle, chaque cadence et les variables critiques de chacun de ses process.(2,57)

La standardisation

Par la suite, la standardisation peut être introduire.

Celle-ci ne cherche pas à imiter le fordisme, elle ne signifie pas rigidité. Elle vise simplement à documenter les bonnes pratiques, à les ancrer. Ce afin de garantir la reproductibilité des tâches et faciliter les formations ainsi que de servir de base aux futures améliorations. (2,57)

En effet, il est évident mais primordial de rappeler que ne n'est qu'en ayant des standards clairs qu'il est possible de les challenger afin de les améliorer.

Toute action menée sur des standards flous ne sera pas quantifiable et ne sera pas maintenue dans le temps.

Le Heijunka

La seconde partie de ce socle est le Heijunka, ou lissage de la production.

Celle-ci permet d'absorber les fluctuations naturelles de la demande sans générer de déséquilibre organisationnel. La charge de travail est répartie de manière équilibrée sur le temps d'ouverture des lignes, le Heijunka permet de rendre le système plus fluide et également moins sujets à des pics de charges et donc aux urgences et potentielles désorganisations.(2,57)

Le Kaizen

La dernière partie de ce socle sera développée ultérieurement. Le kaizen représente une philosophie d'amélioration continue consistant à apporter jour après jour de petits changements progressifs afin d'optimiser les processus.(2,57)

Les deux piliers : Le juste à Temps et le Jidoka

Sur ce socle se dressent deux piliers qui supportent eux-mêmes la maison Lean et le toit. Jidoka et Juste à Temps représentent des paradigmes supportant la maison toute entière.(2,57)

Le Juste-à-Temps

À gauche, le Juste-à-Temps, déjà introduit précédemment, celui-ci repose sur une logique de production à flux tendu. Dans laquelle chaque poste produit uniquement ce qui est nécessaire, au bon moment et en quantité requise.

Celui-ci est soutenu par le système de Kanban, cartes alors physiques permettant de signaler le besoin de production en aval et instaurant donc une logique tirée par la demande réelle plutôt que poussée par un plan de production rigide déterminé à l'avance ne se calquant pas sur la demande marché.

C'est cette démarche qui aide et vise à éliminer les gaspillages liés aux surproductions, aux stocks inutiles, aux attentes ou aux transports superflus. (2,57,60)

Le Jidoka

Et à droite, le Jidoka, le second pilier. Il complète parfaitement ce premier pilier, cette quête d'efficience en introduisant une vigilance de qualité permanente.

Il s'agit de placer chaque élément au centre de la qualité, de redonner la juste importance à chaque acteur du process en donnant à chaque poste la capacité d'arrêter immédiatement un process en cas d'anomalie.

Ce principe, initié par Sakichi Toyoda lui-même avec sa machine à tisser automatique se nomme « l'autonomation » ou automatisation avec une touche humaine. Il repose sur la conviction que la qualité ne peut se contrôler à posteriori, mais que celle-ci se doit d'être construite à chaque étape du process. La machine ne peut pas avancer tant qu'un problème n'est pas résolu. (2,57,60)

Produire de la non-qualité n'est pas produire. Le traitement de tous les écarts devient instantané et partagé.

Le toit : Qualité entière, efficience, satisfaction client.

Tout au sommet de maison, le toit symbolise la finalité du Lean, offrir au client un produit de qualité et ce dans les meilleurs délais et au prix le plus juste.

Cette finalité, ce toit, ne peut être tenu que si l'ensemble du système fonctionne de manière cohérente. Il ne s'agit pas de simplement réduire les coûts mais de construire une organisation depuis le socle centrée sur la valeur, capable de comprendre pourquoi celle-ci produit, de répondre en termes de temps, de qualité et quantité aux attentes de la demande.(2,57)

II.2 Les trois ennemis de la performances, Muda, Mura, Muri

II.2.1 Les sept mudas : Une classification de la valeur non-ajoutée.

L'un des principes centraux du Lean est la chasse aux gaspillages. Comme nous avons pu l'aborder, le Japon à cette époque n'avait que peu et devait exploiter chaque ressource, de temps, de matière, d'énergie et de compétence humaine autant que possible pour créer de la valeur. La chasse au gaspillage a donc fait figure de proue dans cette stratégie d'efficacité. (53)

Ainsi le TPS a réussi à proposer une identification de ces gaspillages autour de sept formes majeures, appelés mudas. Ces mudas, bien qu'initialement identifiés au sein de l'industrie automobile se retrouvent dans toutes industries, pharmaceutique comprise, et dans toute organisation. (61–63)

La surproduction

Le premier muda constitue le plus fondamental, il s'agit de la surproduction.

Produire plus que ce qui est nécessaire, trop anticiper ou laisser une machine tourner à une cadence trop élevée par rapport au reste de la chaîne entraîne des stocks inutiles, une mobilisation de ressources disproportionnée.

Dans l'industrie pharmaceutique ceci peut être trouvé dans la production de grands lots standardisés produits en prévision de la demande, au prix parfois de pertes sèches par péremption. (60)

Les temps d'attente

Le second est trouvé dans les temps d'attente.

Une ligne bloquant le reste de la chaîne par manque de matière première, ou encore un goulot d'étranglement du fait d'une cadence réduite, ces temps d'attente sont omniprésents en particulier dans des secteurs comme l'industrie pharmaceutique contraints à des étapes de validation, de nettoyage, d'inspection.

Une ligne de remplissage par exemple suspendue en attente de la revue qualité de sa qualification, un lot bloqué en attente de revue documentaire, ou alors un arrêt de production du fait d'un manque d'opérateur pour formation sont autant d'illustrations courantes de ce type de gaspillage, extrêmement coûteux. (60)

Les transports inutiles

Le troisième Muda quant à lui, est trouvé dans les transports inutiles.

Souvent ignoré, il est pourtant également significatif. Transfert de palettes entre zones, déplacement manuel de chariots, transport entre divers bâtiments sont autant d'étapes qui, même faites en temps caché, génèrent du temps perdu par mobilisation de personnel. (60)

Le surtraitement

Le surtraitement est le quatrième de ces mudas.

Il englobe toute opération excessive, n'apportant pas de valeur ajoutée au client. Nettoyage redondant, double pesée systématique, sur documentation non exigée par la réglementation, contrôles qualités redondants.(60)

En industrie pharmaceutique, cette tendance peut être retrouvée sous le principe de précaution au sein d'un cadre GxP mais celui-ci peut devenir contre-productif en alourdissement les procédures et en rigidifiant, en rendant moins agiles, les process.

Les stocks excessifs

Le cinquième Muda se caractérise par des stocks excessifs.

Il diffère du premier, ici nous sommes face à une volonté d'entreprise de réaliser des stocks de sécurité excessifs, on parlera ici de surstocks réalisés pour éviter les ruptures. (60)

À noter, en industrie pharmaceutique depuis le 1^{er} septembre 2021, l'ANSM a posé l'obligation pour les laboratoires pharmaceutiques s'assurer « un stock de sécurité minimal de deux mois pour les médicaments d'intérêt thérapeutiques majeur (MITM) destinés aux patients français »(64), seuil réhaussé à 4 mois pour les MITM exposés au risque de ruptures ou ayant subis des ruptures sur les deux années précédentes.(65) , ici des stocks excessifs seraient représentés par un stock supérieur à ces stocks de sécurité.

Or ces surstocks mobilisent des capitaux, masquent des faiblesses de planification, augmentent comme nous l'avons dit le risque de péremption et de non-conformité. Et peuvent également avoir des impacts directs sur les coûts de logistiques et les flux de production.(66)

Les mouvements inutiles

Les mouvements inutiles représentent l'avant-dernier muda.(60)

Ils désignent les gestes superflus, non ergonomiques : se pencher pour attraper un outil, manipuler plusieurs fois un élément. En plus de cette logique d'efficacité, faire la chasse aux mouvements inutiles peut avoir un aspect qualité, par exemple au sein de salles blanches où chaque mouvement représente un risque particulier.

Les défauts

Le septième Muda englobe les défauts.(60)

Il comprend à lui seul tous les coûts de non-qualité : Un lot rejeté, une erreur de saisie, un RFT mauvais entraînant des coûts de retraitements, des destructions, des tris. Dans l'industrie pharmaceutiques ces coûts peuvent très vite être exponentiels. Et dans l'industrie de manière générale, l'American Society for Quality (ASQ) estime ces coûts liés à la qualité autour de 15 à 20% du revenu des ventes totales, parfois atteignant 40% du coût total des opérations.(67)

À ces sept Mudras originels, se voit ajouté un huitième Muda mis en évidence avec le Lean moderne, il s'agit du gaspillage humain, des ressources non utilisées.

Il rappelle le principe fondamental de recentrage de l'humain amené par Toyota. En renvoyant à l'absence d'implication, de responsabilisation ou encore de reconnaissance des opérationnels, à leur non-emploi dans l'amélioration. Il freine l'intelligence collective et la culture d'amélioration continue.(68,69)

C'est à travers la lecture de ces différents gaspillages que le Lean Management offre une base permettant de restructurer et de repenser les process en mettant en valeur non pas seulement les coûts directs mais également ce qui ne crée pas de valeur.

Si cette chasse aux gaspillages, aux Mudras, représente l'un des aspects les plus connus du Lean Management, celle-ci n'est tout de fois pas suffisante à elle seule afin d'atteindre l'excellence, la performance dans le temps visée par cette méthode. Une fois ces gaspillages corrigés, deux autres angles d'attaques doivent être considérés, le mura (la variabilité) et le muri (la surcharge).

Ces deux concepts tirés du Toyota Production System englobent les différents aspects structurels pouvant déséquilibrer les flux, détériorer la qualité et compromettre la bonne organisation des entreprises. Dans le secteur pharmaceutique, leur prise en compte ne peut être ignorée.

II.2.2 Le Mura

En premier lieu, le Mura désigne toute forme de variabilité, quantitative, qualitative ou encore temporelle. Dans une démarche Lean, comme nous l'avons vu, la variabilité s'oppose directement à la standardisation, à une partie du socle de la maison TPS, elle se doit donc d'être corrigée.(70)

En industrie pharmaceutique, comme dans les autres secteurs de l'industrie, les sources de variabilité sont multiples : fluctuations des commandes, délai d'approvisionnement variable ou encore rupture de matières premières ou consommables, taux de rendement synthétique (TRS) fluctuant selon les différentes campagnes de production ou compétences des terrains.

Toutes ces variations ne peuvent pas être acceptées car considérées comme des aléas de routine, elles se doivent d'être adressées, en effet celles-ci peuvent entraîner des ruptures de charge, engendrer des surstocks ou encore des ruptures, retarder la libération et fragiliser les process.(70)

Un parfait exemple de mura en industrie pharmaceutique concernerait les lignes multi produits où les lots ne sont pas produits en campagne, où le changement fréquent de format, de recette, impliquerait de plus longs et complexes temps de changement,

réglages ou phases de nettoyage. Cette variabilité complexifie de ce fait la planification et accentue également les conflits entre productivité et exigence qualité. Toutefois, certains temps sont difficilement compressibles, comme le temps de nettoyage par exemple, ce afin d'éviter tout risque de contamination croisée.

Un autre angle d'attaque doit donc être considéré, en prenant de la hauteur en rationalisant la planification et en utilisant des outils comme le Heijunka (lissage de la production) afin de réduire les à-coups, en étalant la charge de production de manière plus homogène et ainsi limiter les pics de charge sur les lignes.(71,72)

II.2.3 Le Muri

Le muri quant à lui, personnalise une autre forme de déséquilibre, celle de la surcharge. Surcharge physique (cadence excessive, port de charge, mouvements non ergonomiques) ou encore mentale (stress découlant d'objectifs inatteignables, multiplication des tâches, des documents à remplir, manque de clarté des priorités). (70)

Les conséquences du Muri sont significatives, ceux-ci favorisent les erreurs humaines, contribuent à l'augmentation du taux d'absentéisme, peuvent entraîner une dégradation de la qualité du travail et entraînent une fatigue des organisations.

Plusieurs études ont été menées sur le sujet, attribuant des parts variables aux erreurs humaines dans l'industrie pharmaceutique montant à près de 80% d'après une étude menée par la Manipal Academy en Juin 2024.(72,73)

Afin de faire face à ces deux menaces, le Lean propose la standardisation, non pas celle rigide du Fordisme mais une standardisation intelligente.

Il s'agit de repenser l'organisation, les processus, de construire des processus ou de rationaliser ceux-ci afin de les rendre suffisamment stables pour limiter les variabilités inutiles, ce tout en restant flexibles afin de faire face aux variabilités naturelles.

Cela se résume à concevoir des lignes agiles, à lisser la charge et à mettre en place des systèmes de formation croisée afin de développer la polyvalence des collaborateurs. Ainsi que d'écouter les remontées terrains et d'agir sur les signaux d'alertes (interruptions répétées, tensions entre équipes, freins et anomalies récurrentes).

C'est pour ces raisons et dans cette perspective que la maîtrise des mudas, mura et muri est un préalable à toute démarche Lean.

Celle-ci permet de faire progresser durablement la performance en corrigeant des défaillances ancrées dans les organisations, en amenant un équilibre de production plus robuste et durable, respectueux des collaborateurs et des standards qualité. Elle permet de revenir en arrière, de se rappeler du caractère d'artisanat maîtrisé sur lequel l'industrie est fondée. Performant, exigeant, robuste tout en étant adaptable.

II.3 : La culture Lean et ses leviers

II.3.1 La valeur du Gemba, voir comprendre et agir au plus près du réel

Au centre du Lean Management se trouve une idée simple mais souvent oubliée : les solutions aux problèmes et possibles axes d'amélioration ne peuvent pas naître en dehors du terrain au sein de salles de réunions. C'est sur le terrain que la valeur est réellement créée, que les problèmes apparaissent, que les gaspillages se personnifient et que les améliorations peuvent prendre sens. Le terrain, désigné par les Japonais par « Gemba » signifiant « le vrai lieu », constitue la pierre angulaire d'une culture managériale, d'amélioration, ancrée sur le réel.(74)

Cette philosophie se concrétise et s'applique en réalisant des « Gemba Walk », démarches structurées où les encadrants, ingénieurs, pharmaciens, managers, descendent sur le terrain afin de prendre conscience de la réalité terrain. D'observer avec un regard neuf les opérations en direct, d'échanger avec les équipes sans apporter de jugement et ainsi de comprendre les problèmes à la source et d'échanger avec les opérateurs (experts de leurs process) à propos des freins et de possibles axes d'amélioration.

Le gemba Walk ne doit pas être considéré comme un simple audit visuel au risque de perdre tout son sens. Celui-ci vise à la fois à faire émerger une compréhension partagée des enjeux, à donner du sens et poser des axes d'amélioration durable, ainsi qu'à nourrir la culture d'amélioration continue et à renforcer la confiance entre les différents niveaux hiérarchiques d'une entreprise.(74)

Dans un environnement GxP régi par les impératifs réglementaire et la rigueur documentaire, c'est par cette proximité terrain que les formes de non-valeur ajoutée peuvent être révélées.

Combien de fois une valeur tracée numériquement doit être recopiée manuellement et sur combien de documents celle-ci doit être reportée ? Combien de mouvements superflus doivent être réalisés afin d'aller chercher des outils, pièces stockées ailleurs lors de changement de format ? Combien d'attentes sont liées à des dossiers vierges ou des ordres de fabrication n'arrivant pas à temps alors que la ligne de production est prête à démarrer ? Ces micro-entraves du quotidien ne doivent pas être négligées. Car accumulées celles-ci nourrissent les mudas, entraîne une fatigue des opérateurs, une lourdeur des processus et représentent un véritable risque de qualité.

De plus, le Gemba dans sa logique d'apprentissage collectif doit être supporté par des outils pour gagner en puissance, tel que le PDCA (Plan do Act dans une logique d'amélioration continue afin de supporter les actions ou encore le A3 Thinking permettant de formaliser des chantiers, des problèmes, leurs causes racines, les plans d'action sur une page unique, visuelle et pouvant être partagée facilement avec le terrain afin de favoriser l'implication des équipes dans l'amélioration continue. Il permet également de

gagner en puissance sur la résolution de problème, des outils d'analyse peuvent y être ajoutés comme le A3, ou les 5 Whys qui invitent à aller au-delà des symptômes afin d'identifier la cause racine (rootcause), cause profonde des écarts et permettant de régler définitivement le problème à sa source.(57,74,75)

Par exemple, traiter un écart de température dans une enceinte de stabilisation ne signifiera pas simplement corriger l'écart. Mais de comprendre pourquoi celui-ci s'est produit, l'opérateur avait mal fermé la porte. Pourquoi ? Parce que celui-ci avait été dérangé en cours de tâche. Pourquoi ? Parce qu'une alarme avait sonnée sur un autre équipement et qu'il devait la traiter. Pourquoi ? Parce qu'il était le seul formé ? Pourquoi ? Parce que l'équipe ne prévoyait pas de polyvalence et de suppléant etc ?

Cette logique d'analyse profonde, de résolution de problème à la source ne peut être menée sans Gemba. Elle est certes plus longue qu'une simple action de correction immédiate ignorant les problèmes profonds. Toutefois elle apporte une véritable richesse aux organisations et représente dans son exigence un antidote face à la tentation de résolution à court terme pour simple conformité documentaire.

C'est en valorisant et impliquant les opérateurs, en favorisant la remontée rapide et transparente des écarts (et en les traitants) et en les rendant visibles plutôt qu'en les enfouissant que la culture du Gemba permet de reconstruire une organisation. Elle transforme les erreurs en opportunités d'amélioration, d'apprentissage, les écarts en leviers de progrès en potentiels gain de robustesse et replace les équipes au centre en les plaçant acteurs du changement.(74)

Dans un secteur comme celui de l'industrie pharmaceutique, où la sécurité des patients va de pair avec la robustesse des procédés, cet outil, cette capacité à voir, comprendre et agir au plus près du terrain se doit d'être portée.

II.3.2. Le Kaizen, amélioration continue et intelligence collective

Origine et philosophie

Au-delà de ses différents outils, le Lean est avant tout basé sur une culture d'amélioration continue centrée sur l'humain. C'est dans cet esprit que s'inscrit une ancre de la culture Lean, le Kaizen, littéralement « changement bon » ou « amélioration pour le mieux ». (76)

Celui-ci prend racine dans le Japon d'après-guerre, et, à la fois inspiré par les pratiques managériales étrangères et par les valeurs culturelles japonaises (comme le hansei, l'introspection critique. Ou encore le kaizen spirit, volonté d'amélioration constante), place l'humain au cœur de la performance.

Le Kaizen n'a pas pour vocation d'imposer des normes descentes, mais au contraire de générer des progrès à partir de « ceux qui savent » c'est-à-dire ceux qui connaissent le mieux les opérations, les opérateurs, techniciens, agents qualité ou de logistique. L'esprit Kaizen pose le fait que ces acteurs de terrains sont les personnes les plus à même d'identifier les dysfonctionnements que ceux-ci rencontrent en routine et de ce fait, de proposer les solutions associées. Ce sont ces mêmes valeurs que l'on retrouve dans les bases des Gemba et qui invitent les industries à observer les problèmes à leur source afin d'en comprendre entièrement les causes profondes.

Les petits pas grands effets

Le Kaizen se distingue des approches brutes d'amélioration, un de ses buts étant l'acceptation des changements par les équipes, son approche privilégie une accumulation quotidienne de petites améliorations, permettant à la fois d'ancrer une culture d'amélioration et de récolter les efforts de l'amélioration cumulée dans le temps, créant ainsi à la fois satisfaction des équipes, des clients et une amélioration de la qualité ainsi que de la productivité.(77)

Ces améliorations par « petits pas » peuvent représenter par exemple un changement minime tel que le déplacement d'outils permettant une réduction de seulement quelques secondes sur le changement de format, ou encore une réorganisation d'un local ou une élimination d'une étape dans le flux documentaire. Individuellement, ces actions pourraient être vues comme trop modestes pour être effectuées, toutefois, comme le prouvent de nombreux cas d'usages, ces actions modestes et répétées ont un impact significatif sur les process.(77)

Les effets de ces petits pas ont été pleinement démontrés par Toyota et son chantier SMED basé sur les méthodes de Shingo des années 1960-1970 ayant permis un passage du temps de changement de lot d'1h30 à moins de 10 minutes, illustrant parfaitement le potentiel de l'addition de gains minimes.(78)

Chantiers Kaizen, cercles de qualité et implication des équipes

Dans la pratique, le Kaizen se concrétise au travers de chantiers d'améliorations cyclés, de courte durées (quelques jours) rassemblant des équipes pluridisciplinaires. Ces chantiers peuvent porter sur un flux de production particulier, un process qualité, un circuit logistique ou encore sur un flux documentaire. Ceux-ci vont à la fois associer l'observation directe (gemba walks), une méthode structurée d'analyse des problèmes (A3, 5 Pourquoi, diagramme d'Ishikawa...) et la mise en place de contre-mesures immédiates testées sur le terrain.(70,77)

Ces cercles qualité ont pour la première fois été développés en 1962 par Kaoru Ishikawa et illustraient parfaitement cette dynamique. Ces cercles, composés d'employés volontaires, se rassemblaient de manière régulière afin d'éliminer les problèmes récurrent, en l'identifiant, puis en analysant les causes avant de proposer des solutions concrètes applicables immédiatement.(79) De plus, comme déjà présenté dans la maison TPS, chaque action doit être standardisée, ces améliorations se doivent d'être intégrées dans un standard mis à jour afin de garantir le maintien dans le temps et la reproductibilité de celles-ci.

Afin que ces chantiers rencontrent du succès, les rôles de management doivent s'y adapter, le manager Lean devient alors un « servant leader », un facilitateur apportant les conditions de réussite des chantiers. Son rôle est ici de soutenir les équipes, de leur mettre à disposition les méthodes appropriées, d'encourager les expérimentations tout en traduisant les différents objectifs en actions claires à tout niveau. De plus, l'environnement de travail doit être adapté pour favoriser les échanges et l'émergence de nouvelles idées en ancrant le droit à l'erreur, la reconnaissance des savoirs terrains et valorisant les contributions de chacun.

Ces méthodes Toyota, cette méthode Kaizen peuvent être appliquées à tout type de process, des chaînes de production d'usines automobile de Toyota, aux industries pharmaceutiques et les nettoyages de salles blanches en passant même par la reconstruction post-catastrophe où en 2011, Toyota a apporté son expertise à des organisations à but non lucratif spécialisées dans la construction de logements après les destructions engendrées par l'ouragan Katrina. Permettant à ces organisations de réduire le temps de construction de maisons de plus de 50 %. (80)

Le Kaizen illustre la dimension opérationnelle de cette culture Lean en générant des améliorations concrètes initiées et mises en œuvre par les équipes terrain. Toutefois, ces initiatives se doivent d'être structurées au travers d'une stratégie rigoureuse de résolution de problèmes.

II.3.4 : Les outils de résolution de problème, PDCA, A3,5 Whys

Dans un secteur aussi exigeant et normé que celui de l'industrie pharmaceutique, les écarts sont inévitables. Ce qui différencie les organisations les unes des autres est leur capacité à y répondre, à apprendre de ces anomalies, en analyser les causes racines et à proposer des actions correctives robustes. Et c'est précisément dans ce domaine que les outils de résolution de problèmes du Lean prouvent leur pertinence.

Le cycle PDCA

Le cycle PDCA (Plan, Do, Check, Act) ou roue de Deming, vise à asseoir la logique d'amélioration continue dans la durée, il repose sur une logique itérative,

En premier lieu, Plan, planifier, il s'agit d'identifier un problème et ses causes et de poser des objectifs d'amélioration. Ensuite Act, Faire, caractérisant l'expérimentation de solutions à faibles risque. Puis point nécessaire, check, vérifier, les résultats obtenus doivent être mesurés avant de pouvoir passer à la dernière étape Act, agir, ajuster, capitaliser sur les résultats, standardiser ou réviser la méthode en fonction de ce retour d'expériences.

Dans les industries GxP, la roue de Deming permet de mettre une Cale, de renforcer les processus de CAPA ainsi que d'éviter les CAPAs génériques ou insuffisamment détaillés, en mettant l'accent sur l'apprentissage et l'organisation à chaque étape.(81)

L'A3 Thinking

Le plus emblématique de ces outils et couramment utilisé est la méthode A3, tenant son nom au format de papier sur lequel elle était synthétisée. Celui, né chez Toyota, s'articule naturellement avec le PDCA en constituant la représentation visuelle des chantiers et supportant le suivi de ceux-ci.(75)

Concrètement, un A3 se présente comme une feuille unique au format A3 structurée en différentes sections en fonctions du chantier, un A3 de démarrage pourra se présenter comme la figure 4 ci-après, où apparait le périmètre, les objectifs, indicateurs, l'organigramme, la planification ainsi que la structure des livrables.

TITRE DU PROJET

A3

Périmètre et objectifs			Organigramme	
Périmètre	Objectifs	Suggestion de KPI	Pilote projet :	Membres:
• XXX • XXX • XXX	• XXX • XXX	• XXX • XXX	XX	• XX
			Sponsor projet :	• XX • XX
			XX	

Structure des livrables		Planification du projet											
JALON		06	07	08	09	10	11	12	13	14	15		
XXX													
XXX													
XXX													
XXX													
XXX													
XXX													

☐ XXX
☐ XXX
☐ XXX

Figure 4 : Illustration d'un A3 de démarrage de chantier (figure originale)

Nous pourrions également retrouver les A3 de suivi, basés sur les A3 de démarrage mais orientés actions, points bloquants et contre-mesures permettant de suivre régulièrement l'avancée des chantiers. L'A3 permet d'asseoir un cadre de pensée structurée, obligeant à poser le problème, comprendre ses causes profondes et envisager des contre-mesures, les mettre en œuvre et en tirer des enseignements. Cette approche, elle aussi née chez Toyota, favorise clarté, rigueur et collaboration dans l'analyse d'anomalies. Dans le secteur pharmaceutique, il est également possible de la trouver intégrée dans le système qualité pour servir de base aux fiches d'enquêtes de déviation ou encore aux dossiers CAPA (Corrective and Preventive Action).

Les 5 Pourquoi

Afin que les améliorations soient durables, il est nécessaire de traiter la cause racine des problèmes plutôt que leurs symptômes. La méthode des 5 Pourquoi répond à cet objectif en interrogeant successivement sur la cause des événements, jusqu'à réussir à en identifier les causes profondes.

Le chiffre « 5 » ici est un simple standard sans justification profonde mais peut (et doit) être contourné en fonction de la complexité du problème. Cette approche permet d'identifier la véritable rootcause d'un problème et donc de le traiter à la source afin de l'éliminer définitivement.(75)

Le diagramme d'Ishikawa

De façon complémentaire aux 5 Pourquoi, le diagramme d'Ishikawa, ou en arêtes de poisson permet de dégager une visualisation multifactorielle des causes possibles d'un problème. Celui-ci s'appuie sur l'examen des 6 M, Main d'œuvre, Méthodes, Machines, Matières, Milieu et mesure. Ce afin d'élargir le spectre de réflexion et ainsi éviter tout biais de confirmation.(75)

L'association de ces différents outils au sein de Toyota a par la suite accompagné la diffusion internationale du Lean. Impulsée par le MIT et ayant marqué sa transition vers le Lean Management global.

II.4 Du Lean Manufacturing au Lean Management global.

II.4.1. La reconnaissance internationale : du MIT à The Machine that changed the World.

Si les racines du Lean sont nées au sein des usines de Toyota au Japon, la diffusion du mouvement à l'international quant à elle fut impulsée par un projet de recherche lancé dans les années 1980 par le MIT, le Massachusetts Institute of Technology. Cette étude, connue sous le nom d'International Motor Vehicle Program (IMVP)(54) et financée par plusieurs gouvernements et constructeurs automobiles, visait à comprendre et expliquer les écarts de performances entre les différents groupes mondiaux d'automobile. En effet, à l'époque, ces grands groupes se sentent menacer par la concurrence japonaise émergente, qui paraît meilleure en termes de qualité, de productivité et de délais.(57)

Les chercheurs du MIT, sous la direction de James P.Womack, Daniel T.Jones et Daniel Roos, engagent alors une large enquête de terrain, regroupant 15 pays différents et 90 usines. Tout est passé en revue, au travers d'indicateurs quantitatifs (productivité horaire, taux de défaut, rotation des stocks...) et qualitatifs (formation, implication, organisation du travail...)

En 1990, les résultats sont publiés dans le classique « The Machine That Changed the World » et mettent en évidence que les usines Toyota avaient les meilleurs résultats, véhicules de meilleure qualité, plus rapidement, avec moins de gaspillage et moins d'employés. (57)

L'analyse de terrain permet également de mettre en évidence que ces résultats ne sont pas dûs seulement à la robotisation ou à la culture japonaise, mais que ceux-ci découlent d'un modèle organisationnel inédit. Et c'est ainsi que le Toyota Production System se fera rebaptiser mondialement « Lean Production », littéralement « Production maigre » par opposition aux systèmes « gras » hérités du taylorisme et du fordisme.

Ce sont les résultats chiffrés de cette étude qui ont eu l'effet de catalyseur de changement sur les industries. Pour illustrer ceci, en 1986, une usine Toyota assemblait en moyenne 1 voiture toutes les 18 heures contre 1 voiture en 40,7 heures pour General Motors, soit une différence de près de 43 %. Au-delà de la productivité, le taux de défaut par véhicule observé chez Toyota était de 45, contre plus de 130 chez ses concurrents américains. Pour ce qui est des stocks, c'est avec moins d'un jour de stock que Toyota opérait contre 2 à 3 semaines pour ses concurrents. Ces écarts significatifs ont souligné sans questionnement la supériorité du modèle Toyota.(57)

L'impact de ces résultats, de cet ouvrage, se fait ressentir immédiatement, en seulement quelques années, le Lean devient un mantra des industriels occidentaux, tout particulièrement aux Etats-Unis et en Europe. Les grands groupes lancent de nouveaux services « Lean Manufacturing, « Lean Sigma, « Operational Excellence ». Le modèle

Toyota n'est alors plus perçu comme une exception japonaise, mais est reconnu comme un nouveau standard de compétitivité.

L'engouement académique déclenché par cette publication, que nous avons pu observer au travers des nombreux papiers, thèses et conférences autour du Lean a servi de tremplin pour que cette méthode Lean soit élargie et appliquée à des secteurs en dehors de l'automobile, sans contrainte de qualité, de délais ou de ressource.

II.4.2 Vers un management transversal, Lean Healthcare, Lean Office, Lean Engineering

Avec cet engouement et son imposition progressive comme référence mondiale dans le secteur industriel, la transposition du Lean à d'autres domaines s'est accélérée.

Ce glissement marque un virage majeur dans l'histoire du Lean : Celui-ci ne se limite plus seulement à l'atelier, ni même à la production. Il devient une sorte de cadre de pensée applicable à toute organisation produisant de la valeur, générant des flux ou confrontée à des dysfonctions organisationnelles.

C'est de cet engouement et des besoins des organisations qu'est né le Lean Management global.

Le Lean Office

C'est en premier lieu dans les services administratifs qu'on voit le Lean management être appliqué, prenant parfois le nom de Lean Office. (82)

Ici, les outils du Lean ont été appliqués afin de réussir à cartographier, à analyser et raccourcir des process invisibilisés mais chronophages. Appliquer le Value Stream Mapping (VSM) à des flux d'information a permis de révéler les goulots d'étranglements entre services, les allers-retours inutiles de documents ou encore les délais d'attente administratifs trop importants.

Ainsi, plusieurs études et retours d'expérience mettent en évidence l'impact significatif du Lean sur leurs process administratif. Avec des réductions des délais de traitement pouvant même atteindre les 90%, qu'il s'agisse de circulation de courriers, de circuits de validation ou encore de demandes de permis. Les cas documentés sont nombreux, nous allons y retrouver notamment plusieurs projets menés par l'EPA Region 10 (Environmental Protection Agency) aux Etats-Unis mettant en évidence une réduction de 50 à 70% du temps de gestion de courriers officiels. (83) Ou encore une diminution de 74% du lead time du process d'intégration du nouveau personnel(84). Un document de référence de l'EPA synthétise par ailleurs plusieurs projets où le Lean office a pu être appliqué, ayant amené des réductions d'en moyenne 50% dans les revues de permis et allant jusqu'à 90% dans certain cas. (85)

Ces gains proviennent principalement de la suppression des tâches sans valeur ajoutée ainsi que de la fluidification des circuits de décisions rendues possibles par des outils tels que la Value Stream Mapping.(85)

Le Lean Engineering

Dans le secteur de la recherche et du développement, le Lean a pris le nom de Lean Engineering et a apporté une nouvelle vision de la conception, de la recherche. Rigide et linéaire par tradition, le développement produit a pu se voir repenser en cycles plus courts (sprints), avec des boucles d'apprentissage accélérées, se rapprochant de la logique du Design Thinking ou de l'approche Agile.(86)

Dans le secteur de la santé, Novartis a par exemple déployé une approche Lean dans la mise en œuvre de certains essais cliniques associés à ses start-up sponsorisées permettant une réduction du délai entre protocole final et démarrage de celui-ci suite à la signature d'engagement des patients de 41 semaines à environ 5 semaines.(87)

Dans le secteur de l'énergie, Petrobras en collaboration avec PUC-Rio a quant à lui appliqué ces principes directement à sa R&D permettant à ses équipes de livrer un MVP (Minimum Viable Product) en moins de 4 mois contre 12 à 18 en standard.(88)

Le Lean Healthcare

Toutefois, c'est dans le domaine de la santé que le Lean a pu contribuer de manière inattendue et connaître une version innovante. À partir des années 2000, les hôpitaux américains, britanniques puis européens se sont approprié les outils Lean afin d'améliorer le parcours de soin. Nous connaissons dorénavant cette approche sous le nom de Lean Healthcare. (89)

Celle-ci cherchait à répondre à une double exigence, augmenter la qualité des soins des patients tout en réduisant les gaspillages hospitaliers. Dans un contexte particulier alliant pression budgétaire, augmentation de la demande et complexité des actes médicaux, le Lean a trouvé tout son sens, en représentant à la fois un levier d'efficacité ainsi qu'un moyen de remettre soignants et patients au cœur des systèmes.

Une étude née de l'Hôpital Virginia Mason, souvent citée afin d'aborder le Lean Healthcare, a suivi les changements observés dans l'établissement à la suite de formations au Lean et à des programmes d'amélioration rapide des processus, après 175 semaines, l'Hôpital a ainsi mis en évidence les impacts positifs du Lean avec une baisse moyenne relevée de 65% du temps d'attente et une augmentation de productivité significative avec 36% du personnel redéployés à d'autres postes. (90)

En France, certaines initiatives telles que celles des Hôpitaux Civils de Lyon(91) visant à optimiser les blocs opératoires et à appliquer le Lean aux urgences, confirment l'efficacité de cette méthode.

Un modèle adaptable

Cette diffusion du Lean à travers des secteurs aussi différents que nombreux permet une fois de plus de démontrer la puissance de ce modèle et son agilité. Le Lean n'est pas un système figé, mais représente une méthode d'analyse et de transformation adaptable à toute entreprise, à toute organisation. Ses principes fondateurs et sa démarche restent les mêmes, identifier la valeur du point de vue du client (interne ou externe), éliminer les gaspillages, permettre des flux continus, responsabiliser les équipes terrains et se placer dans une logique d'amélioration continue.

Et c'est pourquoi le Lean Management global, par son adaptabilité représente un catalyseur de choix pour le développement de l'industrie pharmaceutique, industrie fragmentée entre recherche, développement, production, qualité, réglementaire, logistique, grossiste et officine.

II.5 Les outils du Lean : De la théorie à la pratique :

II.5.1 Cartographie des flux (Value Stream Mapping, VSM)

La cartographie de flux, ou VSM occupe une place centrale du Lean Management.(92) Elle est issue du Toyota Production System et a été théorisée par Mike Rother et John Shook dans les années 1998 dans le livre « Learning to see : Value Stream Mapping to Add Value and Eliminate Muda ». Celle-ci propose une visualisation globale et structurée d'un process de bout en bout représentant chaîne de production, flux d'informations et de matières, demande client ainsi que stocks intermédiaires. (93)

Là où les représentations précédentes (organigrammes, diagrammes de procédés) restaient informationnelles et normativisaient les séquences et responsabilités à l'aide d'organigrammes ou de schémas de procédés, la VSM permet de poser sur papier la réalité opérationnelle avec une approche par flux et en y intégrant la notion de valeur ajoutée.(93)

Construction d'une VSM, principes

Concrètement, afin de réaliser une VSM, il faut cartographier toutes les étapes d'un process, de la réception de commande jusqu'à la livraison d'un produit ou d'un service. Ce, en y intégrant plusieurs données essentielles, le temps de cycle (cycle time), le temps de traitement effectif (process time), le taux de valeur ajoutée, les stocks intermédiaires, les goulots d'étranglement, et les temps d'attentes (mouvements, erreurs).

Cette représentation visuelle et synthétique bien qu'exhaustive, permet ainsi d'identifier les zones de stagnation et de mettre en évidence les endroits où des gaspillages ou incohérences émergent.(92)

Dans l'industrie pharmaceutique, la VSM est un outil précieux pouvant aider à révéler la complexité des flux. Par exemple, pour un médicament injectable produit en zone stérile, Une VSM entre pesée et libération finale mettrait en avant que la majeure partie du temps sur papier est dépensé en temps d'attente ou de transfert si l'on suit le même modèle que celui évoqué dans une étude du LAI (Lean Aerospace initiale) en 2005 avançant que sur le temps d'un process global la perte de temps pure représentait 60 à 90% du temps.(94) La VSM permet alors de mettre en avant le poids des différentes interfaces et sert de levier afin de repenser l'organisation globale, et ce dans une logique générale et non pas par silos.

La figure 5 ci-dessous permet d'illustrer cette vision globale de l'entreprise posée sur papier, comme nous pouvons le voir, cette VSM avant remplissage va permettre de mettre en relation la chaîne de production avec les données associées (temps de cycle, taille de lot, stocks intermédiaires...) avec les commandes, les demandes clients ainsi que les approvisionnements. Une fois ces données posées, il devient alors plus aisé de mettre en évidence les faiblesses d'un process et de les corriger pour présenter une version améliorée de cette VSM.

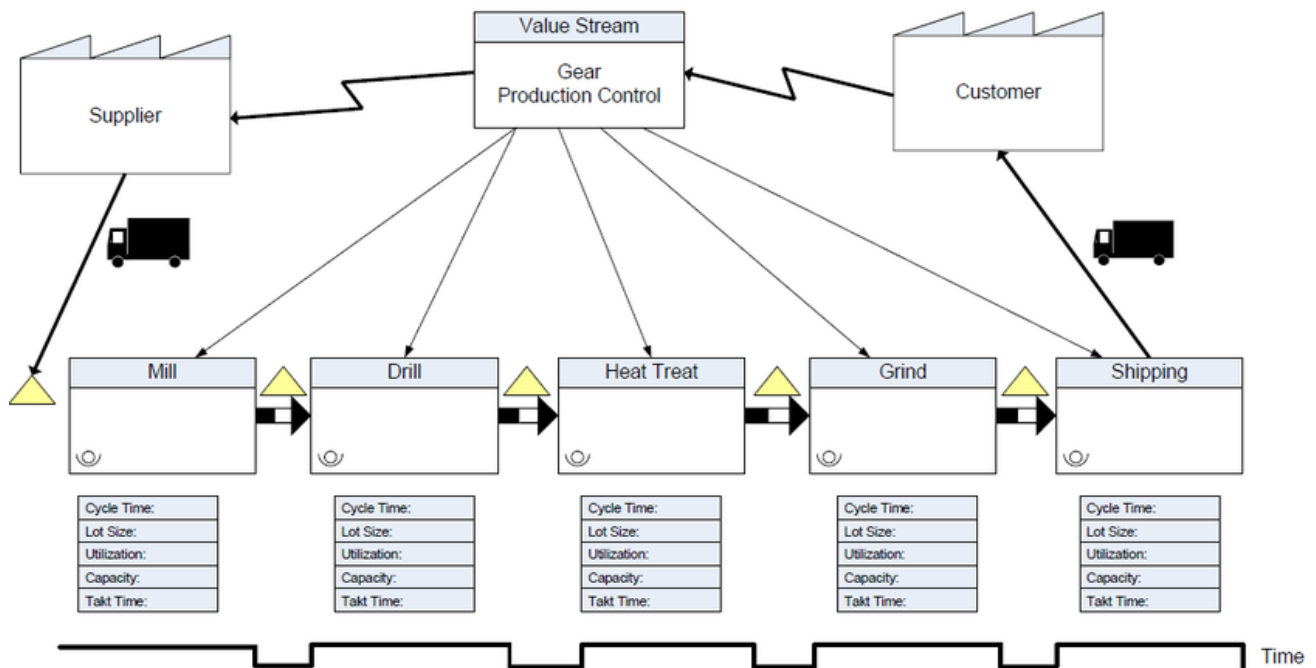


Figure 5 : Template de VSM. Par Mohammad Dadashzadeh.(4)

Exemples en industrie pharmaceutique, de la carte actuelle à la carte cible

Nous allons retrouver fréquemment l'utilisation de VSM afin de passer en revue les chaînes analytiques pour libération, ces tests de libération peuvent rester bloqués plusieurs jours au CQ à cause d'un mauvais ordonnancement, d'un défaut de personnel ou encore d'une gestion documentaire non adaptée. De nouveau, la VSM va permettre de distinguer le temps utile (la lecture spectrophotométrique, la réalisation de tests de dissolution...) du temps non utile, temps subi (attente d'un échantillon, validation LIMS, relance manuelle...).

Enfin, la VSM va permettre en mettant en avant les causes profondes des inefficacités, de servir d'outil de dialogue transversal entre les différents acteurs de la chaîne. Elle va servir d'instrument de pilotage. Une fois celle-ci réalisée (current state Map), une équipe projet Lean, sur la base de l'analyse, va pouvoir tracer une carte cible (Future State Map) traduisant les gains potentiels amenés par la suppression des gains identifiés, la synchronisation des flux, la suppression de stocks intermédiaires ou encore la mise en place de flux tirés. Ces gains sont rarement négligeables, avec des réductions de lead Time pouvant aller de 30 et 50 % en fonction des processus.(95–97)

En résumé, la VSM est un outil permettant de poser la réalité opérationnelle, de l'analyser, d'aligner les équipes sur les objectifs et de préparer au changement. Cette Value Stream Map représente une étape idéale pour commencer tout projet Lean.

II.5.2 5S, management visuel et standardisation.

Au sein des outils du Lean, nous retrouvons également le célèbre 5S, acronyme de Seiri (Trier), Seiton(Ranger), Seiso (Nettoyer), Seiketsu (Standardiser) et de Shitsuke (Soutenir), ces 5S permettent de travailler sur la rigueur opérationnelle. Ils ont été pensés initialement afin de stabiliser les postes de travail dans les usines Toyota. Puis ces 5S après l'expansion du Lean sont devenus un incontournable des démarches d'amélioration continue.(98)

L'objectif du 5 S est double. Il vise à la fois à réduire les pertes de temps et d'énergie liées au désordre ou à l'ambiguïté et à promouvoir l'implication des opérateurs dans le contrôle de leur environnement de travail. Dans les faits, il s'agit de repenser les espaces de travail afin que ceux-ci soient clairs, épurés, standardisés. Espaces où chaque objet à sa place, chaque action sa logique, permettant de rendre encore plus visible tout écart.(98)

Un poste de pesée 5S pourra par exemple comporter des marquages au sol afin d'identifier la place des contenants, poubelles ou équipements. Des shadow board pour les outils (panel avec l'outline des outils). Des fiches visuelles synthétiques rappelant les étapes critiques de nettoyage, ou encore des indicateurs comme des pastilles afin de signaler la disponibilité ou alors l'état de conformité du matériel (étiquette de vérification métrologique par exemple).(98)

L'enjeu ici n'est pas esthétique. Il permet à la fois une diminution du gaspillage des mouvements inutiles ainsi qu'une détection plus efficace des anomalies. Outil manquant, flacon oublié, fiche mal datée deviennent immédiatement visibles dans un espace de travail épuré où chaque chose a sa place.

Ceci permet à la fois donc un gain de temps, mais également une prévention d'erreurs qualité, de contaminations croisées et d'écarts documentaires.

Le management visuel quant à lui, cousin du 5S repose sur un principe simple, celui de rendre les informations critiques toujours accessibles et compréhensibles, sans dépendre ni du verbal, ni du numérique. Il peut se traduire par des panneaux de suivi, des indicateurs en temps réel comme les Andon, de codes couleur, ou encore de zones tampons identifiées visuellement.(99)

Enfin, il est toujours important de reposer la nécessité de la standardisation, sans laquelle le 5S ne pourrait fonctionner. Standardiser n'est pas rigidifier un process mais documenter rendre reproductibles les meilleures pratiques. Un bon standard (Lean ou non), est un standard construit avec les équipes, affiché au poste de travail et constamment réévalué. Il permet de garantir la cohérence entre les équipes, de faciliter les audits, de réduire la variabilité ainsi que de renforcer la robustesse des process.

À travers l'emploi conjoint du 5S, du management visuel et de la standardisation, le Lean propose alors trois axes opérationnel puissant, capable à la fois d'améliorer la qualité, la sécurité et l'engagement des équipes. Au-delà de ces fondations organisationnelles, le Lean amène également des outils ciblant directement la performance des flux. C'est le cas du SMED, centré sur la réduction des temps de changement et que nous aborderons ci-après.

II.5.3 SMED (Single Minute Exchange of Die)

Développé en 1950 par Shiego Shingo au sein de Toyota, le Single-Minute Exchange of Die (SMED), littéralement « Changement en moins de dix minutes » occupe une place de choix parmi les stratégies Lean. Celui visait alors à réduire les temps de changement de série sur les presses à emboutir. Au-delà de son origine, le SMED est rapidement devenu un levier d'amélioration de la réactivité industrielle, tous secteurs confondus et en particulier au sein de production multi-références ou de petites séries, que nous retrouvons communément au sein de l'industrie pharmaceutique.(100)

Dans tous les secteurs, mais en particulier en industrie pharmaceutique où les temps de changements sont longs et certaines étapes incompressibles afin d'éviter tout risque de contamination croisée, le temps de changement, de format ou de lot simplement est un point critique et un point de faiblesse majeure en termes de temps ligne arrêtée.

L'approche SMED permet une décomposition structurée et exhaustive de l'ensemble des opérations de changement, avec un objectif principal, convertir le maximum d'étapes internes (à réaliser ligne arrêtée) en étapes externes (préparables ligne tournante) et ainsi réduire significativement les temps non productifs.(101)

Pour ce faire, la méthode de SMED suit un enchaînement d'étapes rigoureux.

En premier lieu, le changement de format/de lot actuel doit être filmé et chronométré, à plusieurs reprises, avec des opérateurs différents, sur des équipes différentes.

Par la suite, les tâches doivent être classifiées en tâches internes ou externes.

Puis, les tâches internes doivent être analysées afin de déterminer si et comment elles peuvent être converties en tâches externes (préparation du matériel, repositionnement de documents, contrôles etc)

Par la suite, les tâches non essentielles doivent être supprimées ou simplifiées. Et enfin, ce nouveau process doit être testé, standardisé et formalisé.

Cela peut se traduire par des jeux d'étiquettes pré-vérifiées et prêts en zone grise, en formats de blisters standardisés entre plusieurs produits ou encore en une optimisation des nettoyages par des protocoles de validation croisée.

Les bénéfices d'un SMED réussi sont multiples. D'un point de vue strictement économique, une diminution de 50% des temps de changement sur une ligne produisant 5 millions d'unités par an peut représenter des centaines de millions d'euros gagnés de par une meilleure utilisation de l'équipement et une capacité accrue à absorber de petites séries.

Un SMED réussi, en optimisant et en externalisant un maximum d'opérations, constitue donc un levier majeur permettant une réduction des temps de changements. Ce, tout en limitant les erreurs, en améliorant la qualité et rendant le process plus efficient et de ce fait améliorant la qualité de travail des opérateurs.

II.5.4 Kanban et flux tirés : piloter les réapprovisionnements de manière agile.

Origines et définition

Au cœur de la maîtrise des flux et de la logique du Juste à temps, nous pouvons retrouver le Kanban, outil également introduit par le Toyota production system dans les années 1950, celui-ci signifie « étiquette » ou « signal visuel » en japonais. Il permet d'orchestrer la production et les approvisionnements, c'est grâce à celui-ci que Toyota a pu effectuer son virage en se basant sur la demande sur la demande réelle, dans une logique de flux tiré et non plus sur des prévisions.(102)

Flux poussé et flux tiré

Dans le modèle traditionnel fordiste, les flux sont poussés à partir des prévisions de ventes ou de production, toutefois ce système rigide pousse les industriels à produire en avance, à stocker et à prévoir des ressources démesurées. Au risque d'engendrer surproduction, obsolescence et rigidité, comme l'histoire de Ford a pu le prouver. (48)

A l'inverse, dans un système tiré par la demande, les quantités produites ou réapprovisionnées sont ajustées à l'aide d'un signal émis par le poste en aval (lumière, carte Kanban, boîte vide...) déclenchant une commande, donc au bon moment et en bonne quantité. C'est le « produire juste et au bon moment ».(57)

Applications en industrie

Cette logique de Kanban en industrie pharmaceutique peut se retrouver particulièrement utile dans les processus à forte variabilité de demande ou à contraintes de stockage fortes. Tels que les ateliers de conditionnement où la diversité de produits finis impose des changements fréquents ou encore les zones de pesées où la disponibilité des matières premières doit être garantie sans toutefois produire d'excès de stocks.

Ce système repose sur des seuils d'alertes prédéfinies en fonction de l'expérience de l'ordonnancements et des données disponibles (stock d'alerte, stock maximum), de tournées de réapprovisionnement régulières ainsi que d'une cartographie précise des

points de consommation. L'opérateur n'a pas besoin, et ne doit pas effectuer de demande formelle, le simple retrait d'une unité du stock déclenche l'ordre de commande.

Par exemple, au sein d'une chaîne logistique pharmaceutique en Grèce, l'implémentation d'un système de Kanban à deux bacs (two-bin Kanban) dans les zones de consommation a amené une diminution de 56,8 % des stocks de produits et de ce fait de près de 72% des coûts de stockage(103), ici, lorsqu'un bac se vidait ou bien lorsqu'une carte Kanban était affichée, un signal « Pull » était déclenché vers l'entrepôt afin de déclencher le réapprovisionnement. Pendant ce temps, le second bac assurait la continuité de l'approvisionnement.

Nous pouvons également voir le Kanban être utilisé dans des environnements hospitaliers selon le modèle de Kanban inversé, qui ont permis de réduire les erreurs de stocks ainsi les erreurs de dispensation des médicaments(104,105) ce, tout en améliorant la visibilité des consommations par les services. Ici, chaque bac vide retourné au dépôt de la pharmacie est considéré comme une commande. (106)

Ainsi le temps passé à gérer et réagir aux ruptures ou encore à reconstituer les stocks est supprimé et peut être utilisé sur d'autres tâches à valeur ajoutée.

Facteurs de succès et limites

L'efficacité du Kanban ne repose pas simplement sur son aspect visuel, mais également sur sa philosophie et ses conséquences. Il permet de ne produire que ce qui est nécessaire, lorsque c'est nécessaire et en quantité nécessaire. Il permet de lisser les flux (Heijunka), de réduire les en-cours (WIP) ainsi que de favoriser la détection en amont d'anomalies.

Toutefois, il est nécessaire de poser que pour être durable dans le temps, celui-ci doit être ancré dans la culture de l'entreprise, il requière une discipline collective dans la gestion des seuils et des boucles, les cartes doivent être utilisées, les commandes passées lorsque l'alerte est donnée. De plus, il doit être vu comme un mécanisme à l'instar de l'entreprise, vivant, devant être adapté aux évolutions des flux, aux nouveaux besoins, nouvelles gammes de produits, contextes économique, délais fournisseurs...

En somme, le Kanban se présente comme un outil complémentaire à la stratégie d'agilité et de simplification que vise une entreprise Lean, en cohérence avec les objectifs de performance, de réactivité et de traçabilité de l'industrie pharmaceutique contemporaine.

II.5.5 Andon et Jidoka : rendre l'anomalie visible, redonner le pouvoir d'agir.

Un principe servant une fondation du TPS, le Jidoka

Dans toutes industrie, mais en particulier en industrie pharmaceutique soumise à des exigences fortes en matière de qualité, de traçabilité et de conformité réglementaire, la gestion des anomalies ne peut pas être relayée au second plan.

Celle-ci se doit d'être réactive, structurée, et surtout intégrée au sein des systèmes de production. Et c'est l'objectif du principe du Jidoka, l'un des deux piliers fondateurs du Toyota production system aux côtés du juste à temps.

Son ambition est de ne jamais laisser passer de défaut, de conférer aux machines ainsi qu'aux opérateurs la capacité de détecter, signaler et interrompre les process dès l'apparition d'un écart, ce afin d'éviter toute propagation de l'erreur.

Lorsqu'il est appliqué au domaine pharmaceutique où un écart de 0,1 gramme, une particule visible ou un oubli de signature peut compromettre la santé d'un patient et déclencher le rappel d'un lot entier, alors le Jidoka prend un aspect critique. Celui-ci repose sur le principe de détection immédiat, de signalement visuel et d'empowerment des acteurs terrains.

L'Andon, signaler pour agir

Et c'est ici que nous voyons apparaître un outil nécessaire au Jidoka, le système Andon, signifiant « lanterne ». Celui-ci désigne en usine un dispositif lumineux ou sonore permettant de signaler un problème sur une ligne de production. Chaque opérateur possède sur sa ligne un bouton ou cordon Andon qu'il peut activer à tout moment lorsqu'il détecte une anomalie (défaut visuel, absence de matière, problème machine...). L'alerte déclenche alors une lumière, un code sur un écran ou alors l'arrêt de la ligne. Un référent se doit alors d'investiguer au plus tôt sur place pour analyser l'impact et résoudre cet écart.(107)

Plutôt que de « faire avec » ou de reporter le problème en fin de lot, le pilote de ligne, avec le soutien du management visuel et des équipes transverses peut agir immédiatement.

Cette possibilité d'arrêter la ligne à tout moment peut sembler de prime abord contre-intuitif, toutefois, celle-ci est un gage de qualité, de sécurité et d'efficience globale, comme l'histoire de Toyota peut en attester. Un défaut détecté et traité en amont évite des heures de reprise de pièces, de tris, d'investigations coûteuses voir de lots jetés. Et surtout, il permet d'ancrer la qualité dans le process et de lui donner en maîtrise.

Toutefois, il est primordial pour que ce dispositif soit utilisé qu'une culture de transparence soit instaurée et soutenue, qu'une absence de sanction soit ancrée et que la capacité managériale à répondre rapidement soit assurée. Sans ces conditions, ce système ne reste que gadget et non plus outil du Lean.

Outil Lean	Objectif principal	Applications en industrie pharmaceutique	Bénéfices clés
VSM (Value Stream Mapping)	Visualiser et analyser les flux de valeur (matière, information, temps)	Analyse des flux de production (Pesée -> Libération), chaînes analytiques CQ	Réduction des gaspillages, identification des goulots, réduction du Lead Time
5S (Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke)	Organiser, standardiser et maintenir les environnements de travail	Lignes de production, bureaux, poste de pesée...	Réduction des mouvements inutiles, prévention d'erreurs qualité, meilleure ergonomie
Management visuel	Rendre visible les informations critiques	Panneaux de suivi, Andon, codes couleur, zones tampon	Communication claire, détection rapide des anomalies, implication des équipes
Standardisation	Réduire la variabilité et garantir la reproductibilité	SOPs simplifiées et visuelles au poste, protocoles qualité	Robustesse des process, cohérence entre équipes, facilitation audits
SMED (Single Minute Exchange of Die)	Réduire les temps de changement de format/lot	Changement de lot	Réduction des temps de changement, plus de flexibilité, baisse de coûts
Kanban/ Flux tirés	Piloter la production en fonction de la demande réelle	Conditionnement multi-références, zones de pesée, supply chain	Réduction des stocks, diminution des coûts, meilleure réactivité
Jidoka	Détecter et stopper immédiatement les anomalies	Détection défauts qualité en ligne	Zéro défaut en aval, empowerment des opérateurs, amélioration qualité
Andon	Signaler immédiatement une anomalie	Boutons ou cordons Andon sur lignes pharmaceutiques	Réactivité accrue, réduction reprise/tri, ancrage qualité dans le process

Figure 6 : Synthèse des outils Lean abordés (Figure originale)

L'ensemble de ces outils, récapitulés dans la figure 6 ci-dessus, permet de constituer un socle de méthodologie permettant, une fois appliqué à l'industrie pharmaceutique, de concilier à la fois performance opérationnelle, robustesse des processus et maîtrise de la qualité.

II.6 Déployer le Lean en milieu GxP, Contraintes, adaptations et ouverture vers le numérique.

II.6.1 Le cadre GxP et le Lean, une association sous contraintes

Le secteur pharmaceutique évolue dans un environnement particulièrement normé, dirigé par des exigences qualité, de sécurité et de traçabilité qui permettent de structurer l'ensemble du cycle de vie du médicament. Ces diverses exigences sont formalisées au travers du cadre GxP (Good Practices), nous allons y retrouver les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) ou GMP (Good Manufacturing Practices, les BPD (Bonnes Pratiques de Distribution), BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire ou encore les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques).

Chaque étape du cycle de vie du médicament, de sa fabrication à sa distribution en passant par sa production et son contrôle qualité sont soumis à des normes précises et auditées par des agences telles que l'ANSM (France), l'EMA (Europe) ou encore la FDA (Etats-Unis). Ce socle permet de garantir la sécurité du patient, en pratique ceci se traduit par un cadre de rigueur poussé qui prévaut sur tout autre objectif. L'amélioration continue en est donc conditionnée.

Dans un environnement comme celui-ci, le Lean Management ne peut pas être appliqué de la même façon que dans le secteur automobile ou dans l'aéronautique. La documentation exhaustive, la traçabilité poussée des process, la qualification des équipements et les inter lots sont autant de paramètres critiques où toute modification se doit d'être réfléchie et tracée.

La complexité innée à un cadre GxP pose un défi particulier au Lean, tout changement, toute standardisation ou chantier d'optimisation se doit d'être encadré, justifié et documenté en considérant en premier lieu la conformité réglementaire. De prime abord, le Lean apparaît comme ralenti, entravé dans un système si carré.

Toutefois, c'est exactement dans ce genre d'environnement que le Lean démontre tout son potentiel. Dans un cadre rigide, le Lean propose une méthode rigoureuse, structurée et incrémentale s'inscrivant dans le respect complet des standards. Avec ces objectifs de maîtrise des procédés, de robustesse et de gestion des anomalies, le Lean se révèle alors outil pour renforcer la conformité aux réglementations de par une maîtrise plus poussée des process.

II.6.2 Adapter la TPM à la pharma : une maison Lean conforme aux exigences

Origines et principes de la TPM

La Total Productive Maintenance (TPM) est apparue au Japon dans les années 1970 et représente l'une des applications les plus abouties du Lean dans le secteur industriel.(108,109)

Celle-ci a pour objectif de maximiser la disponibilité équipement en engageant l'ensemble des acteurs de la chaîne, opérateurs, techniciens et managers. Ce afin de mettre en place une philosophie proactive d'entretien, de surveillance et d'amélioration des machines. Elle peut être représentée par la maison TPM dont les huit piliers symbolisent les leviers sur lesquels jouer afin de renforcer performance et robustesse des processus de production.

Avec L'amélioration ciblée (Focused Improvement), la maintenance autonome (Autonomous Maintenance), la maintenance planifiée (Planned Maintenance), la formation et le développement des compétences (Education & Training), la gestion précoce des équipements (Early Equipment Management), la qualité intégrée (Quality Maintenance), la sécurité hygiène et environnement (Safety, Health, Environment) ainsi que le TPM dans les services supports (Administrative & Support TPM).

Adaptation à l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, ce modèle a pu être utilisé après modification pour y intégrer les exigences BPF, notamment en termes de traçabilité, de validation, de séparation des fonctions et de documentation. (108,109)

En d'autres termes, la traçabilité doit être renforcée en enregistrant systématiquement toutes les opérations, interventions y compris celles réalisées par les opérateurs. De plus, toute modification ou amélioration doit être soumise à une validation réglementaire préalable. La séparation des fonctions doit être stricte, la distinction entre production et maintenance doit être limpide afin d'éviter toute contamination croisée. Enfin, la documentation se doit d'être conforme aux BPF, c'est-à-dire que les procédures de maintenance doivent être intégrées dans le système qualité et doivent bénéficier d'une gestion documentaire adaptée.(109,110)

Outils de support et conditions de succès

Ainsi, l'introduction d'outil comme la TPM dans le secteur pharmaceutique doit être pensée en avance, rationalisée, l'analyse d'impact, des risques des changements doit être faite. Vont donc venir en appui des outils d'analyse de risque tels que l'AMDEC (Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité). Qui devient un outil d'intelligence collective lorsque l'équipe impliquée dans sa création inclut tous les acteurs de la chaîne, et permet d'anticiper problèmes et de les résoudre avant que ceux-ci ne se produisent.

De plus, afin que la TPM puisse s'inscrire durablement en industrie pharmaceutique, celle-ci doit s'appuyer sur un système documentaire solide et agile. Les standards doivent être appropriés, les fiches de maintenances disponibles et mises à jour, les interventions doivent être tracées et les dérives suivies. Nous verrons plus tard que la digitalisation des systèmes, avec des systèmes tels que la GMAO, les checklists électroniques ou encore les capteurs IoT ouvre de nouvelles portes à la TPM en s'appuyant en temps réel sur les données, ce afin d'alimenter les processus d'amélioration continue.

Utilisation en secteur industriel

Cette application de la TPM adaptée aux BPF a montré des résultats significatifs dans l'industrie pharmaceutique. Par exemple, une étude de cas rapporte une augmentation de 10% de l'OEE (Overall Equipment Effectiveness), couplée à une réduction de 50% des temps de changements dans un site de production pharmaceutique.(110) De manière complémentaire, dans un site de fabrication d'API, cette application aurait également permis une réduction de 70% des maintenances correctives, un gain de 20% d'OEE ainsi qu'une diminution de 25% des temps de nettoyage associés à la maintenance.(109) Ces résultats, bien que dépendants du contexte industriel, illustrent pleinement le potentiel de la TPM comme levier d'optimisation de performance.

De ce fait, la TPM appliquée en industrie pharmaceutique se place comme un modèle hybride où la rigueur du Lean se conjugue avec l'exigence des BPF afin d'améliorer les process et de permettre la création de systèmes robustes, agiles et en conformité avec les exigences réglementaires.

II.6.3 Enjeux pratiques, résultats et tensions observées sur le terrain

Résultats mesurables du Lean sur le terrain

Des revues systématiques ainsi que des méta-analyses soutiennent que l'emploi des principes et outils du Lean sur le terrain produit des résultats significatifs autour de trois axes principaux, la réduction des délais, l'amélioration de la performance opérationnelle ainsi que l'optimisation des changements de série. Ces trois dimensions seront développées dans les sections suivantes.

Réduction des délais et fluidité des process

En pharmacie hospitalière, une revue systématique menée sur 1447 études et en ayant inclus 73, a permis de mettre en évidence des gains significatifs en rapidité et en efficacité des process, en effet, dans cette étude, 26% des travaux étudiés apportent une diminution notable des délais de traitement des traitements, 15% prouvent une amélioration globale de leurs opérations et 11% soulignent une meilleure gestion des stocks ou encore la réduction des activités à valeur non ajoutée.(111)

Amélioration de la performance opérationnelle globale

Une méta-analyse de Lara et al. Publiée en 2022 et couvrant 41 études soit 12 708 processus observés tout secteur confondu, a permis d'établir une corrélation positive ($r \approx 0,35$) entre l'application de pratiques Lean et la performance opérationnelle globale. Ainsi qu'une corrélation similaire avec l'application du Lean sur la performance organisationnelle (couvrant également des dimensions financières et environnementales).(112)

Parmi les facteurs les plus impactant se trouvaient le JIT, la réduction des temps de réglage par le SMED, la gestion de la qualité, l'implication des salariés ainsi que la culture d'amélioration continue.

Optimisation des changements de série

L'application du Lean, en particulier du SMED en environnement multi-références similaires à l'industrie pharmaceutique porte également un impact significatif.

Des études multi-cas illustrent ceci, avec dans le textile, la mise en œuvre du SMED associée à des outils de standardisation ayant permis de réduire le temps de changement de format de 50 à 64%(113), ainsi qu'un projet dans l'agroalimentaire ayant entraîné une réduction de 39% de celui-ci(114). Ou encore dans le secteur pharmaceutique où son intégration sur ligne de conditionnement a permis une baisse de 50% du temps de changement et une augmentation de 25% de l'OEE.(115)

Toutefois, malgré ces résultats, le déploiement du Lean, particulièrement en secteur pharmaceutique peut se heurter à des tensions. Ceci est supporté par une étude menée sur l'industrie pharmaceutique irlandaise, révélant que 45% de leurs répondants rencontraient des freins liés au réglementaire lors de leurs chantiers d'amélioration continue, ce, malgré une adoption généralisée de la culture Lean. Soulignant une tension chiffrée entre conformité et performance opérationnelle.(116)

Une autre revue académique sur la transformation Lean démontre que les entreprises réussissant dans leurs démarches ont réussi à équilibrer les mesures « dures » telles que les indicateurs quantifiable, le suivi de la performance, avec des mesures « douces » telles que la culture Lean, l'engagement humain. Cet équilibre permet à la fois gains durables et réduction significatif du turn-over.(117)

En somme, malgré les défis réglementaires, les résultats convergent et le Lean appliqué à toute industrie se place en levier de performance, capable de concilier performance industrielle, humain et spécificités de secteur.

II.6.4 Une porte d'entrée vers le Lean augmenté.

Alors que le numérique transforme peu à peu l'industrie pharmaceutique, le Lean Management apparait comme une façon de poser un socle à l'implémentation efficace de ces technologies. Bien loin de se faire remplacer ou de disparaître, sa méthodologie sert de socle organisationnel à cette montée de solutions connectées traçables en temps réel. C'est en ce sens, dans cette complémentarité que le Lean constitue la porte d'entrée parfaite vers un Lean augmenté au sein duquel les outils digitaux se placent en un prolongement de celui-ci, permettant de les renforcer et de les fiabiliser selon les principes d'amélioration continue.

Cette transition peut s'opérer par étapes à travers des expérimentations à petites échelles de prime abord s'inscrivant dans des démarches Kaizen pré existantes. C'est par exemple le cas de l'e-Kaizen.

Cette dématérialisation progressive des outils classiques du Lean permet de capitaliser sur les savoirs terrains, en digitalisant les A3, les rapports de Gemba ou encore les suivis de standards à l'aide d'applications mobiles ou encore de plateformes collaboratives permettant un partage facilité de l'information.

De plus, certains outils comme la TPM peuvent trouver leur prolongement naturel, si ce n'est dire naturel dans l'arrivée des capteurs intelligents, capables de remonter en

temps réel des indicateurs de dérives ou d'anomalie à l'aide de données de vibration, de température ou alors de pression. Ici, cette approche Lean permet de servir de Tremplin pour ces avancées technologiques et leur implémentation. En fournissant la rigueur, la méthodologie et la culture de standard nécessaire à la cohérence de cette digitalisation.

Ici, nous ne sommes pas en train d'assister à une rupture des modèles traditionnels. Nous sommes face à une transformation progressive, naturelle, s'adaptant aux découvertes actuelles en s'appuyant sur des méthodologies robustes. Le Lean, historiquement visuel et humain devient connecté, traçable et piloté. C'est cette hybridation qui ouvre la voie à ce que certains auteurs appellent désormais le Lean 4.0, système alliant les principes du Lean et les technologies de l'Industrie 4.0.

Partie III. La Pharma 4.0, vers une transformation numérique de l'industrie pharmaceutique

III.1. Introduction, la Pharma 4.0, catalyseur de la transformation industrielle

L'industrie 4.0 s'incarne au travers d'un ensemble de nouvelles technologies révolutionnant les modes de production, de supervision ainsi que les prises de décision. Ces nouvelles technologies, désignées comme les piliers de cette révolution permettent d'entrevoir la possibilité d'émergence d'un nouveau type d'industrie, plus agile, plus autonome, plus intelligente. À travers l'émergence de ces nouvelles technologies comme l'intelligence artificielle, l'interconnexion des équipements, les cybersystèmes intelligents ou encore la fabrication additive, c'est un nouveau chemin qui se trace pour l'industrie, celui d'une production plus prédictive, maîtrisée et traçable, et de fait, pour le secteur pharmaceutique, plus performante et conformes aux exigences du cadre GxP.

Le nombre de publications scientifiques autour du sujet témoigne de l'intérêt croissant autour de ces nouveaux outils et de leurs possibilités d'utilisation. Dans la littérature, les avis sont multiples et peuvent diverger, certains parlent de 11 piliers de l'industrie 4.0, mais la majorité trouve un consensus autour de neuf technologies fondamentales identifiées comme les piliers majeurs de cette industrie 4.0. La figure 7 illustre ces neuf piliers : Big Data et Intelligence Artificielle, cybersécurité, Cloud, réalité augmentée, fabrication additive, Internet des objets (IoT), intégration des systèmes informatisés, simulations et robots autonomes.

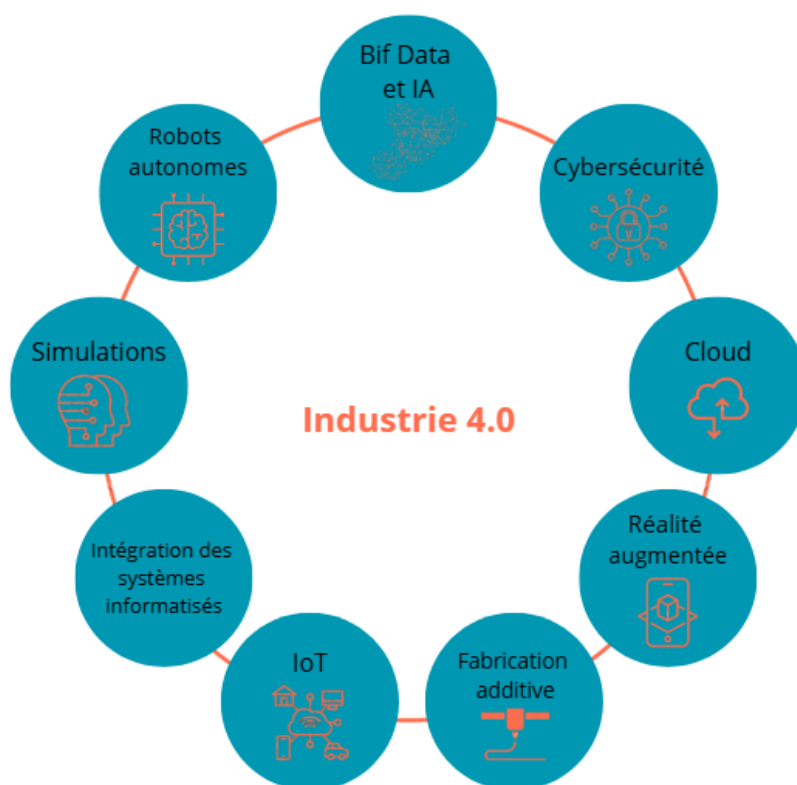


Figure 7 : Les 9 piliers de l'industrie 4.0 (figure originale)

Ces neuf piliers, que nous détaillerons dans les sections suivantes, ne sont pas indépendants, en effet leur efficacité repose sur leur articulation en lien les uns avec les autres en un système où les données circulent, les équipements dialoguent et les décisions se fondent sur une intelligence partagée, là est le fondement de l'industrie 4.0.(118,119)

Ce sont donc ces différentes technologies et en particulier leur inter-connexion qui forment l'assise de la révolution 4.0. De ce fait, nous les explorerons une à une tout en mettant en évidence leurs utilisations mixtes et l'impact de celles-ci sur l'industrie.

III.2 Des infrastructures connectées, flexibles et fiables

III.2.1 Gouvernance des données et exigences réglementaires dans la pharma 4.0

Garantir l'intégrité des données, le modèle ALCOA+ comme socle

Les données ont toujours été soumises à une réglementation stricte dans le secteur pharmaceutique, celles-ci sont actrices de la qualité et de sécurité. C'est pourquoi la Pharma 4.0 ne peut pas être conçue sans un cadre rigoureux de gouvernance des données. C'est dans ce cadre que le modèle ALCOA+ s'inscrit parfaitement afin d'être le socle de l'intégrité des données.

Le modèle ALCOA, issu initialement des recommandations de la FDA définissait cinq attributs qu'une donnée se devait de respecter afin d'être considérée comme fiable et exploitable. La donnée devait être Attribuable, Lisible, Contemporaine, Originale et Accurate (Exacte).

Ce modèle a par la suite été enrichi par des acteurs comme l'OMS et l'EMA de quatre autres compléments, donnant naissance au modèle ALCOA+.

Ces données doivent également être complètes, c'est-à-dire que toute donnée doit être exhaustive et représenter l'ensemble du process ou de l'enregistrement, c'est-à-dire qu'elle doit être associée à ses métadonnées et corrections.

Elles doivent aussi être disponibles, c'est-à-dire consultables à tout moment, notamment en cas d'audits, de revues qualité ou d'inspection.

Ainsi que durables, les données doivent être conservées de façon sécurisée et rester lisible pendant toute leur durée de vie requise.

Et intègres, celles-ci ne doivent jamais être modifiées sans que ceci ne soit tracé, et elles doivent être protégées de toute falsification.

Ces exigences doivent être respectées tout au long du cycle de vie des données.

La gestion du cycle de vie des données ou data lifecycle management (DLM) désigne comme son nom l'indique, la gestion du flux des données tout du long de leur vie. En d'autres termes, il s'agit de la gouvernance des données à toutes les étapes de leur cycle, de leur création à leur archivage. La figure 8 illustre ce cycle de vie en huit étapes principales, que nous détaillerons ci-après : La collecte ou création des données, le stockage, le traitement, les analyses, la sauvegarde, le partage et la communication, l'archivage et la réutilisation puis enfin leur destruction.

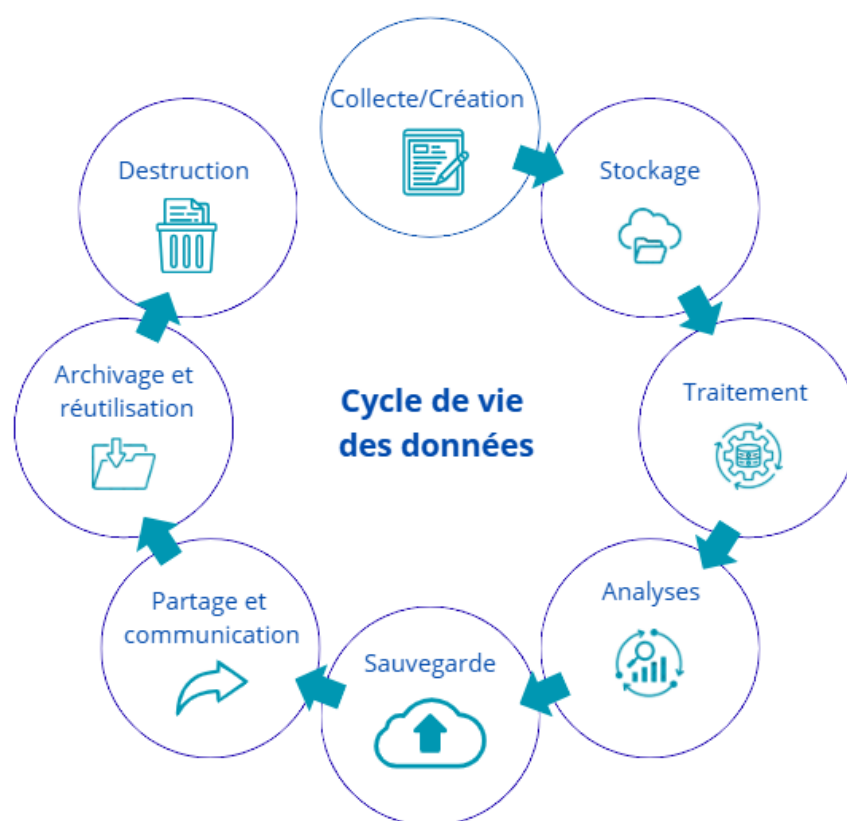


Figure 8 : Le cycle de vie des données (Figure originale)

Collecte de données

Le cycle de vie des données commence par leur création ou leur collecte. Celles-ci peuvent être générées ou assemblées à partir de différentes sources telles que par saisie manuelle, par capteurs IoT, au travers de formulaires en ligne ou encore par récupération de données des API. L'objectif est ici de capter les données brutes relatives à une activité ou à un process spécifique.

À cette étape il est essentiel de s'assurer que les données collectées sont pertinentes, exactes et obtenues dans le respect des réglementations en vigueur, notamment en matière de protection des données personnelles (RGPD).

Stockage des données

Une fois créées, les données doivent être stockées de manière sécurisée, au sein d'une infrastructure adaptée à leur volume, nature ainsi qu'à leur sensibilité (base de données, cloud, serveurs locaux, etc.).

Cette étape de stockage n'a pas seulement pour objectif la conservation des données, mais également la structuration de celles-ci dans le but de faciliter leur accès et traitement. Des mesures de sécurité et de sauvegarde associées à un processus de restauration se doivent d'être mises en place afin d'éviter la perte ou la corruption de ces données.

Traitement des données

Les données, une fois collectées sont inexploitablement et doivent donc être traitées, ceci peut prendre plusieurs formes, d'une simple compression, au cryptage d'informations en passant par le nettoyage de données (suppression des doublons, correction des erreurs, standardisation...).

Analyses des données

Une fois les données stockées et traitées, celles-ci restent brutes et doivent être analysées afin de leur donner du sens. Cette analyse peut être simple (tris, filtres) ou plus avancée (statistiques, modélisation, data analytics).

Les données brutes sont alors transformées en données exploitables, qui pourront être utilisées afin de prendre des décisions, d'améliorer les processus, c'est-à-dire de créer de la valeur.

À cette étape, l'assurance de la qualité des données est obligatoire afin d'obtenir des résultats fiables et exploitables, de ce fait, une traçabilité de toutes les modifications des données doit être assurée.

Sauvegarde des données

Par la suite, des copies de sécurité des données sont réalisées afin de prévenir tout incident (panne, cyberattaque, suppression accidentelle). Ces sauvegardes doivent être réalisées sur des supports différents et peuvent être répétées plusieurs fois au cours du cycle de vie des données en fonction de leur criticité.

Partage et communication

Une fois analysées et en parallèle sécurisées, les données peuvent être exploitées, partagées avec d'autres utilisateurs, au travers de rapports, de tableaux de bord etc... Cette étape doit également être encadrée, en respectant les droits d'accès de chaque acteur.

Archivage et réutilisation

Avec le temps, certaines données ne sont plus utilisées, toutefois celles-ci doivent être conservées pour des raisons réglementaires. Ceci constitue l'étape d'archivage. Les données sont alors déplacées vers des systèmes optimisés pour la conservation long terme des données, elles restent accessibles pour répondre à de nouvelles interrogations ou nouvelles analyses.

Suppression ou destruction

La dernière étape du cycle de vie des données est l'étape de suppression ou destruction. Celle-ci intervient une fois les données devenues inutiles et leur période légale de conservation dépassée. Cette étape doit également être réalisée de manière sécurisée afin de se prémunir de tout risque de fuite.

Ainsi, au-delà d'une simple gestion technique de la donnée tout du long de son cycle de vie, c'est la garantie de l'intégrité de la donnée qui est l'enjeu central du DLM. C'est ce que formalise le concept de Data Integrity Lifecycle porté par des autorités réglementaires comme la FDA ou l'EMA.

Ce modèle avance que toute donnée critique doit être générée dans des conditions fiables sécurisées et attribuables, traçable et lisible pendant toute sa période de vie, ainsi qu'utilisée dans un cadre validé. Tout en étant modifiable uniquement de manière contrôlée et audité (via un audit trail) et archivée dans des conditions garantissant sa durabilité et disponibilité.

La gouvernance du cycle de vie des données repose ainsi à la fois sur une architecture robuste des systèmes et sur une organisation humaine adaptée. Trois leviers clés se distinguent dans cette organisation : les data stewards, la gestion de la qualité des données et la cybersécurité.

III.2.2 Architecture humaine de la gouvernance, rôles et responsabilités

Les Data Stewards : rôle transversal de garantie qualité

Au sein d'une gouvernance efficace des données, les Data Stewards occupent un poste opérationnel essentiel. Ces personnes sont responsables de la qualité, de la cohérence et de la conformité des données critiques.(120,121)

Dans un environnement pharmaceutique, ceux-ci vont assurer l'intégrité des données issues des systèmes associés aux processus GxP, tels que des systèmes de gestion de production (MES) ou de dossiers de lots électroniques (CAMS), de gestion des laboratoires (LIMS) ou de systèmes qualité (Catsweb). Ils vont par exemple pouvoir intervenir afin de garantir que les données issues de tests de stérilité ou de contrôle de PF sont correctement enregistrés, tracés et documentés selon les standards en vigueur.

Leurs missions consistent notamment à encadrer les règles de nommage et de format de données dans les systèmes, à structurer les métadonnées, à définir les périmètres d'accès selon les profils utilisateurs ainsi qu'à s'assurer que les cycles de validation des systèmes informatisés sont complets et conformes aux exigences de l'annexe 11 ou du 21 CFR part 11.

Lors d'inspections réglementaires, il va leur revenir de prouver que les données critiques sont accessibles, attribuables, exactes et lisibles, et ce plusieurs années après leur création. Et que les modifications effectuées sont tracées via audit trail.

Les conséquences d'une gouvernance insuffisante des données peuvent être significatives, plusieurs cas documentés par la FDA dans le cadre de warning letters appuient ce point.(122)

Si les Data Stewards assurent la conformité structurelle et réglementaire des données, encore faut-il garantir celle-ci dans le temps, au fil des usages. C'est tout l'enjeu du Data Quality Management.

Le Data quality management : structurer le contrôle et la fiabilité des données

En parallèle, la mise en place d'une stratégie de Data Quality Management (DQM) s'impose aujourd'hui comme un impératif. Celui-ci permet d'organiser, de structurer et de tracer toutes les actions visant à garantir la qualité des données critiques dans une logique d'amélioration continue associée au respect des BPF.(121,123)

Cette stratégie va pouvoir être appliquée à tout niveau où de la donnée est générée, de la fiabilité des données de pesée à la cohérence de résultats analytiques.

Une stratégie de DQM va permettre d'identifier les données critiques à surveiller en priorité et de les suivre à l'aide d'indicateurs spécifiques. Ce, afin de mettre en

évidence des problèmes récurrents (tels que des doublons dans les enregistrements, des données incohérentes entre systèmes ou anomalies de saisies) et de les traiter via analyse des causes racines et CAPA.

Avec l'essor de l'Industrie 4.0 et la digitalisation des entreprises, le volume de données générées croît de manière exponentielle, augmentant d'autant les risques liés à leur qualité. Dans ce contexte, la mise en place d'une stratégie de data quality management se pose comme une nécessité en répondant à la fois à des exigences réglementaires (intégrité des données, traçabilité, auditabilité) et à des objectifs opérationnels. Le DQM contribue alors à fiabiliser les décisions et à sécuriser les process en garantissant que les données exploitées sont fiables, cohérentes et maîtrisées.(124)

Toutefois, la sécurisation des données ne saurait être complète sans une maîtrise rigoureuse des risques numériques, faisant de la cybersécurité le troisième pilier incontournable de la gouvernance des données.

III.2.3 La cybersécurité, pilier invisible de la Pharma 4.0

La transformation numérique des industries engendre également des expositions à de nouvelles menaces cyber. Dans un secteur comme celui de l'industrie pharmaceutique où la moindre altération de données ou interruption de production peut avoir des impacts sanitaires, nous comprenons aisément que la cybersécurité devienne alors un impératif.

Un nouveau paradigme, de l'usine fermée à un environnement connecté

Historiquement les infrastructures de production pharmaceutique étaient partiellement isolées et protégées par des barrières physiques et informatiques des risques de sécurité extérieurs. Toutefois, l'essor de la Pharma 4.0 change la donne, ces silos traditionnels sont abolis par l'interconnexion des équipements, par la collecte de données en temps réel par des capteurs IIoT ainsi que par l'intégration des systèmes et le cloud computing qui en unifiant informatiquement les usines les exposent également à de nouvelles vulnérabilités.

Chaque nouvelle interface, passerelle, point d'entrée numérique devient un potentiel vecteur d'intrusion ou de sabotage. Cette menace est d'autant plus sérieuse qu'elle est maintenant avérée et industrialisée avec des ransomwares ciblés, de l'espionnage industriel et des tentatives d'accès aux bases de données. Les attaques récentes sur différents groupes engagés dans la production des vaccins COVID-19 n'en

sont que de trop nombreux exemples avec par exemple la campagne internationale de spear-phishing de 2020.(125)

Un périmètre de protection étendu, des capteurs sur ligne jusqu'au cloud

La cybersécurité dans un contexte de pharma 4.0 doit donc se réfléchir différemment. Les pare-feux classiques ou antivirus d'entreprise ne suffisent plus, la cybersécurité doit être étendue à tous les acteurs du système.

Par exemple, les capteurs intelligents ou caméras sur ligne souvent dépourvus de sécurité native peuvent être détournés, les automates industriels et SCADA initialement protégés par leur isolement se voient exposés du fait de leurs connexions dans les réseaux OT/IT interconnectés, même les HMI utilisés sur ligne peuvent être attaqués si mal configurés.

Le réglementaire face à ce risque

Les instances réglementaires internationales n'ignorent pas ce risque et de ce fait ces exigences en termes de cybersécurité sont progressivement intégrées dans les référentiels.

Nous allons par exemple retrouver le GAMP5 qui intègre un volet sur la sécurisation des systèmes informatisés critiques(126). L'annexe 11 des BPF qui impose des contrôles d'accès, la disponibilité des audit trails et la gestion des incidents. Ou encore le 21 CFR Part 11 de la FDA encadrant la sécurité des enregistrements électroniques et des signatures électroniques(127). Et plus spécifiquement des normes transverses telles que l'ISO/IEC 27001(128), le NIST (129)ou le futur Cyber ResilienceAct européen(130) qui définissent des standards de gestion des risques et de résilience informatique.

Ces exigences s'inscrivent donc dans la démarche de conformité des entreprises qui doivent intégrer un aspect cybersécurité dès la conception de leur process (security by design) ainsi que valider la robustesse des systèmes (e-compliance)

Les trois piliers de la cybersécurité

La cybersécurité pour répondre à ces exigences va s'articuler en trois niveaux.

En premier lieu, le niveau technique consiste à la mise en place de solutions de protection classiques tels que des pare-feux, antivirus industriels ou SIEM, ainsi que des segmentations de réseau, de protocoles sécurisés et de surveillance en temps réel.

Ensuite, au niveau organisationnel, la cybersécurité consiste à poser une stratégie de gestion des accès, à former les collaborateurs et à mettre en place un système de gestion du cycle de vie des systèmes et des vulnérabilités.

Enfin, la cybersécurité possède également un niveau documentaire consistant à la rédaction de procédures, la tenue des audit trails, la gestion des preuves de

conformité, à la réalisation de tests de non-régression documentés ainsi qu'à une intégration des systèmes dans le plan de validation global.

C'est l'ensemble de cette architecture en trois niveaux qui permettra de poser une cybersécurité robuste.

Vers une résilience active et continue

La cybersécurité en pharma 4.0 repose donc sur l'anticipation en combinant surveillance en temps réel, apprentissage automatique, redondance sécurisée et gestion des incidents. Ici, nous passons d'une logique défensive à une stratégie active d'e-conformité. Certaines entreprises développent par exemple des tests d'intrusion réguliers et élaborent des plans de réponse aux incidents.

Cette approche est supportée par les nouvelles technologies également. Des pistes de réflexions récentes publiées en 2025 mettent en avant les débuts du concept « d'Integrated assurance » où l'intelligence artificielle elle-même devient acteur de la cybersécurité en permettant de détecter en continu des signaux faibles et de déclencher automatiquement des contre-mesures.(131)

III.2.4 Encadrement réglementaire de la digitalisation, GAMP5 et traçabilité numérique

Dans le secteur pharmaceutique, la digitalisation requière des méthodes précises et doit s'inscrire dans un cadre rigoureux, validé et conforme aux exigences réglementaires relatives à la qualité, sécurité et à l'intégrité des données. C'est précisément ce rôle qu'occupe le GAMP5 (Good automated Manufacturing Practice), référentiel publié par l'ISPE et aujourd'hui reconnu comme norme de référence pour la validation des systèmes automatisés et informatisés en environnement GxP.

Celui-ci repose sur le principe du cycle de vie des systèmes, articulé autour de l'analyse de risque et de la classification de criticité des fonctions. Il demande que toute mise en place de logiciel ou d'automatisation soit validée de manière documentée à chaque étape, de la définition des besoins utilisateurs jusqu'à la mise hors service du système.

Comme le montre la figure 9, les principales exigences réglementaires en matière de gestion des données numériques en environnement GxP s'ordonnent autour de six piliers, l'ALCOA+, le GAMP5, les Audit Trail, la sécurité des systèmes, l'archivage et la conservation ainsi que la gouvernance et les responsabilités des données. C'est leur application qui garantit ainsi la fiabilité, sécurité et l'efficacité des systèmes informatisés, ce, tout en assurant une traçabilité exhaustive afin de répondre aux exigences réglementaires.

Exigence	Norme / Référence	Objectif
ALCOA+	FDA, EMA, OMS	Assurer l'intégrité des données selon les principes Attributable, Lisible, Contemporané, Original, Accurate, complétés par Complete, Consistent, Enduring, Available, garantissant fiabilité, traçabilité et durabilité.
GAMP 5	ISPE	Encadrer le développement, la validation et la maintenance des systèmes informatisés via une approche cycle de vie et une analyse de risques adaptée aux environnements GxP.
Audit Trail	FDA 21 CFR Part 11, EU GMP Annexe 11	Garantir la traçabilité avec une auditabilité, horodatée et traçable de toutes les actions ou modifications effectuées sur les données critiques.
Sécurité des systèmes	ISO 27001, NIST, MHRA	Protéger la confidentialité, l'intégrité et la disponibilité des données contre tout accès non autorisé, altération ou perte, grâce à des mesures organisationnelles et techniques.
Archivage et conservation	EU GMP Annexe 11, ICH Q7, ICH Q10	Assurer l'accessibilité dans le temps, l'authenticité et la protection à long terme des données et enregistrements électroniques.
Gouvernance et responsabilités	PIC/S PI 041, WHO TRS 1019	Formaliser les rôles et responsabilités (Data Stewards, responsables e-compliance, data owners), garantissant la cohérence, la qualité et la conformité des données dans le temps.

Figure 9: Synthèse des exigences réglementaires relatives aux données numériques en environnement GxP (Figure originale)

III.2.5 Le cloud computing, socle de flexibilité numérique

Caractéristiques du Cloud

L'essor de la Pharma 4.0 repose sur une collecte massive de données, leur traitement et mise à disposition en temps réel afin d'orienter les décisions de production, de logistique ou de qualité. Afin de répondre aux défis associés à ces traitements massifs, le Cloud computing s'impose. Celui-ci permet d'organiser la circulation fluide des données entre les différents systèmes tout en assurant leur accessibilité et une centralisation sécurisée des données.(132,133)

Le cloud computing est un terme désignant l'exploitation à distance de serveurs de stockage physique, pouvant également être utilisés pour le traitement et l'analyse des données. En fonction des besoins en termes de sécurité ou de souveraineté des données, celui-ci peut être proposé sous plusieurs architectures, cloud privé, public ou encore hybride.(132,133)

Celui peut également permettre une unification numérique entre sites du même groupe en permettant de mutualiser les ressources numériques, de faciliter l'accès aux données entre sites ou encore de centraliser certaines supervisions qualité.

Enjeux réglementaires et exigences spécifiques en environnement GxP

Contrairement à d'autres industries, le secteur pharmaceutique est un secteur soumis à un cadre réglementaire strict (BPF, annexe 11, GAMP 5, 21 CFR Part 11) imposant des contraintes fortes sur les systèmes informatisés. (126,127)

De ce fait, afin d'être fonctionnel et conforme à ces exigences, le Cloud se doit d'intégrer plusieurs garanties, celui-ci doit intégrer un audit-trail sécurisé et horodaté, ainsi que des systèmes de contrôles d'accès et d'authentification forte. L'hébergement des données doit être fait dans des zones juridiquement validées (exigences de souveraineté, notamment RGPD et ISO/IEC 27001) et l'architecture du système doit être validée informatiquement et documentée. (126,128)

Une transparence totale est attendue quant à la gestion des données, c'est pourquoi toute implémentation cloud doit être réalisée avec une approche d'e-compliance dès le départ.

Vers des architectures hybrides et intelligentes.

Nous parlons plus haut de cloud public et de cloud privé. La tendance actuelle est à l'hybridation, avec un cloud public pour l'analyse et le stockage longue durée combiné à un cloud privé, et au edge computing pour les traitements de données critiques en local.

Cette hybridation permet à la fois d'assurer une réactivité optimale des systèmes en ce qui concerne les actions immédiates, ainsi qu'une consolidation des données utilisées dans les tableaux de bord stratégiques. Ainsi qu'une traçabilité de bout en bout conforme aux référentiels qualité.

Ainsi, une alerte qualité sur ligne pourrait générer automatiquement un flux d'informations vers le MES, être enregistrée dans un audit trail dans le cloud, déclencher une analyse prédictive par l'IA et orienter une décision corrective à distance.

Dans cette logique d'hybridation, la valeur ajoutée va reposer sur la communication des systèmes de gestion et des infrastructures techniques. Ceci, et en particulier le passage de « donnée collectée » à « exploitation de la donnée », repose sur l'intégration fluide entre IT et OT.

III.2.6 L'intégration IT/OT, allier opérationnel et décisionnel dans l'industrie

Une convergence entre terrain et systèmes de gestion :

L'intégration de l'Information technology (IT) et de l'Operational Technology (OT) est essentielle dans le cadre de la Pharma 4.0, afin de garantir l'efficacité technique des systèmes et de pouvoir bénéficier des performances et de l'agilité associées. Les systèmes de gestion de l'information tel que ERP, LIMS ou encore QMS doivent s'intégrer pleinement avec les systèmes opérationnels sur le terrain tels que les capteurs, les automates, SCADA ou le MES.

Cette intégration implique également un changement des pratiques de gouvernance, ici l'on ne souhaite plus de séparation de l'opérationnel et du service technique, mais à la place, un pilotage de l'ensemble des lignes et technologies intégrées.

Intégrations verticale et horizontale, structuration de la circulation des données

Deux types d'intégration peuvent être distingués et sont nécessaires à l'implémentation et au fonctionnement de ces technologies,

L'intégration verticale, de bas en haut, comme son nom l'indique, consiste à établir des flux d'informations continus entre les niveaux opérationnels des ateliers de production avec les niveaux décisionnels de gestion de l'information. C'est-à-dire de relier les équipements terrain (capteurs, automates, SCADA) avec les couches intermédiaires (MES) et avec les systèmes de pilotage global (ERP, QMS, LIMS). (134)

C'est ce type d'architecture ascendante qui permet de transformer une donnée brute comme une température ou une pression en une information permettant de prendre des décisions qualité ou de production.

L'intégration IT/OT de type vertical peut également être un levier de compliance, en améliorant l'automatisation et la traçabilité. Par exemple, les données de production peuvent alimenter les dossiers de lots électroniques et les résultats de contrôle analytiques issus du LIMS peuvent directement venir compléter les documents de libération, proposant un système horodaté, attribuable et auditable à tout moment par les autorités.

Le second type d'échange de données, l'intégration horizontale quant à elle vise à établir des liens entre divers secteurs d'une usine, par exemple production, qualité, maintenance et logistique. Elle vise à aligner les process et établir des flux de données continus (de même type) entre départements auparavant cloisonnés. Ce, afin de permettre une fluidification des processus et ainsi d'optimiser les prises de décision.(135)

Les assises techniques d'une usine connectée

Ce sont ces deux architectures qui permettent de mettre en place les bases d'une usine connectée et intelligente, en permettant à l'information de circuler librement en temps réel entre les différents secteurs et différentes couches. Plusieurs conditions préalables doivent toutefois être respectées afin de pouvoir mettre en place cette intégration globale des systèmes.

En premier lieu, afin de pouvoir assurer l'interconnexion des secteurs et la libre circulation des données, les systèmes doivent être compatibles. Ceci peut être mis en place ou corrigé à l'aide de standards tels que l'OPC-UA (Open Platform Communications- Unified Architecture), l'ISA-95 ou encore le MQTT (Message Queuing Transport), qui agissent comme des protocoles d'interopérabilité permettant à des systèmes hétérogènes de communiquer entre eux.(136)

Ensuite, ces multiples données doivent être collectées, traitées et redistribuées. C'est pour ce faire que les plateformes de données comme les data hubs, data lakes ou plateformes IoT industrielles sont utilisées.

Celles-ci permettent de centraliser des données issues de diverses sources (OT, IT, équipements divers...), ainsi que de les standardiser et de les contextualiser en y attachant des métadonnées. Elles permettent également par la suite l'accessibilité de ces données aux systèmes décisionnels, HMI, ou aux outils d'analyses.

Enfin, une gouvernance coordonnée IT/OT intégrant les exigences techniques et réglementaires doit être assise.

Une fois ces prérequis remplis et l'intégration des systèmes effectuée, la mise en place de nouvelles technologies plus poussées peut être envisagée, tels que les jumeaux numériques ou encore l'e-Kanban, technologies reposant sur cette interconnexion fluide des systèmes et que nous explorerons dans les sections suivantes.

III.2.7 Objets connectés (IoT) et systèmes cyberphysiques, vers des usines plus sensibles et réactives

L'internet des Objects (IoT) : des capteurs aux systèmes intelligents.

Parmi les neufs piliers de l'industrie 4.0, l'Internet des Objets (IoT) ou Internet of Things occupe une place singulière. En effet, ce concept constitue une porte d'entrée tangible sur cette révolution 4.0. Ce, en permettant de poser les premières pierres pour une connectivité globale entre les équipements, processus et systèmes d'information.

Sans l'Ilot et les CPS, nous reviendrons sur ces concepts par la suite, les données ne sont pas accessibles, les flux de données sont pauvres en information et indépendants, l'Intelligence artificielle n'a pas de carburant.

C'est pour ces raisons que l'IoT se doit d'être abordé en premier lieu. À travers l'étude de ses composants, de ses déclinaisons industrielles (IIoT) et de ses apports et limites, nous verrons comment cette technologie permet de redéfinir la supervision pharmaceutique et ouvre la voie à une automatisation plus intelligente.

L'IoT, origines et utilisation

Le concept d'Internet des objets (IoT), ou internet of things a pour le première vu le jour en 1982 bien qu'il n'en portait pas encore le nom, cette première utilisation s'est retrouvée dans un distributeur de Coca modifié à l'université de Canegie Mellon, cette toute première machine connectée à Internet permettait de rapporter son inventaire et d'indiquer si les boissons en stock étaient fraîches. Toutefois, le terme IoT verra le jour en 1999 avec Kevin Ashton, co fondateur de l'Auto-ID au MIT.(137)

Celui-ci en souhaitait améliorer la chaine logistique de Procter and Gamble à l'aide de différents capteurs ainsi que de puces RFID. Après 6 mois de travail, il publia ses résultats avec un titre qu'il souhaitait accrocheur, il parlait alors de la chaine d'approvisionnement comme un « réseau de choses » et d'Internet (concept à l'époque encore novateur) comme un « réseau de bits ». C'est ainsi que la désignation « Internet of Things » , ou internet des objets en France, est né.(138,139)

À ce moment, le concept en est encore à ses prémices, toutefois il évoluera grandement au fur et à mesure des années, des nouvelles technologies et des besoins croissants de maîtrise de données.

Cette évolution est constante, avec dans les années 2000 l'arrivée du Wi-Fi, de la 3G et du Bluetooth, permettant l'amélioration des connexions ou encore à partir de 2010 avec l'essor du cloud computing, des smartphones et l'avancée des capteurs qui ouvre son utilisation au grand public.(137)

Les publications et statistiques sur le sujet sont nombreuses et les prédictions d'évolution diffèrent. Les dernières analyses de l'UE faisant l'état de l'art de l'utilisation en entreprise de l'IoT ont été extraites en mai 2022.

Selon l'Eurostat, en 2001, 29% des entreprises de l'Union européenne comptant au moins 10 salariés avait utilisé des dispositifs ou systèmes liés à l'IoT. Cette adoption variait selon la taille des entreprises avec 48% pour les grandes, 37% pour les moyennes et 26% pour les petites entreprises.(140)

Les utilisations de l'IoT étaient multiples mais trois grandes catégories se distinguaient dans cette analyse.

Avec en premier lieu, une utilisation dans la sécurité des locaux. En effet 72% des entreprises rapportaient alors utiliser des dispositifs tels que des caméras intelligentes ou encore des systèmes d'alarmes connectées afin de sécuriser leurs installations.

À la seconde place, avec 30% des entreprises, se trouvait la gestion de la consommation énergétique, avec l'emploi de compteurs intelligents, de thermostats ou encore d'éclairages connectés utilisés pour optimiser la consommation d'énergie.

La maintenance conditionnelle, concept prometteur, occupait alors la troisième place de cette analyse avec 24% des entreprises utilisant l'IoT afin de surveiller en temps réel l'état de leurs équipements afin d'anticiper les besoins de maintenance de ceux-ci.

Ces différentes données soulignent l'adoption croissante et le rôle central de l'IoT dans la transformation numérique des processus industriels.

Les dernières publications générales de l'IoT analytics quant à elles prédisent une explosion de son utilisation dans les années à venir. Comme l'illustre la figure 10 ci-après, le nombre de connexions IoT actives est passé de 3,8 milliards en 2015 à près de 10 milliards en 2020, puis à 21,5 milliards en 2025. Illustrant une croissance forte de cette utilisation.(5)

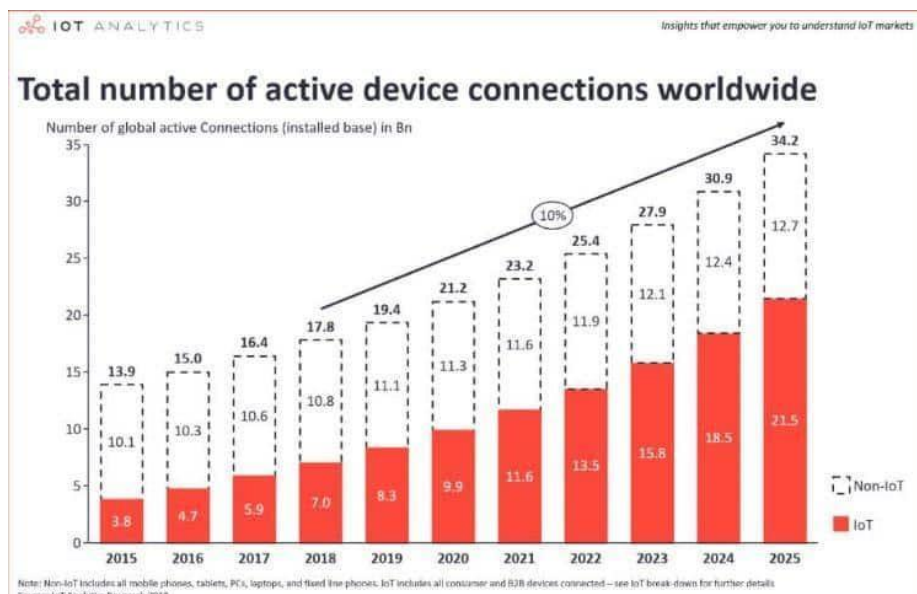


Figure 10: Nombre total de connexions d'appareils actifs dans le monde (en milliards). IoT Analytics(5)

La figure 11 prolonge cette analyse en dégagant une tendance à long terme, le marché mondial de l'IoT devrait tripler en une décennie passant de 12,2 milliards de connexions en 2021 à 41,1 milliards en 2030. À noter que ces prédictions ont eu tendance par le passé à être revues à la hausse, traduisant l'accélération continue de l'IoT.(5)

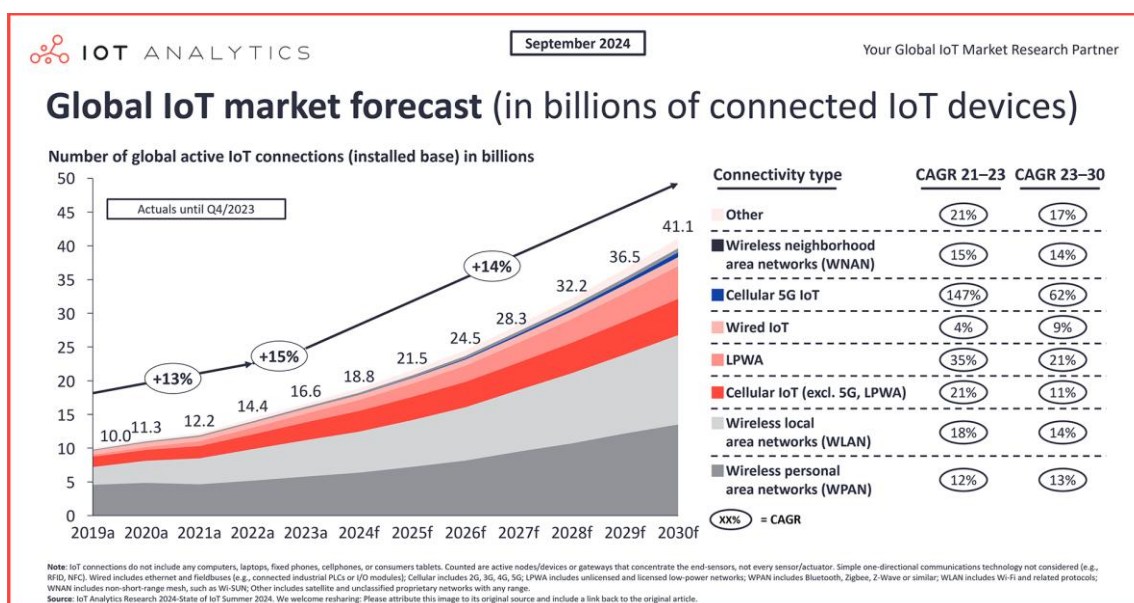


Figure 11 : Prévision du marché global de l'IoT (en milliards). IoT Analytics (5)

L'IoT définition fonctionnelle

L'IoT est un terme plutôt réservé au grand public et réservé à la domotique, sa version industrielle est nommée Industrial Internet of Things (IIoT) et présente des différences majeures. Toutefois, il est intéressant de passer en revue le fonctionnement général de l'IoT, ce afin d'illustrer plus clairement le fonctionnement de ce système.

Prenons l'exemple d'une maison connectée, à l'aide de l'IoT, il est possible lorsqu'un réveil sonne d'augmenter progressivement la lumière d'une pièce, de lancer sa machine à café et de déclencher le chauffe-eau.

Pour que cet enchaînement simple fonctionne, un réseau doit être mis en place, les différents appareils « objets » de ce réseau peuvent être classés en deux catégories, avec les appareils généraux et les dispositifs de détection ou « sensing devices ».

Les appareils généraux sont les composants principaux du centre de données, ils peuvent être connectés à l'aide de liaisons physiques ou en non-filaire, dans notre exemple, le réveil ou encore la machine à café.

Les dispositifs de détection quant à eux sont des capteurs, ou actionneurs pouvant monitorer différents paramètres physiques tels que la température, l'humidité ou encore l'intensité lumineuse.

Ces différents objets sont connectés au réseau à l'aide de passerelles « gateway », ces portes par la suite traitent et transfèrent les différentes informations au cloud. Et le Cloud par la suite ayant accès aux unités de traitement et de stockage de ces données a la possibilité d'analyser ces différentes données, d'en extraire des tendances et de les envoyer sur un autre appareil, nous permettant de les visualiser et de prendre des décisions basées sur celles-ci.

Si cet exemple domestique illustre simplement les principes de base de l'Internet des objets, il reste tout de même très éloigné des réalités et applications industrielles et en particulier des exigences propres au secteur pharmaceutique.(141)

En effet, l'environnement de production, les contraintes de fiabilité et de conformité réglementaire ou encore le besoin d'interopérabilité avec tous les systèmes et logiciels métiers requiert un cadre plus structuré, plus robuste. C'est de ce contexte et de ces besoins spécifiques qu'a émergée la déclinaison industrielle de l'IoT, l'Industrial Internet of Things (IIoT).

L'Industrial internet of things désigne donc un réseau d'objets connectés déployé dans des environnements industriels (capteurs, actionneurs, équipements de production...) capables de collecter, de transmettre et en association avec d'autres technologies, d'analyser. Son objectif est d'optimiser les performances opérationnelles tout en garantissant la traçabilité, la sécurité et la conformité.

Son intégration dans un système industriel permet de passer d'un mode de surveillance passif à un système proactif, voir prédictif, ce en s'appuyant sur la connectivité des équipements, sur l'intelligence embarquée et sur la consolidation des données critiques en temps réel.

Ses principales différences avec l'IoT reposent sur son emploi ainsi que sur les protocoles de sécurité associés, là où pour l'IoT la connectivité pouvait être assurée par wi-fi ou bluetooth, la connectivité en industrie sera réalisée à l'aide de MQTT, d'OPC UA ou encore d'Ethernet. Les données utilisateur ne restent pas enregistrées sur l'appareil, mais le réseau se trouve segmenté, les points d'extrémité renforcés et une surveillance en temps réel est assurée.

Les cas d'usage en industrie, comme nous avons pu le voir précédemment, se multiplient, portés à la fois par une exigence de performance industrielle et de conformité réglementaire.

Surveillance environnementale en temps réel

Dans les zones à atmosphères contrôlée (ZAC), le respect des conditions environnementales (Pression, température, hygrométrie...) est un impératif majeur. L'IIoT permet ici un suivi continu de ces paramètres critiques. Des capteurs intelligents remontent les données en temps réel, assurent la traçabilité et permettent de déclencher des alertes qualifiées (seuils d'alertes et seuils d'alarme) en cas de dérive. L'intégration de l'IIoT avec les BMS (Building Management System) ou encore les EMS (Environmental Monitoring Systems) permet d'assurer la traçabilité et la conformité vis-à-vis des référentiels BPF.

Traçabilité des équipements et des flux de production.

La géolocalisation en temps réel des équipements, l'identification des lots en cours de production ou encore le suivi des flux internes deviennent possibles grâce à l'IIoT couplé à des technologies comme le RFID ou encore le Bluetooth Low Energy (BLE). Le pilotage peut alors être centré sur la visualisation en temps réel des process, quel produit est sur quelle ligne ? Quel équipement est disponible, utilisé ou en maintenance ? Ceci permet un suivi en direct de la production et assure une traçabilité en temps réel. Cela peut également être utilisé par la suite afin d'optimiser les chantiers d'amélioration continue ou encore pour apporter des données dans le cadre du traitement d'évènements qualité.

Monitoring des paramètres critiques de procédé (CPP) et de qualité (CQA)

L'IIoT notamment lorsqu'il est couplé à l'Intelligence artificielle rend possible le monitoring des paramètres critiques de procédé. Dans les procédés de fabrication par exemple, des paramètres comme la température, le pH ou encore la vitesse d'agitation sont critiques afin de garantir la conformité du produit fini et peuvent être suivis en temps réel, pouvant également être intégrés à des plateformes de vérification continue des procédés (CPV).

Les dérives peuvent alors être détectées en temps réel, corrigée immédiatement, voire anticipées via des algorithmes prédictifs, réduisant les coûts de non-qualité.

Chaine du froid et logistique intelligente.

Le transport et le stockage de certains produits ou médicaments sensibles tels que les vaccins ou encore les thérapies cellulaires nécessite une chaîne du froid maîtrisée. Il est possible de suivre en temps réel la température, les chocs, l'humidité ou encore l'ouverture non-autorisée de containers à l'aide de capteurs embarqués dans ces contenants par exemple. Les données sont alors transmises via des réseaux dits IoT longue portée (comme LoRa) ou cellulaires et visualisées sur des interfaces centralisées. En cas de dérive, une alerte automatique permet une intervention immédiate ainsi qu'une documentation complète des événements.

Maintenance prédictive et surveillance des équipements

L'IIoT permet également de passer d'une maintenance à logique corrective ou préventive à une maintenance à logique prédictive. Ce, grâce à des capteurs vibratoires, acoustiques ou thermiques placés sur des pompes, moteurs ou compresseurs par exemple. Il devient alors possible de détecter en avance tout signe de dégradation (désalignement d'axes, échauffement, usure...). Les données peuvent par la suite être analysées par des modèles d'intelligence artificielle embarqués, ce, afin de permettre de planifier une intervention au moment optimal. C'est-à-dire ni trop tôt pour limiter les coûts, ni trop tard, pour éviter les pannes. Une fois la maintenance prédictive en place, celle-ci permet de réduire les arrêts non planifiés, d'améliorer la disponibilité des équipements et d'aligner de façon optimale la stratégie de maintenance et de performance.(142)

Aussi intéressant soit-il, l'IIoT reste limité lorsqu'il est utilisé seul, les exemples d'utilisation précédents l'illustrent parfaitement, son plein potentiel se révèle lorsqu'il est utilisé avec d'autres technologies. L'IIoT, seul, permet de capter les données en temps réel, d'automatiser la supervision ou alors d'initier certaines actions simples basées sur des seuils définis, toutefois, utilisé seul il reste limité dans sa capacité à interpréter les données et adapter en temps réel les process.

Et c'est précisément à ce niveau que les systèmes cyber-physiques (CPS) interviennent. Là où l'IIoT apporte la connectivité, les CPS donnent la réactivité, l'autonomie et parfois même, une forme d'apprentissage.

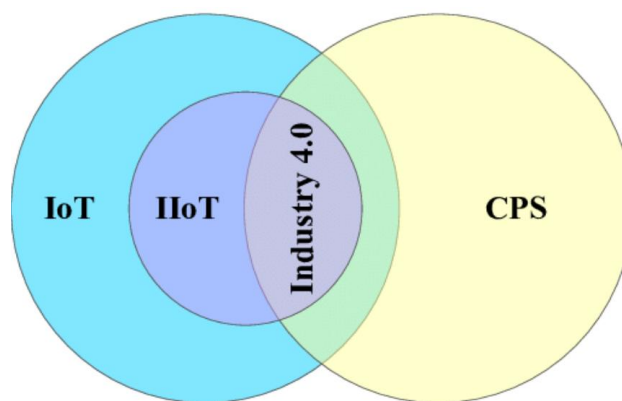


Figure 12 : Diagramme de Venn, relation IoT, IIoT, CPS et Industrie 4.0 (Sisinni, et al. (6))

La figure 12 illustre cette complémentarité, en effet l'IIoT se situe à l'intersection entre l'IoT et les CPS. Et c'est dans ce chevauchement, dans l'articulation de ces différentes briques technologiques, que naît le concept d'Industrie 4.0. En combinant la perception étendue de l'IIoT et la réactivité autonome des CPS, les sites industriels peuvent devenir plus intelligents et agiles. Ce principe illustre le fondement même de la quatrième révolution industrielle, celle-ci ne reposant pas sur une technologie unique mais sur leur complémentarité et leur intégration.

Les systèmes cyberphysiques (CPS), connecter, comprendre et agir

Les systèmes cyber-physique (CPS) désignent des réseaux dans lesquels des composants physiques tels que des capteurs, machines, actionneurs, interagissent en continu avec des composants numériques (logiciels, algorithmes, modèles). Cette interaction ne repose pas seulement sur un échange d'information. En effet, ce réseau s'organise en boucle fermée de perception, d'analyse et d'action, permettant au système de réagir en temps réel à son environnement voir pour certains modèles, d'anticiper les évolutions de celui-ci.(143,144)

Le terme « cyber » vient du grec ancien kubernetes, désignant le « pilote » ou le « gouvernail », du verbe kubernan « gouverner ». Cette racine étymologique illustre parfaitement l'objectif des CPS « Piloter le physique » grâce au numérique. Ce, en assurant une coordination intelligente entre monde physique et numérique.(145)

D'un point de vue structurel, un système CPS se compose en règle générale de trois couches interagissant en continu dans un cycle fermé :

- Une couche physique, incluant des capteurs, des machines, des processus industriels.
- Une couche de contrôle embarqué, souvent décentralisée, pouvant agir localement en fonction des signaux reçus (automates, API, microcontrôleurs)
- Une couche logicielle, qui centralise, analyse, simule, prend des décisions et ajuste en retour les différents paramètres physiques à l'aide d'actionneurs.

La figure 13 ci-dessous en propose une représentation simplifiée. Les capteurs recueillent les signaux de l'environnement physique, les transmettent via un réseau à des unités de traitement capables d'analyser, de modéliser et de décider. Puis, ces décisions sont exécutées via des actionneurs. Fermant ainsi la boucle de contrôle.(143,144)

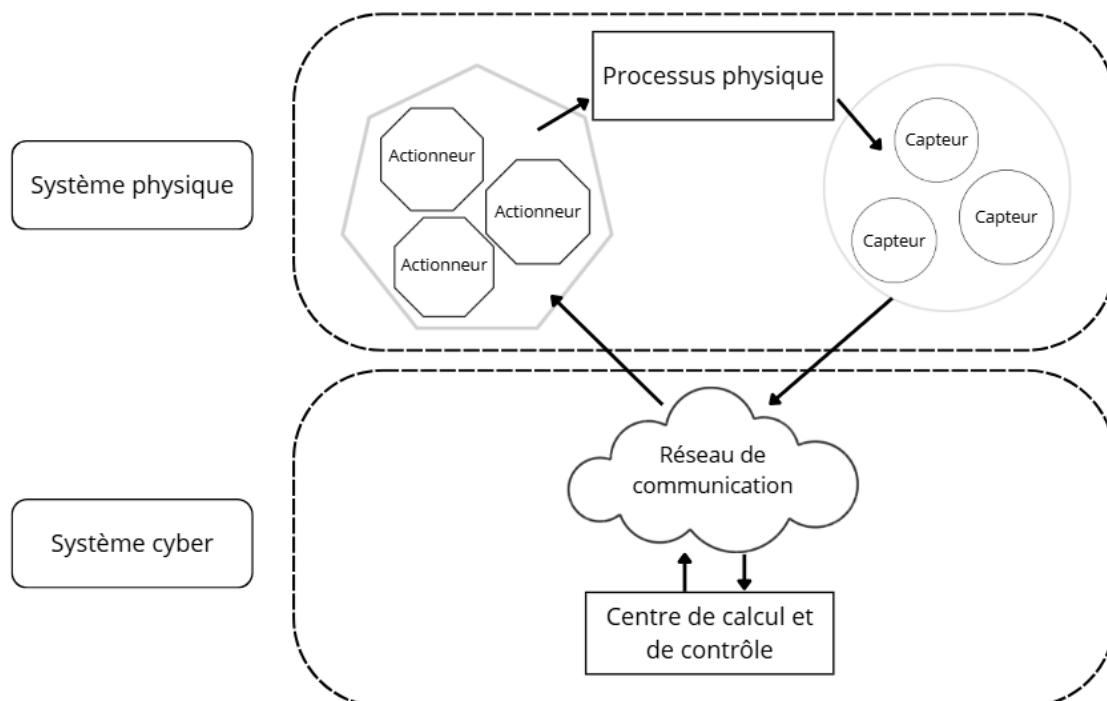


Figure 13 : Architecture simplifiée CPS (Figure originale)

Cette approche est complémentaire à l'IoT mais s'en distingue nettement. D'un côté, l'IoT est centré sur la connectivité, permettant à des objets physiques de collecter et transmettre des données. Nous sommes face à un système de perception distribuée, piloté le plus souvent à distance. De l'autre, le CPS interprète les données, prend des décisions localement et agit immédiatement sur le système physique. Il embarque donc une capacité d'analyse contextuelle et de régulation.

En d'autres mots, l'IoT observe, le CPS comprend et agit.

Dans un cadre aussi exigeant que celui des industries GxP, cette différence est particulièrement significative. L'IoT peut signaler une anomalie tandis que le CPS peut l'anticiper et la corriger. Cette complémentarité est au cœur de la pharma 4.0 et ébauche de nouvelles possibilités pour les industries, celles de gérer la qualité en amont, d'anticiper, de capitaliser sur ses data et non pas de gérer la qualité à postériori.

Vers une intelligence de la production : le modèle des 5C des CPS

Comme nous l'avons vu, atteindre une production pharmaceutique intelligente ne peut se faire seulement avec une multiplication de capteurs, elle nécessite des systèmes capables de percevoir leur environnement, d'analyser leurs données, de prendre des décisions et d'agir sur le monde physique.

Toutefois afin que les CPS soient pleinement fonctionnels, ceux-ci doivent être parfaitement intégrés dans leur environnement, pour structurer cette implémentation, le modèle 5C est souvent utilisé. Celui-ci a été introduit par Lee et al. En 2015, dans un article intitulé « Cyber-Physical Systems for Future manufacturing systems ». Pensé pour les industries intelligentes, et de nos jours utilisé dans les projets d'industrie 4.0, ce modèle repose sur cinq étapes clés permettant d'organiser les flux d'informations depuis leur création jusqu'à leur conversion en action dans le monde physique, la connexion intelligente, la conversion, le cyber, la cognition et la configuration.(146,147)

La figure 14 ci-dessous illustre l'architecture en 5 couches (5C) d'un système cyber-physique, depuis la connexion intelligente des capteurs jusqu'à la capacité d'auto-configuration. Elle permet de visualiser les différentes couches fonctionnelles et leurs attributs, en structurant le processus par lequel les données brutes deviennent des informations interprétables avant d'être traduites en décisions et en actions physiques.

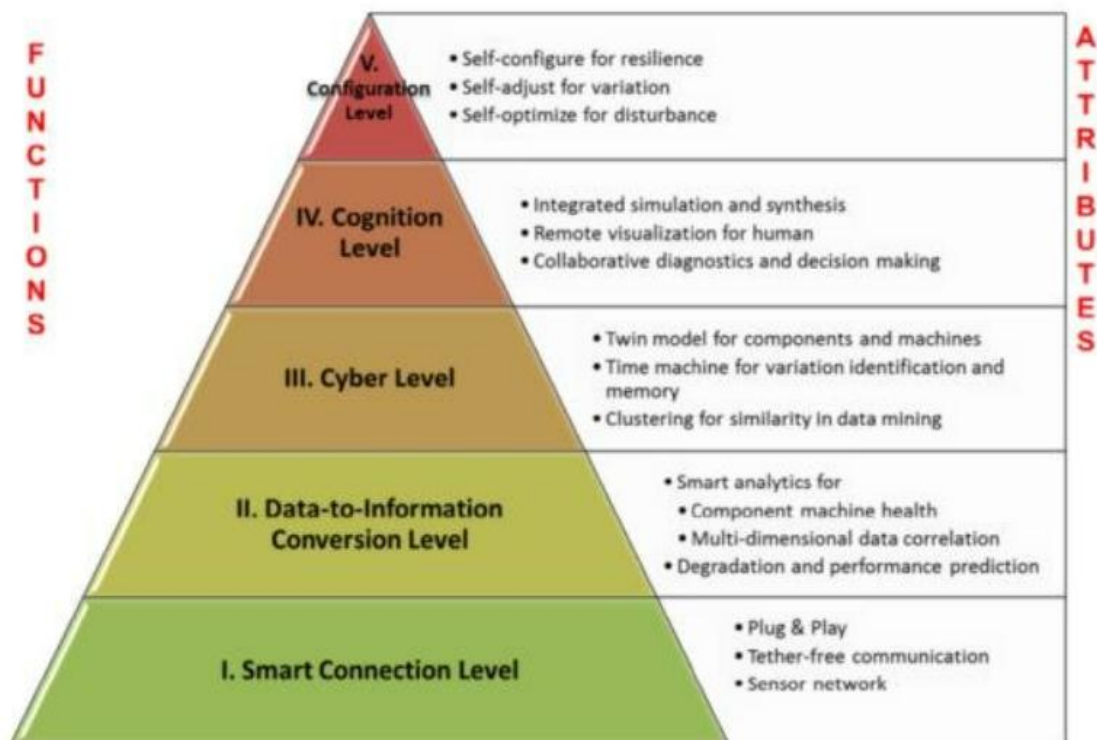


Figure 14 : Architecture en 5C d'un CPS(7)

À noter toutefois que si ces étapes suivent un déroulé logique, leurs mises en œuvre reposent sur une standardisation technique, sémantique et réglementaire. Une absence de standard dans ce cas peut représenter un frein à l'interopérabilité de ces systèmes. C'est pour cette raison que nous passerons ci-après en revue chaque couche du modèle 5C à la fois en revoyant leur fonction essentielle et leurs implications pour la Pharma 4.0.

Smart Connection, connexion intelligente

En premier lieu donc, la donnée doit être créée, tout commence donc par la captation. Des capteurs intelligents et certifiés (ATEX, IP67, GAMP5...), placés dans l'environnement de production, mesurent en continu divers paramètres tels que la température, la pression, le taux d'humidité... Ces différents capteurs peuvent également être associés à des automates programmables (API) ou à des bases de données opérationnelles comme les ERP ou les MES.

Ici, les enjeux de standardisation reposent sur la compatibilité matérielle, sur le format des données, sur l'identification des capteurs ainsi que sur la cybersécurité dès le point d'acquisition des données.(146,147)

Data-to-information conversion, la transformation des données en informations

Une donnée brute n'est pas une information exploitable, cette seconde étape consiste donc à traiter les données, les filtrer et contextualiser. Par exemple, une température à 28,3 degrés une fois interprétée devient un seuil d'alerte franchi dans une ZAC.

Les algorithmes de traitement (simple règles codée ou moteurs d'analyses prédictives) jouent à cette étape un rôle clé dans la valorisation des données.(146,147)

Ici, les enjeux de standardisation reposent sur la qualité des données et des métadonnées ainsi que sur la traçabilité et la normalisation des seuils clés.

Cyber, l'organisation, la mémoire, la modélisation.

Cette troisième couche, le Cyber, représente le cerveau numérique, c'est ici que les informations sont gardées en mémoire, organisées dans des bases structurées (Data Lake, Historian data Warehouse..) et corrélées entre elles). C'est à ce niveau que peuvent se construire les modèles de simulation ou règles d'optimisation.

Ici, les enjeux reposent sur la structuration de ces bases (SQL/NoSQL), sur les référentiels de données, sur la connectivité multi-systèmes (ERP,SCADA,LIMS...) ainsi que sur la sécurisation des accès.(146,147)

Cognition, de l'information à la décision

C'est au niveau de la cognition qu'un système devient capable de raisonnement. En y intégrant des modèles statistiques, des moteurs IA ou encore des règles logiques, celui-ci peut alors générer des recommandations, des alertes ou prendre directement

des décisions opérationnelles. En détectant par exemple une dérive process, en générant une action corrective face à cette dérive ou en priorisant une intervention maintenance.(146,147)

Ici les enjeux reposent sur la documentation des règles de décision, sur l'explication des algorithmes ainsi que sur la validation réglementaire de ces modèles. (CSV,GAMP5 et annexe AI)

Configuration, action sur le terrain

La dernière couche représente le retour sur le monde physique. Il s'agit ici de traduire une décision numérique effectuée sur la couche 4 en actions concrètes à l'aide d'actionneurs (ouverture d'une vanne, régulation thermique, arrêt d'un process...).(146,147)

C'est cette étape qui boucle le cycle en 5 et permet de rendre la production auto-régulée et non plus simplement surveillée.

Ici, les enjeux se trouvent dans la fiabilité des communications en temps réel, la compatibilité des actionneurs, la traçabilité des ordres exécutés et la qualification des interfaces hommes-machine.

Ainsi, le modèle 5C souligne que la performance des CPS dépend de la qualité, de la structuration et de l'exploitation des données qui les alimentent. Cette maîtrise fine de l'information va permettre d'ouvrir la voie à « l'intelligence des données » au cœur de la Pharma 4.0.

III.3 L'intelligence des données au cœur du système

L'Industrial Internet of Things (IIoT) et les systèmes cyber-physique (CPS) avec leurs capteurs connectés, machines intelligentes et liaison continue entre monde physique et numérique ont permis de doter les usines pharmaceutiques d'un nouveau câblage, les rendant plus sensibles et réactives. Toutefois, cette boucle ne peut prendre tout son sens seulement si celle-ci repose sur une maîtrise fine des données.

A l'ère de la Pharma 4.0, la donnée ne peut plus être considéré que comme un résidu de production, comme un élément de reporting, celle-ci doit être considérée comme un actif sur lequel capitaliser et doit être placée au cœur des décisions. Captée en temps réel, traitée en continu, tracée dans des architectures numériques, la donnée peut être utilisée comme carburant pour des modèles prédictifs, peut révéler des tendances non visibles pour l'humain et ainsi être un atout afin de guider les stratégies de production.

Trois leviers majeurs permettent de donner tout son sens et sa valeur à la donnée au sein d'une usine intelligente et ce sont ces technologies que nous aborderons ci-après.

En premier lieu, le Big Data et l'analyse avancée représentent le pilier de base soutenant les données, permettant de les structurer, de les filtrer et d'exploiter un volume massif d'informations. Ce, afin de pouvoir mieux comprendre les procédés et ainsi anticiper les dérives.

Ensuite, l'Intelligence artificielle permet de transformer ces données en recommandations, en décisions voir en actions autonomes.

Et enfin, ces données peuvent être utilisées pour construire des simulations numériques et des jumeaux numériques, ce afin de tester et de piloter des procédés pharmaceutiques, de générer de nouvelles données sans risque.

En somme nous verrons ici comment la data peut devenir un levier de qualité intégrée, de prédictivité, d'une agilité renforcée pour les usines de demain.

III.3.1 Le Big Data et l'analyse avancée, de la donnée brute aux informations exploitables.

Dans l'industrie pharmaceutique, un volume très important de données est généré à chaque instant, paramètres de production, mesures qualité, logs de maintenance. Ces données restaient pour la plupart archivées et inexploitées. Toutefois, la Pharma 4.0 au travers des technologies du Big Data amorce le renversement de cette tendance, ce afin de passer d'une information dispersée non exploitables à des informations opérationnelles, continues et prédictives.(148)

Le Big Data définition et les 5 V.

Le terme « big data » est utilisé pour qualifier des ensembles de données volumineux, variés et complexes, dont la taille augmente rapidement au fur et à mesure du temps et ne pouvant pas être facilement traités ou analysés avec les méthodes de traitement de données traditionnelles. Il englobe toute sorte de données, allant de données non structurées comme des posts sur les réseaux sociaux à des données structurées comme des listes de comptes financiers. Nous allons retrouver dans le « big data » toutes les données générées depuis qu'internet existe, de la numérisation du missal of silos jusqu'au dernier tweet posté en passant par l'analyse financière du SandP500. (148)

Historiquement, en 2001, Douglas Lany avait caractérisé le big data par trois aspects, trois « V ». Le volume du fait de la large quantité d'informations composant ces bases de données, la Vitesse c'est-à-dire la vitesse de création de ces données, de leur collection, de leur transmission ainsi que de leur analyse et la Variété se trouvant dans la diversité de formats et de structure des données.

Toutefois, depuis plusieurs années, deux nouveaux aspects se sont ajoutés à ces trois autres, avec la Valeur, c'est-à-dire la capacité des données à générer du profit et la Véracité ou leur qualité et fiabilité. Ces cinq aspects forment les cinq V du big data. (148,149)

Le big data, une évolution en trois temps

Le Big data ne s'est pas imposé en un temps, il est le résultat d'une évolution progressive amorcée par l'explosion numérique des années 2000. Dès 2005, une prise de conscience débute, les volumes de données générées au travers de plateformes comme Facebook, Youtube ou Amazon deviennent telles qu'elles ne peuvent plus être traitées

par des outils classiques. Pour répondre à cette problématique Apache Hadoop développe un écosystème open source, une infrastructure distribuée capable de stocker et d'analyser ces jeux de données massifs. En parallèle afin de s'adapter à la variété des données non structurées, les bases NoSQL commencent à s'imposer.(150)

Aujourd'hui, le Big Data est devenu un pilier stratégique pour de nombreuses organisations, certaines se spécialisant même dans l'achat et la revente de données. Le développement de nouvelles architectures open source telle qu'Apache Spark, la baisse des coûts de stockage et la démocratisation du cloud computing ont par ailleurs rendu son usage plus accessible.

De plus, de nos jours, les données ne sont plus simplement produites par les humains, en effet avec l'essor de l'IoT, ce sont désormais les machines, les capteurs et les équipements (industriels ou non) qui alimentent en continu ces flux de données.

L'évolution du Big Data ne s'arrête pas là. Au fur à mesure de l'adoption de l'intelligence artificielle générative, des jumeaux numériques et des infrastructures cloud hybrides, les capacités analytiques deviennent plus agiles, plus autonomes. Le cloud permet des traitements complexes à grande échelle sans investissement matériel tandis que les bases de données ouvrent la voie à des analyses relationnelles plus puissantes. Dans ce contexte, le Big Data est amené à dépasser son rôle d'outil d'aide à la décision pour devenir un véritable moteur de production intelligente.

De la donnée brute à l'aide à la décision.

Le big data ne fait donc que s'expandre du fait de l'utilisation constante d'internet, des avancées en termes de stockage avec le cloud ou encore des avancées technologiques telle que l'IoT dont nous parlions plus haut. IoT qui produit d'après la dernière estimation de 2025 aux alentours de 2,5 quintillions d'octets de data par jour, c'est-à-dire environ 2,7²⁰ (soit plus de cent milliard de milliard) de dvd de données par jour.(151)

Les dernières données datant de 2024 avancent un volume global de données générées depuis la création d'internet à près de 149 zettaoctets et le volume projeté pour 2025 à près de 180 zettaoctets .(151,152)

Une illustration est nécessaire pour poser ceci, et celle-ci donne le tournis, en effet, un zettaoctet équivaut à 1 sextillions d'octet (1,000,000,000,000,000,000,000 bytes) soit environ 250 billions de DVDs.

À noter que cette croissance est exponentielle et qu'il est estimé que 90% de ce volume a été généré seulement sur les deux dernières années.(152) De plus, ces prédictions futures ne peuvent qu'estimer à la baisse cette croissance avec les prémices des ordinateurs quantiques associés à l'IA ou encore avec les bio-ordinateurs.

À l'échelle d'une industrie pharmaceutique, plus précisément au niveau d'une ligne de production, ce sont plusieurs milliers de points de mesure qui peuvent être relevés chaque seconde, avec la température des cuves, la pression de filtration, la vitesse des pompes, les vibrations de moteurs, le temps d'humidité... Toutes ces données doivent être contextualisées, horodatées et stockées dans des architectures adaptées telles que dans des Data Lakes ou dans des entrepôts de données GMP.

Toutefois, stocker ces données ne suffit pas. Le véritable enjeu du BigData réside dans notre capacité à en extraire de la valeur, à analyser celles-ci, l'on parle alors d'analyse avancée de la donnée ou de big data analytics.

Big data analytics

L'analyse de ces données peut être déclinée en plusieurs approches complémentaires.(153)

L'analyse descriptive permet d'expliquer ce qu'il s'est passé, en synthétisant les événements passés et les tendances observées. Elle sert généralement de socle pour l'analyse en fournissant des tableaux de bords ou des rapports automatisés.

L'analyse diagnostique quant à elle permet d'approfondir la compréhension des causes, ce en explorant les liens entre les différentes variables. Elle va par exemple permettre de comprendre pourquoi un lot a été rejeté ou encore pourquoi une dérive de température s'est produite dans une ZAC.

Et l'analyse prédictive va permettre d'anticiper ce qui pourrait se passer, ce en modélisant les tendances futures à l'aide des historiques. Grâce aux données archivées, à des algorithmes avancés et à l'apprentissage statistique, ce type d'analyse permet par exemple de prévoir une panne, une dérive de process ou alors un pic de demande.

L'étape la plus aboutie est l'analyse prescriptive. Celle-ci est capable de recommander une action. En s'appuyant sur des scénarios, des contraintes, elle peut par exemple conseiller l'ajustement d'un dosage, la planification d'une intervention technique ou encore une optimisation de flux.

Le dernier type d'analyse, l'analyse en temps réel permet d'assurer une surveillance continue, des retours instantanés et une adaptation du process dynamique.

Parmi les diverses applications du Big data analytics en industrie pharmaceutique, la maintenance prédictive se profile comme l'une des plus stratégique. Celle-ci que nous avons pu aborder précédemment repose sur l'analyse en continu de données issues des équipements, utilisée afin de détecter tout signal annonciateur d'un dysfonctionnement ou d'une usure anormale.

En croisant ces données avec des historiques de pannes et avec des modèles d'apprentissage automatique, il devient alors possible de prévoir une défaillance à venir, parfois avant même qu'un seuil d'alerte ne soit atteint. Cette anticipation permet alors une intervention ciblée au moment optimal. À titre d'exemple, une usine pharmaceutique a pu réduire ses pannes critiques d'équipements de 40% réalisant 1 million de dollars d'économies avec cette méthode. (154)

À ce stade, il est important de souligner que si le big Data analytics marque déjà une rupture par rapport aux approches historiques, l'intégration de l'IA au big data représente une nouvelle étape.

III.3.2 L'intelligence artificielle, du raisonnement statistique à la décision augmentée.

Si le Big data offre la matière première ainsi que les outils pour structurer l'information, l'intelligence artificielle quant à elle offre de nouvelles possibilités d'exploitation, celle de l'interprétation autonome, de recommandation et décision automatisée.

Historiquement, c'est en 1956 que le terme « intelligence artificielle » a été introduite lors de la conférence de Darmouth par John McCarthy, Marvin Minski, Nathaniel Rochester et Claude Shannon. Dès ses débuts, celle-ci s'est inscrite à l'intersection de plusieurs disciplines : mathématiques, informatique, logique, psychologie cognitive, neurobiologie, linguistique et plus récemment éthique et droit. Nous la voyons parfois également désignée sous le nom « d'informatique heuristique » ou encore de « systèmes intelligents ».(155)

Communément, l'IA peut être définie comme « la science dont le but est de faire faire par une machine des tâches que l'homme accomplit en utilisant son intelligence ».(156) Pour Alexandre Vial, celle-ci représente à la fois un outil technique, économique et social mais fait aussi l'objet de régulation juridique et de réflexion éthique.(157)

Sur le plan technique, l'IA ne se réduit pas à une simple suite d'algorithmes. Elle repose sur une architecture complexe comprenant à la fois des bases de données massives (big data), des algorithmes d'apprentissage machine (machine learning), des réseaux de neurones profonds (deep learning), des systèmes experts et moteurs d'inférence ainsi que des mécanismes d'optimisation, de raisonnement logique ou de représentation symbolique des connaissances.

L'ia se distingue des algorithmes traditionnels par sa capacité à traiter des données structurées et des données non structurées, à évoluer par l'expérience, et à simuler certaines formes de compréhension et d'adaptation au contexte.

Enfin, il convient de différencier deux grand types d'intelligence artificielle, l'IA faible (ou étroite), IA conçue pour accomplir des tâches spécifiques telles que la reconnaissance faciale ou encore le diagnostic médical. Et l'IA forte (ou générale) encore hypothétique qui viserait à reproduire une intelligence globale comparable voire supérieure à celle de l'être humain en tous points.

L'architecture de l'IA :

L'apprentissage automatique (Machine Learning), vers des machines apprenantes

L'intelligence artificielle repose sur un concept central, celui du machine learning, ou apprentissage automatique. Ce terme désigne l'ensemble des méthodes permettant à un système de tirer des enseignements de ses expériences, c'est-à-dire d'améliorer ses performances sur une tâche donnée à partir de données, et ce, sans avoir été programmé pour chaque cas de figure. La base du machine learning est donc représentée par la capacité d'un algorithme à généraliser, à repérer des similarités dans ses données d'entraînement lui permettant d'effectuer des prédictions fiables à propos de nouveaux cas.(158)

Ce principe d'apprentissage n'a rien de novateur, dès les années 1950, Arthur Samuel créait déjà le premier programme de jeu de dames apprenant de ses erreurs, posant alors les bases d'une informatique adaptative. Toutefois, c'est le gain exponentiel en puissance de calcul allié à l'essor du big data qui a permis à l'apprentissage automatique de connaître un développement significatif au XXI^e siècle, au point de devenir un pilier de l'IA contemporaine.(158,159)

Dans le machine learning, l'on trouvera trois catégories différentes d'apprentissage.(160)

En premier lieu nous retrouverons l'apprentissage supervisé, celui-ci repose sur l'entraînement de modèles à partir d'exemples annotés, c'est-à-dire que des paires d'entrée-sortie vont être fournies au modèle (par exemple une image de cellule cancéreuse et son diagnostic associé), afin que ce modèle apprenne à associer correctement les deux. Cette méthode est actuellement la plus répandue dans la détection d'anomalies, la reconnaissance d'images ou encore la prédiction de tendances.(160)

Il existe également l'apprentissage dit non supervisé, qui à l'inverse ne repose pas sur des données pré-étiquetées. Ici les modèles explorent d'eux-mêmes les données afin d'y découvrir des structures, regroupements ou corrélations. Il est typiquement utilisé en industrie pharmaceutique pour segmenter des profils d'utilisation ou encore détecter des anomalies dans les historiques de production.(160)

Enfin, inspiré du conditionnement comportemental et inspirée par AlphaGo, l'on retrouve l'apprentissage par renforcement. Ici, le modèle évolue seul dans son environnement et apprend à maximiser ses résultats par essais-erreurs. On peut retrouver son application dans la gestion énergétique intelligente d'une ligne de production par exemple.(160)

L'apport du machine learning dans la Pharma 4.0 est de nos jours bien documenté, il permet par exemple de renforcer les stratégies de maintenance prédictive. Selon une étude de McKinsey, l'intégration du machine learning permettrait une réduction de 50%

des temps d'arrêts non planifiés sur les sites de production, tout en prolongeant la durée de vie des équipements.(161) De la même façon, les apports du machine learning en contrôle qualité sont significatifs et permettent, en assistance avec l'analyse multivariée d'augmenter la sensibilité des outils de détection.

Toutefois, au-delà de la performance, les enjeux se portent également sur la gouvernance et l'interprétabilité de ces systèmes. Comprendre pourquoi un algorithme a pris une décision devient un impératif réglementaire, c'est pour cette raison que des approches comme le machine learning explicable (XAI) se développent. Afin de pouvoir utiliser ces modèles au sein de la pharma 4.0, il faut être en mesure de justifier, valider et tracer cet apprentissage.

[Les réseaux de neurones artificiels, l'imitation du vivant au service de l'industrie.](#)

Inspirés du fonctionnement biologique du cerveau humain, les réseaux de neurones artificiels (Artificial Neural Networks) sont une classe d'algorithmes utilisés par l'intelligence artificielle moderne. Leur principe de fonctionnement est simple, il s'agit de faire circuler des signaux entre des « neurones » artificiels interconnectés organisés en couche successives, ce afin d'établir des relations complexes entre des données d'entrées et des résultats attendus.(160,162,163)

Un réseau artificiel neuronal simple se compose de trois couches, la couche d'entrée qui reçoit les données brutes (température, pression, pH...), les couches cachées ou intermédiaires où vont s'opérer les calculs et les transformations successives des données via des fonctions non linéaires. Et la couche de sortie qui va délivrer une prédiction, classification ou bien une action en fonction de la tâche ciblée.(163)

Grâce à la backpropagation ou méthodes de rétropropagation de l'erreur associée à des algorithmes d'optimisation (comme la descente de gradient), chaque connexion entre ces neurones est pondérée par un facteur, un poids ajusté par apprentissage. Ce process va permettre au réseau de s'entraîner sur un grand volume de données afin de diminuer l'écart entre la sortie produite et celle attendue.(163)

Contrairement à des modèles statistiques classiques, les réseaux de neurones performant particulièrement lorsque les relations entre variables sont complexes, linéaires ou inconnues. Ils peuvent apprendre directement à partir des données sans nécessiter de formulation d'équations de comportement, ce qui permet une application plus aisée dans des systèmes de production complexes. (163)

Les réseaux de neurones peuvent être utilisés dans la détection d'anomalies de données de production, dans la prédiction de résultats critiques, dans la classification d'images ou encore être utilisés comme support pour la libération paramétrique en identifiant des profils typiques d'un lot conforme.

C'est cette plasticité des réseaux, leur capacité à s'adapter à des données variées et à s'adapter en continu qui en fait une technologie tout à fait intéressante pour la Pharma 4.0, en particulier lorsque ces réseaux sont intégrés à des CPS et architectures IIoT. Toutefois, leur efficacité dépendra de la qualité des données d'apprentissage ainsi que des validations mises en place.

Ici, l'on ne parlait que d'un réseau de neurones artificiel simple en quelques couches, mais des applications poussées ont vu le jour avec leur utilisation dans l'apprentissage profond, ou deep learning.

Deep learning, apprentissage profond, cas d'usage

Le deep learning, ou apprentissage profond repose sur l'utilisation de réseaux de neurones artificiels composés de plusieurs couches intermédiaires et représente une des branches les plus avancées de l'apprentissage automatique. Ce type d'apprentissage permet aux modèles d'apprendre directement à partir de données brutes.

Un réseau de deep learning peut être constitué de dizaines voire de centaines de couches intermédiaires, chaque couche apprenant des motifs de plus en plus abstraits. Par exemple, dans un process d'inspection visuelle, les premières couches seront dédiées à la détection de contours ou de textures, tandis que les couches suivantes combineront ces différents éléments afin d'identifier des formes, et les dernières couches permettront de reconnaître un défaut, une anomalie.(164)

Ces réseaux utilisant le deep learning ont permis des avancées significatives dans des domaines autrefois considérés comme hors de portée des machines, avec la vision industrielle automatisée (contrôle en ligne de comprimés, inspection qualité en imagerie...), la modélisation de séries temporelles complexes (prédiction de dérives process, maintenance prédictive basée sur l'apprentissage long terme...), ou encore avec la prédiction de structures moléculaires. À terme, couplé à des systèmes CPS intelligents, ils pourraient contribuer à mettre en place des boucles de décisions totalement autonomes.(164)

Le deep learning se distingue notamment par sa capacité à gérer des volumes considérables de données et par sa capacité à s'améliorer avec l'expérience, ce qui en fait un levier majeur de l'industrie 4.0. Toutefois, il présente des limitations techniques notamment avec la grande puissance de calcul nécessaire, généralement pris en charge par des infrastructures cloud ou par des unités de calculs spécialisées (GPU, TPU).(164)

Cas d'usage : Prédiction du cancer du sein par réseau de neurones et deep learning :

Un des exemples les plus emblématique de l'utilisation d'une IA construite sur des réseaux de neurones apprenant par deep learning est son utilisation dans la détection automatisée du cancer du sein.

En 2018 dans le cadre de la compétition ICIAR, un réseau de neurones multicouches a été entraîné à classer des échantillons comme bénins ou malins à partir d'une base de données médicales issue d'examens biologiques et d'imagerie.(162)

À partir de ces données historiques, ce modèle a été capable d'atteindre un taux de précision de 93,8%, atteignant une spécificité de 96,5% dans sa configuration optimisée.(162) Cet exemple illustre pleinement la puissance et le potentiel de ces techniques de deep learning dans la classification automatisée.

III.3.3 Simulation numérique et jumeaux numériques : vers une production modélisée, prédite, optimisée.

De la modélisation à la simulation, fondements et enjeux

Dans le secteur pharmaceutique où chaque variation des paramètres d'un processus peut affecter la qualité d'un lot, la capacité d'une entreprise à anticiper les effets de ces variations sur un procédé représente un avantage majeur. Cette capacité est octroyée par la simulation numérique. Celle-ci permet après numérisation des process d'apporter cette dimension prédictive en permettant d'explorer virtuellement des scénarios de production, de tester des hypothèses ou encore d'aider à la validation des modifications, et ce, sans même interrompre la chaîne physique de production ou compromettre la qualité d'un lot.

Définition et périmètre de la simulation numérique

La simulation numérique est le fait de reproduire le comportement d'un système réel à l'aide d'un modèle mathématique, ce dans le but d'analyser ses réactions face à différents paramètres. Elle repose sur la création d'une représentation numérique capable de simuler une réalité physique sans intervenir directement sur les équipements de production.

Nous pouvons distinguer plusieurs types de simulations.(165)

En premier lieu, les simulations déterministes où chaque entrée va produire une sortie prévisible contrairement aux simulations stochastiques qui intègrent une part d'aléas.

Ensuite les simulations continues où les flux sont modélisés de manière ininterrompue, à l'inverse des simulations discrètes où ces flux sont représentés comme des séquences d'événements ponctuels.

Et les simulations en temps réel, liées aux systèmes physiques, par contraste avec les versions offline indépendantes utilisées quant à elles lors de tests ou de planification.

Ces simulations ont en premier lieu été utilisées dans les secteurs de l'aéronautique et de l'automobile et entrent aujourd'hui dans le secteur pharmaceutique avec comme promesses de réduire les temps d'essais expérimentaux, de sécuriser les procédés en anticipant les dérives qualité et d'accélérer les prises de décisions en améliorant la compréhension des process.

La modélisation comme étape préalable

Toute simulation repose sur un modèle, c'est-à-dire une représentation mathématique ou logique de la réalité fondée sur un ensemble d'équations mettant en relation des variables. Ce modèle peut être soit empirique c'est-à-dire fondé sur des données issues de l'observation ou de l'expérimentation. Ou alors mécanistique, basé sur une compréhension théorique des phénomènes physico-chimiques sous-jacents. Ou bien hybride en combinant approche empirique et mécanistique.(165)

Nous voyons également émerger avec l'essor du Big Data et des techniques d'intelligence artificielle un nouveau type de modèle généré automatiquement à partir de données, les data-driven models. Qui, contrairement aux approches précédentes, ne s'appuient pas sur des lois physiques, mais interfèrent directement sur les relations entre données. Bien que prometteur, ces modèles soulèvent de nombreuses interrogations dans un contexte pharmaceutique et nécessitent donc une qualité forte des données d'apprentissage, une transparence assurée des algorithmes ainsi qu'une validation poussée pour laquelle l'explicabilité de ces modèles se doit d'être assise et auditable. (165)

Limites et défis actuels

Malgré ses atouts, la simulation numérique fait face à de nombreuses limites.

En premier lieu, ces modèles restent des approximations de la réalité, la validité de ces modèles, leur robustesse doivent continuellement être vérifiées et mises à jour.

Ensuite, devant des lignes complexes, des représentations numériques exigent une puissance de calcul très élevée, donc des ressources informatiques spécialisées dédiées ainsi qu'un temps de simulation très important.

De plus, de telles simulations ne peuvent pas se substituer totalement aux essais expérimentaux, et nécessitent des validations croisées. Sur la même logique, leur acceptabilité comme preuve documentaire n'est pas garantie et nécessite des preuves solides en matière de traçabilité, de documentation et de reconstitution de modèles.

La simulation numérique représente donc un nouvel outil d'optimisation de process, toutefois il est exposé à des limites franches. C'est sur la base de ces simulations numériques et de ces limites, que s'est construit le concept de jumeau numérique, outil reprenant les fondements des simulations numériques mais les intégrant au sein d'un environnement connecté, interactif et auto-apprenant.

Le jumeau numérique, miroir des systèmes physiques.

À la croisée des chemins entre simulation numérique, IIoT et intelligence artificielle, nous allons trouver une des concrétisations les plus abouties de la transformation digitale des process, les jumeaux numériques ou Digital Twins.

Ceux-ci grâce à une alimentation en continu de données terrain, vont permettre de présenter une copie dynamique et synchronisée à un système réel, en opposition à la simulation numérique qui ne représentait un système qu'à un instant t. (8,166)

Définition et distinction

Un jumeau numérique est un modèle virtuel connecté à son homologue physique, avec lequel un échange constant de données est en place. Ce flux bidirectionnel permet de s'adapter en temps réel aux évolutions du système, tout en offrant à l'humain ou à un système informatisé, une vision actualisée pour agir ou décider.

Contrairement à une simple simulation numérique qui va émuler des possibilités en fonction de l'état d'un système à un instant t, le jumeau numérique représente un système adaptatif, et évolutif qui interagit, apprend et s'adapte.(8)

Selon la nature du système répliqué, nous allons pouvoir retrouver plusieurs types de jumeaux numériques.(167)

Un jumeau de produit est une modélisation dynamique de médicament ou d'un dispositif médical intégrant ses paramètres critiques.

Nous pouvons également retrouver les jumeaux de procédés représentant une séquence de fabrication tel que le séchage ou encore la granulation, celui-ci peut être utilisé pour l'optimisation en temps réel.

Couramment utilisés, nous retrouverons les jumeaux d'équipements qui suivent une machine ou un système particulier (pompes, HVAC...) et incluant l'état mécanique de ceux-ci, les cycles d'entretiens etc...

Et enfin, les jumeaux de système permettant la vision globale en plusieurs couches d'un système entier, d'une ligne entière de production par exemple.

À noter que chacun de ces types de jumeau numérique peut être combiné à l'autre en additionnant les couches, ce afin de former un véritable écosystème jumeau.

Conditions de mise en œuvre et technologies associées

Afin de fonctionner, un jumeau numérique nécessite le remplissage de plusieurs conditions préalables.

Celui-ci doit être synchronisé en temps réel et cette synchronisation doit être assurée avec une forte robustesse, en utilisant des capteurs IoT ou encore des protocoles OPC-UA. La boucle bidirectionnelle entre système physique et numérique doit être assurée sur le même principe que l'IIoT. Et le modèle doit être valisé et régulièrement recalibré.(8,167)

Le jumeau numérique va reposer sur plusieurs technologies complémentaires.

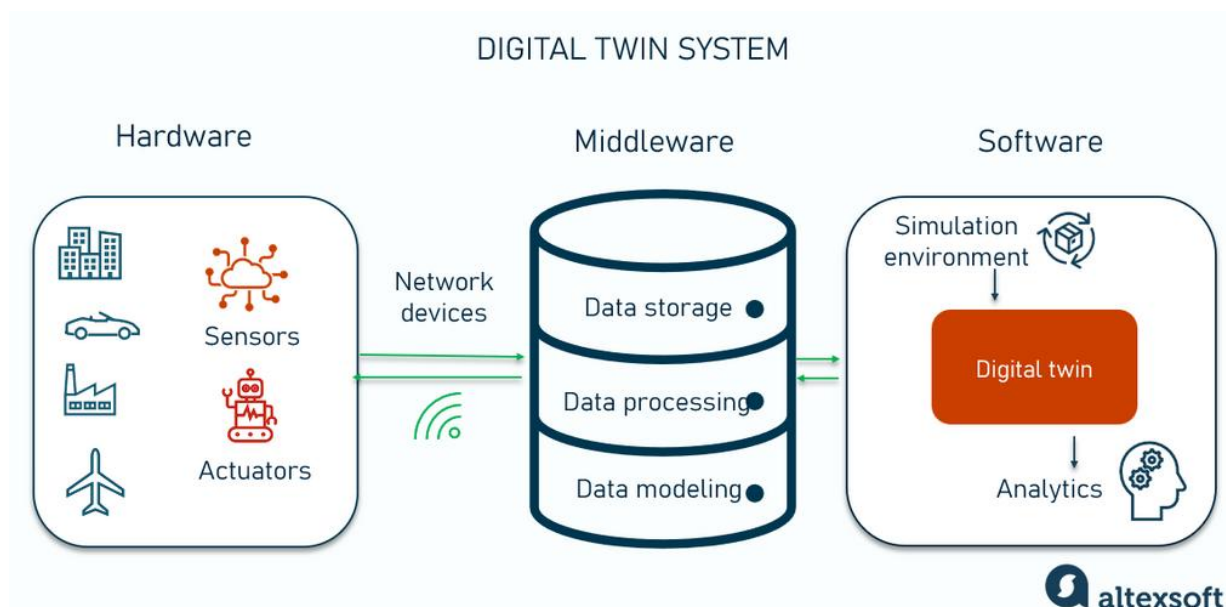


Figure 15 : Architecture d'un jumeau numérique. Figure d'Altexsoft.(8)

La figure 15 illustre l'architecture d'un jumeau numérique et les trois blocs qui le composent. En premier lieu, des capteurs intelligents vont être nécessaires afin de capter en continu les données critiques du système physique et une articulation Ilot sera requise afin de pouvoir renvoyer les informations via des actionneurs. Ceci représente le Hardware. La technologie du Edge computing peut y être ajoutée afin de traiter les données au plus près des équipements et assurer leur réactivité.(8)

En second temps, pour constituer le Middleware, une plateforme numérique comme le cloud, des data warehouse ou des data lakes devront être utilisés afin de stocker, historiser et sécuriser les flux de flux de données.

Puis le software devra conjuguer des modèles mathématiques reproduisant le comportement physique du système réel, simulant l'environnement avec l'aide d'algorithmes d'apprentissage automatique (machine learning), éventuellement associés à des techniques d'intelligences artificielles permettant l'analyse de ces comportements, de ces données générées afin de permettre au modèle d'apprendre et d'anticiper, voire permettre au modèle de déclencher des actions dans l'autre sens de la boucle.

En intégrant et en mettant en relation ces différents composants, le jumeau numérique devient alors un assistant de décision capable de s'adapter à la complexité des process en autonomie et d'y apporter une puissance d'analyse non reproductible par l'humain.

Le premier enjeu relatif aux jumeaux numériques s'inscrit dans la qualité des modèles en eux-mêmes, afin de refléter fidèlement les systèmes physiques, ceux-ci requièrent une modélisation initiale robuste, une validation croisée entre prédictions du modèle et observations réelles ainsi qu'une mise à jour continue du jumeau numérique en fonction des modifications effectuées sur ligne.

S'il est utilisé en autonomie, alors le jumeau numérique doit être soumis aux mêmes exigences que tout système et doit donc être inscrit dans les process de validation.

L'intégration aux systèmes existants constitue un second défi. En effet, ces jumeaux reposent sur une collecte massive de données tout en en générant eux-mêmes au travers de nombreux flux d'informations et d'actions. Afin de garantir l'intégrité et la confidentialité des données associées, des dispositifs de cybersécurité industrielle (ISA/IEC 62443) ou encore des solutions de blockchains privées commencent à être envisagées.

Malgré ces défis, de nombreux jumeaux numériques voient déjà le jour, avec les exemples de Bayer et de ses usines virtuelles(168) ou encore de GSK avec son jumeau numérique pour fabrication de vaccins(169).

L'alliance entre Big data, intelligence artificielle, IIoT et automatisation marque une étape décisive dans la transformation numérique des industries. Avec les jumeaux intelligents le paradigme change également, le pilotage industriel se voit devenir proactif et apprenant. Cette transformation bien qu'imposant une gouvernance renforcée des données et une validation rigoureuse de ces modèles, ouvre la voie à de nouvelles générations d'industries pharmaceutiques plus sûres, plus agiles et donc plus efficaces.

III.4 Nouveaux usages, nouvelles interfaces

Avec ces diverses technologies et l'apport de celles-ci aux infrastructures industrielles devenant connectées, avec données intégrées et cybersécurité renforcée, une autre facette de la Pharma 4.0 se distingue, avec des technologies reposant tout particulièrement sur l'alliance entre innovation numérique et interaction humaine.

Avec des technologies comme la réalité augmentée ou encore la réalité virtuelle, l'humain se voit devenir acteur augmenté de l'industrie 4.0, capable d'interagir avec un environnement numérique permettant de sécuriser, de guider, ces technologies permettent d'établir un lien entre ces nouveaux systèmes et l'humain. De même, avec des technologies comme la fabrication additive, les pièces mécaniques, objets produits ou encore traitements délivrés peuvent s'échapper de leur standardisation par défaut et peuvent s'adapter à la demande, au patient, à la donnée.

III.4.1 Réalité augmentée, réalité mixte et réalité virtuelle, vers un humain augmenté

Définition et différenciation

Réalité augmentée (AR), mixte (MR) et réalité virtuelle (VR) ne sont plus aujourd'hui des fictions mais sont intégrées au quotidien de plusieurs entreprises, utilisées sur ligne de production ou d'utilités pour de la maintenance ou des contrôles de réglages critiques, ou encore pour des formations.

Le terme d'Extended reality (XR) ou littéralement « réalité étendue » en français regroupe ces technologies en faisant référence aux environnements combinant virtuel et réel et aux interactions hommes-machines générées par ces technologies.

La réalité augmentée est une technologie permettant la superposition de contenu numérique au monde réel, pour ce faire l'utilisateur utilise un système intermédiaire comme un téléphone ou une tablette, celle-ci permet l'observation des systèmes en même temps.

Contrairement à la réalité augmentée, la réalité virtuelle quant à elle immerge entièrement l'utilisateur dans un environnement numérique, celui-ci est totalement coupé du monde physique, dans l'impossibilité de différencier monde physique et numérique, l'utilisation de cette technologie repose sur des systèmes de casques VR.

La réalité mixte ou réalité hybride de son côté se positionne à l'intermédiaire de ces deux technologies, elle permet la combinaison du monde numérique et physique, avec une interaction possible de la couche numérique et de la couche physique, elle peut être utilisée avec des casques ou encore avec des lunettes équipées.(170)

Cas d'usage, formations, maintenance, assistance qualité :

Réalité augmentée :

L'un des exemples les plus parlants et récent de la réalité augmentée est le jeu mobile Pokémon Go, les utilisateurs avaient alors la possibilité à l'aide de leurs smartphones de trouver et capturer des créatures virtuelles apparaissant dans le monde réel. Ce phénomène mondial a démontré l'engouement du public pour la réalité augmentée ainsi que son potentiel à créer des expériences interactives et engageantes.

Toutefois, l'utilisation de la réalité augmentée ne s'arrête à des jeux mobiles grand public, au contraire, nous la retrouvons utilisée dans de nombreux secteurs, militaire, hospitalier et également industriel.

Celle-ci peut venir en aide aux industries dans la maintenance de leurs équipements, ce en fournissant une vision détaillée des systèmes ainsi qu'un guide virtuel superposé en tout temps à la machine avec des instructions de maintenance détaillée, et ainsi réduire les temps de maintenance, Vulforia Studio par exemple a présenté un logiciel permettant la réalisation de ceci, comme illustré dans la figure 16 ci-dessous :



Figure 16 : Utilisation de la réalité augmentée comme guide d'instructions pour maintenance. Par Vulforia Studio.(9)

Son utilisation en maintenance prédictive se trouve être particulièrement intéressante, le cas d'usage du groupe Volvo en est un parfait exemple, devant le nombre et la complexité des équipements et moteurs produits, le groupe a opté pour une solution combinant la réalité virtuelle et les retours d'informations de leurs lignes connectées, permettant de leur assurer un retour en temps réel de la qualité de leurs installations.

Ce même système est utilisé pour la formation, permettant à la fois de réduire le temps de formation nécessaire aux nouveaux employés et la libération de ce temps de formations alloué aux experts, et ce, tout en se révélant très efficace en terme de formation, d'évolution positive de la performance et de réduction du risque d'erreur.(171–173) Ou encore pour assister les opérateurs notamment sur des lignes d'assemblages en permettant une surveillance en temps réel de celles-ci et une détection des erreurs,

permettant parfois d'améliorer l'efficacité des tâches jusqu'à 70% par rapport aux processus traditionnels.(174)

Réalité virtuelle :

La réalité virtuelle quant à elle présente de multiples applications, entre jeux vidéo, tourisme, immobilier avec visites virtuelles en VR, architecture, design intérieur avec l'application VR d'Ikea ou encore utilisations médicales.

Dans le secteur de la santé, la réalité virtuelle a été largement adoptée avec par exemple l'approbation en novembre 2021 d'EaseVR par la FDA dans le cadre du management des douleurs chroniques dorsales, son utilisation ayant démontrée des résultats significatifs(175). Cette technologie est également utilisée plus largement dans des cliniques de santé générales, mentales, ou pour des troubles spécifiques liés aux phobies, anxiétés, troubles alimentaires ou grands brûlés.(176)

Dans le secteur industriel, la VR est particulièrement utilisée pour des formations immersives, qui d'après une étude de 2020 de PwC permettrait une formation quatre fois plus rapide qu'une formation classique et permettrait aux personnes formées d'être 275 fois plus confiantes dans l'application de leurs compétences.(177)

Réalité mixte

La réalité mixte quant à elle, comme les jumeaux numériques, n'est pour le moment pas encore largement adoptée, pourtant elle présente de nombreuses promesses.

En premier lieu, des dispositifs comme des casques MR vidéo permettent des inspections ou des interventions d'experts à distance, réduisant ainsi les coûts et le temps nécessaire à leur transport. À l'aide de la MR, l'auditeur peut suivre un employé et visualiser l'environnement et les équipements en temps réel comme s'il était présent sur site.

Sur la même lignée que les deux technologies précédentes, la MR permet des opérations de formations poussées et complexes, réduisant le fossé entre formation théorique et application pratique. Contrairement à la réalité augmentée, ici, l'utilisateur peut manipuler les éléments visualisés, et ce, tout en manipulant et en faisant interagir avec ceux-ci les éléments du monde physique, à l'instar de la VR.

La réalité mixte est présentée comme une technologie du futur par les géants de l'informatique(178,179), et est amenée à voir de nombreuses applications dans de multiples secteurs, de l'aéronautique avec l'adoption par Airbus de la MR, au pharmaceutique avec Sanofi et ses formations en passant par le secteur militaire avec l'utilisation actuelle et les projets de l'US army. (180,181)

III.4.2 La fabrication additive, vers une production et des process sur mesure

Origines et principes de la fabrication additive

La fabrication additive, ou impression 3D, est une technologie en plein essor qui se différencie du reste des technologies précédentes. Celle-ci consiste à fabriquer en se basant sur un modèle numérique des pièces par addition de matière en couches successives.

En premier lieu utilisé pour du prototypage, avec les premiers essais de stéréolithographie (ou polymérisation de résine photosensible à l'aide de lumière UV) dès 1981 par le Dr. Kodama, cette technologie a très rapidement été massivement adoptée par le public et les entreprises.

En effet, cette technologie se présente comme la solution idéale afin de produire rapidement des pièces en petites quantités adaptées à des besoins spécifique en termes de poids ou de design.

Les grands types d'impression

Aujourd'hui, nous pouvons trouver trois types d'impression 3D dominant les marchés, l'impression par dépôt de fil fondu ou FDM, la stéréolithographie (SLA) et le frittage sélectif par laser (SLS).

En premier lieu, lorsque l'on parle d'impression 3D, c'est la technologie FDM ou dépôt de fil fondu qui vient à l'esprit du grand public, celle-ci repose comme son nom l'indique sur le dépôt couche par couche d'un matériau sur un support. Elle est majoritairement utilisée en industrie pour réaliser des prototypes avant de passer sur une impression plus couteuse.(182,183)

Toutefois, nous pouvons retrouver des usages plus originaux ayant déclinés cette technologie, avec par exemple le cas des maisons imprimées en 3D au Québec.(184)

Nous retrouverons ensuite la SLA, ou imprimante 3D résine, qui est comme vu précédemment, la plus ancienne de ces technologies. Ici, une source lumineuse va durcir couche par couche un bac de résine liquide pour former une pièce précédemment modelée en 3D sur un logiciel.

Cette technologie permet d'obtenir des pièces avec moins de post-traitement nécessaire et des surfaces plus lisses, avec une grande précision, elle va être communément utilisée pour du prototypage fonctionnel ou pour la création de pièces fines.

La qualité des pièces est également liée au type de résine utilisée, certaines résines photopolymère SLA permettant même une utilisation dans l'aérospatiale, ou la dentisterie.

Enfin, c'est le SLS ou frittage sélectif par laser qui est maintenant adoptée massivement par les industriels afin de produire des pièces solides et fonctionnelles.

Ici, Un laser à forte puissance vient fritter des particules de poudres polymères et la poudre restante sert de support au reste de la pièce, permettant ainsi à la fois une vitesse plus élevée d'impression et la réalisation de modèles plus complexes, rivalisant avec la production de pièces par injection.

Cas d'usage dans le secteur de la santé

Dans le secteur de la santé, les applications sont multiples, à l'hôpital, l'impression 3D a pu être utilisée pendant la crise Covid afin de fournir à certains hôpitaux des consommables en pénurie, comme des adaptateurs de filtres, des respirateurs de crise, ou encore des swabs oropharyngés illustrés en figure 17 après impression et avant post-processing.(185)

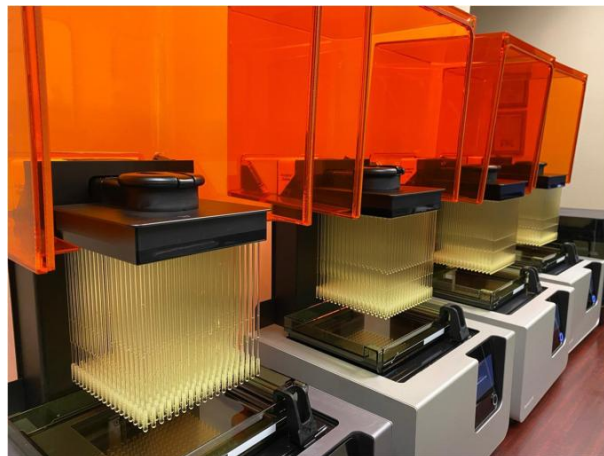


Figure 17 : Swab oropharyngés imprimés en 3D(10)

L'impression 3D a également révolutionnée la qualité des soins pour les cas non standards, d'une intervention risquée nécessitant une représentation 3D physique basée sur des scans(186) à la réalisation des prothèses entièrement personnalisées comme nous pouvons le voir en figure 18 (11)



Figure 18 : Processus d'impression 3D de la cavité buccale en vue de faciliter le moulage de prothèses.(11)

Dans le cadre de la manufacture de médicaments, l'impression 3D se révèle également prometteuse, en permettant l'essor de nouvelles approches, d'une production standardisée à personnalisée. À noter que la faisabilité de ceci a déjà été prouvée, avec l'approbation par la FDA en 2015 du premier médicament imprimé en 3D.(187)

L'impression 3D n'a pas terminé d'évoluer, de nouvelles déclinaisons de santé apparaissent, avec notamment la naissance des bio-impressions. Celles-ci en déposant couche par couche des biomatériaux et des cellules vivantes, permettent de créer des tissus biologiques fonctionnels, ouvrant la possibilité à la production de greffons personnalisés par exemple.

En industrie, pharmaceutique ou non, l'impression 3D est utilisée afin d'augmenter la réactivité des lignes de production et ainsi réduire les coûts, nous pouvons citer l'exemple de Toyota, réalisant sur mesures des outils afin de faciliter certaines de ses opérations, ou imprimant en direct sur demandes des pièces non stockées(188).

Inscription dans l'Industrie 4.0

Comme nous avons pu le voir, l'impression 3D se différencie des autres piliers de l'industrie 4.0 dans sa part d'intégration aux systèmes. Celle-ci parfois vue comme un simple outil et non comme une technologie à part entière du mouvement.

Toutefois, celle-ci a révolutionné de nombreuses industries, en permettant la création de nouveaux designs, comme dans l'aérospatial où son utilisation a permis la création de pièces 25% plus légères et cinq fois plus durables que celles produites avec les moyens traditionnels, ou encore dans l'automobile où l'impression 3D de sièges a permis une réduction du poids sans compromis sur la solidité.

Le temps de recherche et de prototypage a également été positivement impacté par cette technologie avec des groupes comme Ford rapportant une réduction de plus de 50% de leurs coûts de prototypage.

Ce gain en adaptabilité, en flexibilité, permet l'émergence d'une production sur mesure, liée directement à la demande, Nike en a été l'ambassadeur avec ses semelles personnalisées, (88) l'industrie pharmaceutique se voit également prise d'évolution avec l'émergence des traitements personnalisés imprimés en 3D.(190)

C'est donc à la fois sur l'optimisation des organisations de production et sur les process que l'impact de l'impression 3D se fait ressentir.

Ces diverses technologies de l'Industrie 4.0, de l'IoT à la réalité augmentée, en passant par les CPS, le Cloud, l'IA ou encore par les jumeaux numériques, forment un ensemble cohérent où chaque composant se renforce par association afin de construire une industrie pharmaceutique connectée, agile et alignée aux exigences réglementaires. Leur intégration représente une transformation de la manière de produire, en rendant les systèmes capables d'anticiper, d'apprendre et de s'adapter en temps réel. Ce socle technologique ouvre la voie à leur convergence avec le Lean 4.0 et aux modèles d'usines du futur, sujets que nous aborderons dans la section suivante.

Partie IV. Le Lean 4.0 et les usines du futur, catalyseurs de l'évolution de l'industrie pharmaceutique

IV.1 La culture Lean et l'usine intelligente.

L'usine intelligente ou usine du futur constitue l'aboutissement de l'Industrie 4.0. Elle se définit comme un environnement de production interconnecté, piloté par la donnée, capable de surveiller ses opérations en continu ainsi que d'anticiper les dérives et d'ajuster automatiquement ses paramètres.

En industrie pharmaceutique, celle-ci repose sur des infrastructures numériques fiables, sur des systèmes cyber-physique, des réseaux de capteurs ainsi que sur des plateformes d'analyse avancée. Permettant d'assurer conjointement la traçabilité, la qualité et la conformité réglementaire.

Le Lean Management, pour sa part, n'est pas à l'origine de ces usines du futur, mais fournit plutôt une méthode éprouvée permettant d'optimiser les process, de réduire les gaspillages et d'impliquer les équipes dans une démarche d'amélioration continue. Sans ce cadre complémentaire, la digitalisation s'expose au risque de reproduire ou d'automatiser des pratiques redondantes ou inefficaces. Le flux des informations peut alors s'en trouver complexifié, générant un volume de données massif, difficiles à hiérarchisées et sans réelle valeur ajoutée. En effet, plus de données n'est pas synonyme de plus de valeur, sans structuration méthodique, ceci peut accroître les risques d'erreurs, ou encore rendre les traitements et résultats des algorithmes opaques pour les équipes, provoquant un effet « boîte noire » incompatible avec les exigences de maîtrise et de traçabilité du secteur pharmaceutique, et susceptible également de ralentir le traitement de l'information par une surcharge des systèmes, allongeant de ce fait les délais de réaction face à des événements critiques.

Le Lean 4.0 se place à la jointure de ces deux concepts, il ne crée pas l'usine du futur, mais se présente comme une approche complémentaire en proposant une méthode d'exploitation centrée sur la valeur, l'agilité et la qualité. Dans le secteur pharmaceutique, cette combinaison permet d'optimiser et de tirer parti de l'entièreté des capacités techniques de l'Industrie 4.0, ce, en les orientant vers des gains durables de performance et de conformité.

IV.2 Le Lean 4.0, digitaliser l'amélioration continue

IV.2.1 La continuité Lean – Lean 4.0

Le Lean Management dans sa forme originelle a démontré depuis sa création sa capacité à optimiser la performance industrielle. Toutefois, son efficacité repose en partie sur une collecte et analyse d'informations souvent manuelles, fragmentées par saisie, par postes, et rarement disponibles en temps réel. Les indicateurs de performance tels que les OEE, les taux de rebuts ou temps de cycle, sont consolidés à posteriori, retardant la détection des dérives et prolongeant la réaction face à un écart critique.

Dans l'industrie pharmaceutique, ce temps de réaction est crucial. En effet, une déviation critique identifiée en fin de lot peut entraîner le rejet complet de celui-ci, générant des coûts élevés de non-qualité ou encore rallonger les délais de libération. Le Lean traditionnel comme nous avons pu l'aborder, fournit des outils pour analyser et corriger ces problèmes, mais manque parfois de réactivité afin de les prévenir avant qu'ils ne se produisent.

La réponse à cette problématique se trouve dans l'intégration des technologies de l'Industrie 4.0 dans cette méthode Lean, l'association de celle-ci avec des capteurs IoT, des CPS, des MES ou des plateformes d'analyse avancée change la donne. En effet, les données de production peuvent alors être collectées et exploitées en temps réel. Les données et indicateurs peuvent être visualisées en continu sur des tableaux de bord dynamiques et corrélées avec d'autres sources de données (technique, logistique, qualité) afin de fournir une vision globale et instantanée de la performance.

C'est cette convergence qui permet de passer d'un Lean traditionnel à un Lean amélioré, Lean 4.0 proactif et prédictif.

Une étude croisée publiée en 2024 aborde la mise en œuvre du Lean 4.0 dans de multiples industries et illustre parfaitement ceci. Au sein de ce projet, des capteur IoT ont été installés sur des systèmes CTA afin de suivre en continu leur état de fonctionnement. Les données transmises automatiquement à une plateforme centralisée ont permis lorsqu'exploitées au travers d'une démarche Lean de prioriser les tâches en fonction de critères objectifs, de synchroniser les équipes ainsi que d'éviter les contrôles redondants. Permettant de réduire le temps de maintenance de 2,5 heures à 1 heure par intervention et de diminuer les interruptions imprévues de service.(191)

En pratique donc, le Lean 4.0 ne remplace pas les principes fondateurs du Lean, mais vise à les amplifier en y ajoutant trois leviers majeurs, rapidité d'accès à l'information, précision des données et capacité à anticiper les dérives.

IV.2.2 Les principes du Lean 4.0

Des principes enrichis

Les cinq piliers du Lean de Womack Jones (valeur, flux, flux tirés, perfection et amélioration continue) restent fondamentaux, mais le Lean 4.0 étend leurs portées. Là où un Kanban physique reposait sur des mises à jour manuelles pour son fonctionnement et pour s'adapter aux variabilités dans le temps, le Lean 4.0 réussit à le numériser à l'aide d'un MES. Les réapprovisionnements sont alors pilotés en temps réel, selon les besoins effectifs, les niveaux d'alerte peuvent être automatiquement adaptés en fonction de l'historique, réduisant ainsi ruptures et surstocks.

La donnée comme nouveau flux

Dans le Lean 4.0, les données collectées via IoT, MES ou SCADA deviennent un flux à part entière et sont intégrées à l'opérationnel. Par exemple, avec un tableau de bord visuel partageant les informations en continu de l'avancement des lots, de la qualité ou de l'état des équipements, permettant aux différents acteurs de réagir au plus tôt.

Anticiper à l'aide du prédictif

Ici, le Lean passe de réactif à prédictif et c'est sur ce point que des améliorations significatives des industries peuvent être menées. Une IA peut détecter une vibration inhabituelle sur une machine et associée à une analyse Lean préalable des flux et des causes de défaillance, permettant de cibler les points à surveiller, de standardiser les réponses, permet d'éviter pertes et arrêts non planifiés.

L'opérateur augmenté

Les apports technologiques centrés sur l'humain apportent également des possibilités de Lean 4.0, notamment au niveau de la formation des opérateurs ou encore avec la possibilité d'équiper les opérateurs de lunettes connectées affichant les étapes d'un changement de série déjà standardisé, et relevant les différentes données associées, permettant à la fois de réduire les erreurs et temps de réglage ainsi que de fournir des données pour l'amélioration de ces process.

En combinant ces différents points, le Lean 4.0 permet à l'amélioration continue de gagner en agilité, en efficacité et en prédictivité.

IV.2.3 Les risques et conditions de réussite

Les risques associés

Le Lean 4.0 offre donc de nouvelles possibilités aux leviers d'amélioration continue du Lean classique. Toutefois, sans vigilance, la synergie entre Lean et pharma 4.0 entraîne de façon paradoxale plusieurs risques, de manière non exhaustive cette convergence pourrait exposer à une digitalisation des gaspillages, à des effets boîte noire, à des déconnexions entre opérateurs et outils technologiques ou encore à une complexification des process.(192)

En effet, numériser un process ou une démarche Lean sans standardisation préalable pourrait conduire à une identification accélérée d'anomalies sans correction. Un MES très réactif sans hiérarchisation des données pourrait alors afficher un flux entièrement désorganisé, entraînant un gaspillage de temps de traitement pour supprimer ces inefficacités.

De plus, l'effet boîte noire est retrouvé lorsque des modèles analytiques ou prédictifs deviennent « opaques » c'est-à-dire que leur logique n'est ni transparente ni compréhensible pour les équipes. Or, le Lean (et le réglementaire) exige une compréhension des causes et effets des systèmes et données générées. Autrement, l'expertise terrain sur laquelle le Lean se repose peut rapidement être noyée par une confiance aveugle dans des tableaux d'indicateurs non compréhensibles.

Ensuite, un Lean 4.0 imposé sans formation ni appropriation des équipes, conduit inévitablement au rejet de celui-ci ou à une passivité devant ces outils. Le numérique se doit d'être placé en prolongement de l'humain pour être adopté selon les principes Lean de centrage de l'humain au cœur des process.

Enfin, une addition non maîtrisée de technologies diverses peut rompre avec l'objectif de simplicité, « d'épuration » du Lean. Chaque addition d'outil doit être raisonnée et apporter une réponse juste à un besoin. Il ne s'agit pas de « tout » voir, mais voir ce qu'il faut.

Les conditions de réussite

Afin de réussir l'intégration de ces technologies, il faut donc en premier lieu appliquer le Lean, puis digitaliser. C'est-à-dire en premier lieu supprimer les gaspillages, standardiser les méthodes et stabiliser les processus avant d'y implémenter des outils numériques.(192)

De plus, les équipes doivent être impliquées dès le départ et participer aux choix et paramétrage des solutions afin que celles-ci soient adaptées à la réalité terrain et deviennent pérennes.

D'un point de vue réglementaire et pour la durabilité des systèmes, leur lisibilité doit être assurée, les méthodes de calcul et de traitement des algorithmes doivent être transparents et compréhensibles et permettre un accès aux données brutes.

Ensuite, chaque addition doit voir son impact évalué sur les process et viser une simplification de ceux-ci également, dans l'optique de réduire la variabilité, d'accélérer la prise de décision et de faciliter la résolution des problèmes.

IV.2.4 Les apports dans l'industrie pharmaceutique

L'examen de 57 cas documentés et intégrés dans une étude de 2024 démontre que la synergie entre Lean Management et technologies de l'Industrie 4.0 peut produire des gains significatifs à la fois sur la performance opérationnelle, la qualité et la conformité réglementaire. Les chantiers étudiés au travers de cette étude couvrent un ensemble de process, de la fabrication au conditionnement des produits en passant par le contrôle qualité et la logistique interne.(193)

Sur le plan des technologies, ces chantiers ont utilisé des capteurs IoT dans le cadre de suivi en temps réel des paramètres critiques, des systèmes MES pour assurer la traçabilité et le recueil des données, des outils d'analyse avancée visant une détection d'anomalies, ainsi que des systèmes d'automatisation robotisée.

Ces technologies viennent compléter les méthodes Lean classiques comme le SMED, le 5S, la VSM, le Kaizen, le Kanban ou la TPM, en apportant une mesure de performance et une visualisation de celle-ci optimisée et ainsi une capacité de réaction plus rapide.

Les bénéfices observés ont été tangibles et significatifs avec une récurrence d'augmentation de l'OEE une réduction des temps de changement de format ainsi qu'une plus grande agilité devant les variations de la demande et une diminution des non-conformités associée à une amélioration de la traçabilité et de ce fait une diminution d'écarts détectés en cours d'audits.

Au-delà de ces résultats chiffrés, les participants ont souligné un impact organisationnel certain, l'accès immédiat aux données combinées aux outils collaboratifs ayant permis aux équipes de visualiser en temps réel les écarts et leurs progrès favorisant la transparence et renforçant les prises de décisions collectives, alimentant la culture Kaizen, favorisant l'alignement entre terrain et management.

Ainsi, cette synergie menant au Lean 4.0 présente des résultats tangibles ouvrant la porte à une approche plus proactive et prédictive des opérations industrielles.

IV.3 Les usines du futur, vers un auto-ajustement

IV.3.1 Le concept d'auto-ajustement

Au sein de l'industrie 4.0 et en extension donc au sein de la Pharma 4.0, l'auto-ajustement désigne la capacité d'un système à modifier de manière autonome ses paramètres de fonctionnement en réponse à des variations de données générées en interne par traitement ou collectées. Ce, afin de maintenir un niveau optimal de performance, de qualité ou de conformité.(194,195)

Cette capacité repose sur l'utilisation conjointe de capteurs intelligents, de traitement avancé des données, d'intelligence artificielle et de systèmes d'automatisation adaptative.

Différent d'une simple régulation d'équipement en fonction de seuils prédéfinis, cet auto-ajustement permet de poser une logique proactive et prédictive, permettant d'agir sur des dérives potentielles, et d'ajuster ses réponses avant qu'une anomalie n'apparaisse.

Le terme d'usine intelligente, du futur est apparu pour la première fois lors de l'atelier de la national science foundation on cyberinfrastructure en 2006 et a par la suite été porté par la vision allemandes des smart factories.(194)

L'auto-ajustement de ces usines intelligentes devient un levier stratégique permettant une réactivité accrue basée sur des signaux faibles (variation de matière première, vibration instrumentale, variabilité de la demande...) ainsi qu'une flexibilité accrue et une efficacité améliorée optimisant l'usage des ressources, réduisant les gaspillages et maximisant la disponibilité des équipements.

Celui-ci se ramène donc une nouvelle dimension pratique aux technologies de la Pharma 4.0 tout en s'inscrivant comme une approche complémentaire au Lean. En effet, là où le Lean et le Lean 4.0 apportait des flux visibles et maîtrisables des process et organisations, l'auto-ajustement apporte une dimension autonome et auto-optimisante des process, transformant ceux-ci.

IV.3.2 Les piliers technologiques de l'auto-ajustement

Cet auto-ajustement des usines du futur repose sur la synergie de technologies déjà explorées dans le cadre de l'Industrie 4.0, mais qui prend ici une dimension centrée autour de la décision autonome.(195)

Capteurs intelligents IoT/IIoT

Au centre de cette architecture se retrouvent les capteurs intelligents collectant en continu des données de production, de qualité et d'environnement et les transmettant via des réseaux IIoT. Dans ce cadre, l'exploitation de ces données dépassera leur visualisation et leur mise en forme en indicateurs, ici celles-ci permettront l'identification précoce des écarts et le déclenchement d'actions correctives automatisées.

Les Systèmes Cyber-Physiques et jumeaux numériques

Les CPS permettent d'assurer une interface dynamique entre monde physique et numérique. Lorsqu'ils sont couplés avec les jumeaux numériques, ceux-ci permettent de simuler en temps réel les impacts de toute variation de paramètre sur l'ensemble du process simulé. Cette capacité de simulation instantanée dans le monde numérique va représenter un axe central pour orienter les décisions concernant les ajustements de paramètres à opérer en permettant la sélection d'une configuration optimale en fonction des données reçues du monde physique.

Intelligence artificielle et analyses prédictives

L'IA et l'analyse prédictive vont permettre de traduire ces flux massifs de données en informations exploitables. À l'aide de l'analyse prédictive, l'IA va pouvoir identifier les tendances d'un process et ainsi d'anticiper toute dérive. Ici, sur la logique d'auto-ajustement, l'IA ne va pas simplement recommander des actions mais partager des données de sorties afin de paramétrer directement les équipements (dans un cadre validé et sécurisé) afin de ramener le process dans une plage jugée optimale.

Automatisation adaptative

Enfin, l'auto-ajustement va s'appuyer sur des moyens de production capables d'intégrer ces données de sorties et de mettre en œuvre les instructions reçues. Des robots collaboratifs (ou cobots), des lignes modulaires ou encore des équipements reconfigurables vont permettre d'apporter la flexibilité nécessaire à des changements plus significatifs, de l'ordre de changement de cadence ou encore de format, ce, en minimisant les interruptions de flux.

En combinant ces différents points, l'usine ne réagit plus, mais se transforme en système autonome, observant, comprenant, projetant et agissant sans intervention extérieure ni délai. Ces technologies en réalisant des boucles de rétroaction associant surveillance en temps réel, simulation prédictive et action immédiate permettent alors à l'usine de corriger ainsi que d'apprendre et de s'optimiser en continu. Renforçant à chaque cycle d'entrée-sortie sa robustesse, sa précision et son agilité opérationnelle.

IV.3.3 L'usine apprenante : de l'auto-ajustement à l'amélioration continue autonome

L'auto-ajustement des usines apprenantes n'est pas une fin en soi, il va représenter un socle de développement pour ces usines du futur. En effet ici, chaque action corrective ou préventive initiée par ce système va enrichir les bases de données et donc de connaissances de celui-ci, permettant une amélioration des algorithmes et un affinage de leurs prévisions, diminuant ainsi dans le temps les écarts entre prédictions et résultats terrains. Ici, on pourrait voir ce concept comme une méthode d'amélioration continue prolongeant le Lean en transposant l'amélioration sur le plan numérique où ces améliorations ne dépendent plus seulement de l'expertise humaine mais également d'un apprentissage machine intégré et validé.

Dans cette lignée, une étude publiée en 2025 illustre le potentiel de la reconfiguration dynamique de lignes de production(196). Au sein de ce projet, leur système se composait de plusieurs couches avec un jumeau numérique surveillant en continu les opérations physiques et détectant toute perturbation (variation de cadence, panne partielle...), associé à un modèle ontologique (c'est-à-dire un modèle de données contenant concepts et relations afin de modéliser un ensemble) des capacités permettant de cartographier les ressources disponibles à chaque instant, ainsi que d'un optimiseur de configuration et une unité de simulation ultra-rapide (environ 400 fois plus que le réel) permettant de simuler des stratégies en continu ligne tournante.

Lors des instances où les scénarios ont été perturbés, ce système a permis de restaurer la cadence de production en moins d'une seconde, évitant ainsi des pertes estimées à 26 à 63% en absence de réajustement.(196)

Ce cas illustre les prémices de ces usines apprenantes associant auto-ajustement immédiat, résilience opérationnelle et apprentissage incrémental où chaque réarrangement enrichit le modèle de décision. Dans l'exemple étudié, cette logique reste toutefois incomplète par rapport à ce que pourrait y apporter une association avec l'IA et l'apprentissage automatique, ici, l'apprentissage prend plutôt la forme d'un enregistrement de blocs de configurations préférentielles, sans véritables processus d'apprentissage automatique.

IV.3.4 Enjeux et limites de l'auto-ajustement

Enjeux Globaux

Ces systèmes d'auto-ajustement renforcent donc la réactivité, la flexibilité et l'optimisation continue de la production. Ce, tout en garantissant une traçabilité conforme aux standards GxP grâce à l'intégration de capteurs intelligents, de la simulation et de l'automatisation adaptative.

Toutefois, leur mise en œuvre s'accompagne de limites et de défis significatifs.

Intégrer des capteurs, des systèmes CPS, des IA ou encore des jumeaux numériques dans une architecture cohérente avec des équipements anciens apporte une complexité technologique et nécessite des investissements coûteux et une expertise de niche.

De plus, la validation réglementaire peut se révéler challengeante devant la complexité de ces systèmes et de leur interopérabilité.

Ensuite, ces systèmes sont, par nature, dépendant directement de la qualité des données. De ce fait, un mauvais calibrage ou alors une donnée erronée peut entraîner un ajustement inapproprié impactant directement la conformité des produits. Dans le prolongement de ceci, il est important de relever le risque de « collapse » des architectures IA si ces systèmes ne sont pas gouvernés de manière appropriée. Ce risque est présent pour chaque système intelligent intégrant l'apprentissage automatique. En effet, l'accumulation d'erreurs de mesure ou de biais de données peut engendrer un entraînement dégradé, conduisant à des décisions erronées amplifiées au fil du temps par feedback négatif, aux effets potentiellement critiques sur la production et la qualité.

Les limites technologies liées au traitement de données se doivent d'être dépassées afin de permettre l'émergence durable de ces usines du futur sans que des problématiques de congestions de réseau, de latence ou de compromis quant à la précision des analyses ne se posent.

Additionnement, comme nous avons pu l'aborder plus tôt, cette interconnexion des systèmes engendre un élargissement des potentielles surfaces d'attaques numériques, augmentant la cyber-vulnérabilité de ces architectures et rendant les mesures de cybersécurité critiques.

D'autre part, les usines intelligentes en amenant l'amélioration autonome des process de façon autonome risque de mettre à mal le rôle de l'humain au sein de ceux-ci, s'opposant aux principes fondamentaux du Lean. Ce point, et l'adoption de ces systèmes dès leur implémentation est donc critique afin de ne pas créer de perte de sens pour l'humain au sein de l'industrie.

Un point peu abordé ici ne doit pas être mis de côté (et sera par ailleurs un point phare de l'Industrie 5.0), celui de l'impact environnemental. En effet, ces diverses technologies et leur interconnexion malgré des gains tangibles quant à la réduction des gaspillages, requièrent une consommation énergétique importante liée à la collecte, au traitement et au stockage massif de toutes ces données.

Ces diverses limites rappellent que, si l'auto-ajustement et les usines du futur marquent une transformation majeure du visage des industries, leurs mises en place doit et devra s'inscrire au sein d'une démarche prenant en compte la soutenabilité technologique, la protection des données, la responsabilité réglementaire, écologique et humaine. Ainsi que l'équilibre entre gains de performance et impact sociétal.(194)

Enjeux Réglementaires

Si l'auto-ajustement ouvre la voie à des usines apprenantes capables de réagir et d'optimiser en continu leurs performances, leur déploiement en environnement pharmaceutique ne peut s'envisager sans que leur conformité aux exigences GxP ne soit assurée.

En effet, la validation des systèmes automatisés doit s'inscrire dans le cadre fixé par le GAMP5(126), ainsi que par les Annexes 11 et 15 des BPF (197)encadrant respectivement l'utilisation des systèmes informatisés et la validation des procédés. De la même façon, les attentes de la FDA concernant la conformité des systèmes informatisés telles qu'écrites dans le 21 CFR Part 11, requièrent de garantir la traçabilité et l'intégrité de toute donnée générée au cours d'un process, comprenant donc les données générées et utilisées dans le cadre d'un processus auto-ajustable.

La gouvernance des données reste un point central, conformément aux principes ALCOA+, chaque modification de paramètre, ici possiblement générée de manière autonome, doit être attribuable, horodatée, lisible et justifiée ainsi qu'enregistrée dans un audit trail pouvant démontrer à postériori la conformité de celles-ci et la maîtrise du procédé.

Au-delà même de cette validation initiale complexe, ces usines intelligentes posent la question de la validation continue. Devant un système intégrant intelligence artificielle et mécanismes d'apprentissage, les méthodes traditionnelles de validation ne peuvent pas être appliquées. En effet, toute modification, évolution significative, de l'algorithme va pouvoir modifier ses prises de décision, imposant donc une requalification régulière afin de permettre de garantir la performance et la maîtrise du système et que celui-ci ne dévie pas des standards GxP. C'est cette contrainte qui semble se poser comme le frein principal d'une usine entièrement auto-apprenante, soulignant la nécessité de faire évoluer le cadre réglementaire vers des modèles de validation continue adaptées à ces technologies.

À noter également que la responsabilité et l'imputabilité restent des principes de base de la qualité, ici, l'autonomie des systèmes n'exclue pas le rôle de l'humain. En effet, la personne qualifiée et les responsables qualité restent en charge de la maîtrise de la qualité et doivent ainsi conserver une visibilité suffisante sur ces procédés afin de pouvoir assurer que ceux-ci respectent les référentiels GxP.(197)

De ce fait, bien que constituant une promesse d'innovation, l'usine entièrement auto-apprenante devra avant de voir véritablement le jour en industrie pharmaceutique assurer sa conformité aux exigences GxP, afin que puissent coexister à la fois performance technologique, maîtrise du risque et protection des patients.

IV.3.5 Perspectives, vers une autonomie complète des systèmes de production

Les avancées récentes traduites au travers de projets pilotes et d'initiatives industrielles nous permettent d'entrevoir une nouvelle génération d'usines intelligentes capable de pousser les limites actuelles vers une autonomie quasi-complète, ce, tout en respectant les exigences de performance, de qualité et de conformité propres à des secteurs à hautes contraintes.

Les différents groupes de travail et pilotes de la Pharma 4.0 « Plug & Produce » (P&P) ébauchent une nouvelle trajectoire, celle des architectures IT/OT modulaires, d'interopérabilité facilitée à l'aide du P&P testé en conditions réelles. Ces travaux démontrent les possibilités en matière d'accélération d'intégration d'équipements et de modules logiciels hétérogènes, répondant à une des limites majeures à laquelle se heurte le concept d'usine intelligente et d'autonomie opérationnelle.(198)

Plus spécifiquement, l'utilisation des jumeaux numérique évolue, dépassant le simple miroir de procédé pour atteindre des systèmes de boucles fermées d'optimisation des décisions. Améliorant la qualité des décisions et réduisant les temps de reconfiguration.(166)

Du côté du secteur pharmaceutique, les publications académiques et industrielles se multiplient quant aux démarches de quality by design et de production continue supportée par les applications des technologies de la pharma 4.0 permettant une fiabilisation des décisions sur ligne et de la qualité des données.(199,200)

D'un point de vue plus général, les dernières données de 2025 révèlent une progression accélérée du smart manufacturing mais soulignent également les difficultés de transformation totale des usines, mettant en avant qu'avant une adoption générale, il est plus probable de voir émerger des systèmes hybrides en premier lieu combinant autonomie opérationnelle et validation humaine.(201)

Au travers de ces différents points, publications et pilotes, nous pouvons avancer que la prochaine étape crédible pour ces usines intelligentes se trouvera d'abord dans une autonomie graduelle basée sur des lignes plug and play interopérable, des jumeaux numériques proactif, et des décisions chapotées en partie par l'humain. Avant que ce principe d'autonomie ne soit étendu au fur et à mesure de l'enrichissement de la maîtrise des preuves réglementaire, de la cybersécurité et de la gouvernance des données associées à ces systèmes.

En somme, l'adoption progressive du Lean 4.0 et des usines intelligentes marque une étape charnière de l'évolution de l'industrie pharmaceutique, où l'amélioration continue se prolonge par l'auto-ajustement et les systèmes connectés. En parallèle, au-delà de cette évolution technologique, se dessinent déjà les contours d'une prochaine révolution, la Pharma 5.0, plaçant l'humain, la personnalisation des soins et la durabilité au centre des priorités industrielles, ce, tout en appelant à une adaptation de la réglementation.(202)

Conclusion générale

La convergence entre Lean 4.0, Pharma 4.0 et usines du futur marque une étape charnière de l'évolution de l'industrie pharmaceutique. Comme les précédentes révolutions industrielles, cette transformation ne s'effectuera pas en quelques jours.

Les spécificités du secteur entre fortes régulations, exigences et complexité de validation, contraintes de qualité et de traçabilité, ralentissent naturellement l'intégration à grande échelle de ces technologies numériques et ces approches organisationnelles. C'est donc par une mutation progressive des industries et des réglementations que cette révolution gagne les différentes usines, chemin jalonné d'expérimentations pilotes, de déploiements partiels, d'essais et d'erreurs ainsi que de phases de validations minutieuses.

Toutefois, cette lenteur spécifique au secteur pharmaceutique ne doit pas et ne peut pas masquer l'étendue des changements à venir. La rigueur méthodologique du Lean Management associée aux nouvelles technologies de la Pharma 4.0, à leurs capacités d'analyse, de simulation et d'anticipation permet de mettre à disposition un nouveau levier pour l'évolution de l'industrie pharmaceutique en permettant optimisation de procédés, réduction des délais, accroissement de flexibilité et renfort de qualité des produits.

L'usine du futur, quant à elle, synthétise ces approches en un modèle de production intelligent, agile et durable. Capable de réagir immédiatement à toute variabilité.

Les bénéfices attendus dépassent le cadre de la performance industrielle, en ouvrant la voie à des environnements de travail plus ergonomiques, où les opérateurs sont équipés d'outils immersifs et d'aides à la décision, réduisant leur charge mentale et renforçant leur rôle. L'impact environnemental des sites de production peut également être réduit à l'aide d'une gestion précise des ressources et à la diminution des pertes et des gaspillages.

Toutefois, de nombreux défis persistent. La maîtrise des flux massifs de données, la cybersécurité des systèmes interconnectés, la validation réglementaire de modèles numériques complexes ainsi que l'interopérabilité entre équipements hétérogènes sont autant de conditions à remplir afin que ces outils puissent être appliqués. La formation et l'accompagnement des équipes est également centrale, une usine intelligente ou une usine appliquant le Lean, ne peut fonctionner qu'avec des collaborateurs formés, impliqués et acteurs de leur process et de cette transformation.

À plus long terme, l'évolution suivante pourrait se placer en continuité directe d'une convergence du Lean organisationnel et de la Pharma 4.0, certains chercheurs industriels et certains acteurs réglementaires appellent déjà ce prochain changement de paradigme la Pharma 5.0. Concept plaçant l'humain au centre, en conjuguant les avancées technologiques à une approche plus éthique, inclusive et pérenne de la

production pharmaceutique. Ce, au travers d'une personnalisation accrue des traitements, de l'intégration de nouvelles considérations sociétales et environnementales dans les décisions des industriels, autant de perspectives qui pourraient placer l'industrie comme acteur non pas seulement de la santé publique mais du bien-être global.

Ainsi, la convergence entre le Lean 4.0, la Pharma 4.0 et les usines du futur ne se limite pas à une addition d'outils et de méthodes, mais invite à une redéfinition de la manière de concevoir, de produire et de livrer les médicaments aux patients. C'est l'alliance entre excellence opérationnelle, innovation technologique et responsabilité sociétale qui forme une dynamique qui déterminera demain la place et le rôle de l'industrie pharmaceutique dans le monde.

Bibliographie :

1. European Investment Bank [Internet]. [cité 5 août 2025]. Innovation « deep tech » dans le domaine des technologies intelligentes et connectées. Disponible sur: <https://www.eib.org/deep-tech-innovation-in-smart-connected-technologies>
2. (PDF) The Toyota Way in Services: The Case of Lean Product Development. ResearchGate [Internet]. 9 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/200552295_The_Toyota_Way_in_Services_The_Case_of_Lean_Product_Development
3. Gill PS. Application of Value Stream Mapping to Eliminate Waste in an Emergency Room. 2012;
4. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Figure 1. Template Current-State Value Stream Map for Gear Production. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Template-Current-State-Value-Stream-Map-for-Gear-Production_fig1_284890681
5. State of IoT 2024: Number of connected IoT devices growing 13% to 18.8 billion globally [Internet]. IoT Analytics. 2024 [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: <https://iot-analytics.com/number-connected-iot-devices/>
6. ResearchGate [Internet]. [cité 24 août 2025]. Figure 1. IoT, CPS, IIoT, and Industry 4.0 in Venn diagram [9] As shown... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/IoT-CPS-IIoT-and-Industry-40-in-Venn-diagram-9-As-shown-in-Figure1-Sisinni-et-al_fig1_339109804
7. ResearchGate [Internet]. [cité 24 août 2025]. Figura 1: 5C arquitetura para implementação de um CPS. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-5C-arquitetura-para-implementacao-de-um-CPS_fig1_323891942
8. AltexSoft [Internet]. [cité 24 août 2025]. Digital Twins: Components, Use Cases, and Implementations Ti. Disponible sur: <https://www.altexsoft.com/blog/digital-twins/>
9. Arsandis_VuforiaStudio_EN_.pdf [Internet]. [cité 24 août 2025]. Disponible sur: https://www.arsandis.com/wp-content/uploads/2021/07/Arsandis_VuforiaStudio_EN_.pdf
10. Ford J, Goldstein T, Trahan S, Neuwirth A, Tatoris K, Decker S. A 3D-printed nasopharyngeal swab for COVID-19 diagnostic testing. 3D Print Med. 15 août 2020;6(1):21.
11. Hellman S, Frisch P, Platzman A, Booth P. 3D Printing in a hospital: Centralized clinical implementation and applications for comprehensive care. Digit Health. 20 déc 2023;9:20552076231221899.
12. Volkow ND, Blanco C. The Changing Opioid Crisis: development, challenges and opportunities. Mol Psychiatry. janv 2021;26(1):218-33.
13. Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. Am J Public Health. févr 2009;99(2):221-7.
14. ResearchGate [Internet]. [cité 8 juill 2025]. (PDF) The Sackler Saga: Legal, Ethical, and Social Implications of Purdue Pharma's Role in the Opioid Crisis. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/383490848_The_Sackler_Saga_Legal_Ethical_and_Social_Implications_of_Purdue_Pharmas_Role_in_the_Opioid_Crisis

15. Alomar M, Palaian S, Al-tabakha MM. Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and policy implications. *F1000Research*. 16 déc 2019;8:2109.
16. Enquête sur le Mediator (2011) | Igas [Internet]. 2011 [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://igas.gouv.fr/Enquete-sur-le-Mediator-2011>
17. Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. *JAMA Netw Open*. 28 juin 2024;7(6):e2415445.
18. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B*. juill 2022;12(7):3049-62.
19. ResearchGate [Internet]. [cité 7 juill 2025]. (PDF) Nokia: An Historical Case Study. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/311493358_Nokia_An_Historical_Case_Study
20. (PDF) From Rise to Fall: A Study of Nokia's Strategic Partnerships and Market Positioning. ResearchGate [Internet]. [cité 7 juill 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/376132036_From_Rise_to_Fall_A_Study_of_Nokia's_Strategic_Partnerships_and_Market_Positioning
21. Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2020 [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/inspection-visuelle-constats-anism/>
22. Abuse NI on D. Drug Overdose Deaths: Facts and Figures | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. 2024 [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
23. Sénat [Internet]. 2023 [cité 8 juill 2025]. La réforme du système du médicament, enfin (Rapport). Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-1.html>
24. ANSM [Internet]. [cité 8 juill 2025]. Actualité - Procès du Mediator. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/proces-du-mediator>
25. Affaire Médiateur : condamnation des laboratoires Servier [Internet]. 2023 [cité 8 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/20231220cp-mediator>
26. ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. (PDF) The First Industrial Revolution: Creation of a New Global Human Era. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/336675822_The_First_Industrial_Revolution_Creation_of_a_New_Global_Human_Era
27. Numerous are the versions of the appearance of the silk.
28. La révolution industrielle [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/facileco/culture-economique/120-000-ans-dhistoire/la-revolution-industrielle>
29. Mioche P, Godelier E. L'acier et la sidérurgie française, vus par l'histoire économique. *Matér Tech*. 2023;111(3):306.

30. Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *Int J Pharm.* 1 juin 2021;602:120554.
31. ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. (PDF) The Second Industrial Revolution has Brought Modern Social and Economic Developments. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/338670501_The_Second_Industrial_Revolution_has_Brought_Modern_Social_and_Economic_Developments
32. Uddin N, Hossain F. Evolution of Modern Management through Taylorism: An Adjustment of Scientific Management Comprising Behavioral Science. *Procedia Comput Sci.* 1 janv 2015;62:578-84.
33. Eli S, Hausman JK, Rhode PW. The Model T. *J Econ Hist.* mars 2025;85(1):110-51.
34. Galambos L. Introduction. In: Gambardella A, Dosi G, Galambos L, Orsanigo L, éditeurs. *The Third Industrial Revolution in Global Business* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2013 [cité 9 juill 2025]. p. 1-9. (Comparative Perspectives in Business History). Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/third-industrial-revolution-in-global-business/introduction/9AAFA1A38C88595CC4429EE437780D19>
35. (PDF) Third Industrial Revolution Brings Global Development [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/356831155_Third_Industrial_Revolution_Brings_Global_Development
36. ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. (PDF) Transformations Created by the Third Industrial Revolution on Vocational Technical Education Systems. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/366740422_Transformations_Created_by_the_Third_Industrial_Revolution_on_Vocational_Technical_Education_Systems
37. Hockstein NG, Gourin CG, Faust RA, Terris DJ. A history of robots: from science fiction to surgical robotics. *J Robot Surg.* 2007;1(2):113-8.
38. Dorn D. La montée en puissance des machines : comment l'ordinateur a changé le travail. *Rev Fr Aff Soc.* 15 juin 2016;(1):35-63.
39. Tasca LC, Freitas EP de, Wagner FR. Enhanced architecture for programmable logic controllers targeting performance improvements. *Microprocess Microsyst.* 1 sept 2018;61:306-15.
40. ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. (PDF) A Literature Review on the Evolution of Lean Manufacturing. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/347517971_A_Literature_Review_on_the_Evolution_of_Lean_Manufacturing
41. Arden NS, Fisher AC, Tyner K, Yu LX, Lee SL, Kopcha M. Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *Int J Pharm.* 1 juin 2021;602:120554.
42. Lebranchu Y. Histoire des anticorps thérapeutiques. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 nov 2018;202(8):1909-15.

43. Gupta V, Sengupta M, Prakash J, Tripathy BC. An Introduction to Biotechnology. Basic Appl Asp Biotechnol. 23 oct 2016;1-21.
44. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/history>
45. Arrêté du 10 mai 1995 relatif aux bonnes pratiques de fabrication.
46. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) L'industrie 4.0, une nouvelle façon de concevoir et de produire (Diplomatie, N°70). Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/364589044_L'industrie_40_une_nouvelle_facon_de_concevoir_et_de_produire_Diplomatie_N70
47. World Economic Forum [Internet]. [cité 5 août 2025]. The Fourth Industrial Revolution, by Klaus Schwab. Disponible sur: <https://www.weforum.org/about/the-fourth-industrial-revolution-by-klaus-schwab/>
48. (PDF) Fordism and Post-Fordism: a Critical Reformulation. In: ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/312017322_Fordism_and_Post-Fordism_a_Critical_Reformulation
49. ResearchGate [Internet]. [cité 9 juill 2025]. (PDF) Fordism and Taylorism are responsible for the early success and recent decline of the U.S. motor vehicle industry. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/254442015_Fordism_and_Taylorism_are_responsible_for_the_early_success_and_recent_decline_of_the_US_motor_vehicle_industry
50. Ford's flexible future [flexible manufacturing]. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/3348530_Ford's_flexible_future_flexible_manufacturing
51. (PDF) Information and Competitive Advantage: The Rise of General Motors¹. ResearchGate [Internet]. 7 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/24100945_Information_and_Competitive_Advantage_The_Rise_of_General_Motors1
52. Dekier Ł. The Origins and Evolution of Lean Management System. J Int Stud. 20 mai 2012;5(1):46-51.
53. Kōsai Y, Goble A. The postwar Japanese economy, 1945–1973. In: Duus P, éditeur. The Cambridge History of Japan: Volume 6: The Twentieth Century [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1989 [cité 9 juill 2025]. p. 494-538. (The Cambridge History of Japan; vol. 6). Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/cambridge-history-of-japan/postwar-japanese-economy-19451973/E14CC47851CDC3148B946A9027E6DA7F>
54. Reidel E. The machine that changed the world. [cité 9 juill 2025]; Disponible sur: https://www.academia.edu/35690909/The_machine_that_changed_the_world
55. Pascale RT. Managing on the Edge: How the Smartest Companies Use Conflict to Stay Ahead. Simon and Schuster; 1990. 350 p.

56. John Dower. Embracing Defeat: Japan in the Wake of World War II [Internet]. Tandem Library; 2001 [cité 9 juill 2025]. 694 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/embracingdefeatj0000john>
57. Reidel E. The machine that changed the world. 17 janv 2018 [cité 7 août 2025]; Disponible sur: https://www.academia.edu/35690909/The_machine_that_changed_the_world
58. Il était une fois... [Internet]. [cité 9 juill 2025]. Il était une fois... Disponible sur: <https://media.toyota.fr/coming-soon-fr/>
59. Parkes A. Lean Management Genesis. Management. 29 janv 2016;19(2):106-21.
60. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) A Brief Overview on Toyota Production System (TPS). Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/360234688_A_Brief_Overview_on_Toyota_Production_System_TPS
61. Les gaspillages [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/57-les-gaspillages>
62. Arunagiri P, Gnanavelbabu A. Identification of Major Lean Production Waste in Automobile Industries using Weighted Average Method. Procedia Eng. 1 janv 2014;97:2167-75.
63. Teich ST, Faddoul FF. Lean Management—The Journey from Toyota to Healthcare. Rambam Maimonides Med J. 30 avr 2013;4(2):e0007.
64. ANSM [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>
65. ANSM [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Actualité - L'ANSM prononce 8 millions d'euros de sanctions financières à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques qui n'ont pas respecté leurs 4 mois de stock de sécurité. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-prononce-8-millions-deuros-de-sanctions-financieres-a-lencontre-des-laboratoires-pharmaceutiques-qui-nont-pas-respecte-leurs-4-mois-de-stock-de-securite>
66. mds3-ch23-inventorymgmt-mar2012.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://msh.org/wp-content/uploads/2013/04/mds3-ch23-inventorymgmt-mar2012.pdf>
67. What is Cost of Quality (COQ)? | ASQ [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: https://asq.org/quality-resources/cost-of-quality?srsltid=AfmBOoq_ig3z-du20Grz40mvw-sJkscbGy_FHkbAAUnHpDVyO32y4FFf
68. The Lean Way [Internet]. [cité 11 juill 2025]. The 8 Wastes of Lean. Disponible sur: <https://theleanway.net/The-8-Wastes-of-Lean>
69. Simonsen EM, Herrera RF, Atencio E. Benefits and Difficulties of the Implementation of Lean Construction in the Public Sector: A Systematic Review. Sustainability. janv 2023;15(7):6161.

70. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) Waste Measurement Techniques For Lean Companies. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/343083406_Waste_Measurement_Techniques_For_Lean_Companies
71. ResearchGate [Internet]. [cité 11 juill 2025]. (PDF) Design of Toyota Production System Based on Heijunka Principles to Increase Human Work Productivity. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/326342063_Design_of_Toyota_Production_System_Based_on_Heijunka_Principles_to_Increase_Human_Work_Productivity
72. Hosen MdI, Tushar SR, Alam MdFB, Syduzzaman Md. Strategies for economic sustainability: An empirical study on Muri, Mura, and Muda in the readymade garment sector. *Green Technol Sustain*. 1 janv 2025;3(1):100115.
73. Moorkoth S, Nayak R, B N S, Kunkalienkar S. Cognitive Factors Leading to Human Error: A Major Contributing Factor for Quality Deviations in Pharmaceutical Industry. *Int J Pharm Qual Assur*. 25 juin 2024;15(02):1056-64.
74. (PDF) Increasing Work Efficiency in a Manufacturing Setting Using Gemba Walk. ResearchGate [Internet]. [cité 7 août 2025]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/357169558_Increasing_Work_Efficiency_in_a_Manufacturing_Setting_Using_Gemba_Walk
75. (PDF) A3 thinking approach to support knowledge-driven design. ResearchGate [Internet]. 5 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/257337749_A3_thinking_approach_to_support_knowledge-driven_design
76. Lanore P. 4. Méthode Kaizen. *Dév Pers*. 2023;141-52.
77. (PDF) Kaizen as a global business philosophy for continuous improvement of business performance. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/334314269_Kaizen_as_a_global_business_philosophy_for_continuous_improvement_of_business_performance
78. 3.pdf [Internet]. [cité 9 août 2025]. Disponible sur: <https://brharnetc.edu.in/br/wp-content/uploads/2018/11/3.pdf>
79. Wang L run, Wang Y, Lou Y, Li Y, Zhang X guo. The role of quality control circles in sustained improvement of medical quality. *SpringerPlus*. 2 avr 2013;2:141.
80. tpadmin. Toyota Helps to Speed Post-Katrina Homebuilding, Reports Major New Orleans Nonprofit [Internet]. Toyota USA Newsroom. 2011 [cité 9 août 2025]. Disponible sur:
<https://pressroom.toyota.com/toyota-helps-speed-post-katrina-homebuilding-reports-nonprofit/>
81. (PDF) Plan do check action (PDCA) method: literature review and research issues. ResearchGate [Internet]. 10 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/343384691_Plan_do_check_action_PDCA_method_literature_review_and_research_issues
82. (PDF) A Systematic Literature Review on Lean Office [Internet]. [cité 7 août 2025]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/332225608_A_Systematic_Literature_Review_on_Lean_Office

83. Lean Government: Region 10 Correspondence Management System (CMS) Process Lean Event Case Study.
84. Lean Government: Region 10 New Personnel Workstation Setup Process Lean Event Case Study (EPA-100-F-12-001) [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://19january2017snapshot.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/r10-casestudy.pdf>
85. Working Smart for Environmental Protection: Improving State Agency Processes with Lean and Six Sigma.
86. Karch S, Lüder A, Listl C, Nowacki NS, Hassan K, Werner R, et al. Lean Engineering – Identifying waste in engineering chains. *Procedia CIRP*. 1 janv 2023;120:463-8.
87. How Novartis Developed An Agile Approach To Rapid Study Startup [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.clinicalleader.com/doc/how-novartis-developed-an-agile-approach-to-rapid-study-startup-0001>
88. (PDF) Lean R&D: An Agile Research and Development Approach for Digital Transformation. In: ResearchGate [Internet]. 2025 [cité 10 août 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/344713734_Lean_RD_An_Agile_Research_and_Development_Approach_for_Digital_Transformation
89. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Sari N, Harrison L, Jeffery C, et al. Lean management in health care: definition, concepts, methodology and effects reported (systematic review protocol). *Syst Rev*. 19 sept 2014;3:103.
90. IHIWhitePaper_Le-Lean-Management_Francais.pdf [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: https://www.ihl.org/sites/default/files/IHIWhitePaper_Le-Lean-Management_Francais.pdf
91. Actualités de l'Urgence - APM / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: https://www.sfmur.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/le-lean-design-utilise-pour-un-projet-de-construction-aux-hcl-une-demarche-participative-et-probablement-plus-economique/new_id/61646
92. Haefner B, Kraemer A, Stauss T, Lanza G. Quality Value Stream Mapping. *Procedia CIRP*. 1 janv 2014;17:254-9.
93. Mike Rother - Learning to See Version 1.2 (kanban)_value stream lean.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: https://eclass.duth.gr/modules/document/file.php/TME159/Mike%20Rother%20-%20Learning%20to%20See%20Version%201.2%20%28kanban%29_value%20stream%20lean.pdf
94. McManus HL. Product Development Value Stream Mapping (PDVSM) Manual.
95. Tyagi S, Choudhary A, Cai X, Yang K. Value stream mapping to reduce the lead-time of a product development process. *Int J Prod Econ*. 1 févr 2015;160:202-12.

96. Joshi MRR, Naik GR. Process Improvement by using Value Stream Mapping:- A Case Study in Small Scale Industry. *Int J Eng Res.* 2012;1(5).
97. (PDF) A Case Study on Reducing in Lead Time by Using Value Stream Mapping [Internet]. [cité 24 août 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/328926751_A_Case_Study_on_Reducing_in_Lead_Time_by_Using_Value_Stream_Mapping
98. Mehta VB, Dave PY. Impact of 5S and lean manufacturing techniques in various organisations to enhance the productivity. 2(4).
99. Simas A, Cruz-Machado V. A Standardization Methodology for Visual Management in Lean Supply Chain Environments. In: Xu J, Gen M, Hajiyev A, Cooke FL, éditeurs. *Proceedings of the Eleventh International Conference on Management Science and Engineering Management*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1147-57.
100. A critical evaluation of Shingo's « SMED » (Single Minute Exchange of Die) methodology | Request PDF [Internet]. [cité 7 août 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/233651700_A_critical_evaluation_of_Shingo's_'S_MED'_Single_Minute_Exchange_of_Die_methodology
101. Godina R, Pimentel C, Silva FJG, Matias JCO. A Structural Literature Review of the Single Minute Exchange of Die: The Latest Trends. *Procedia Manuf.* 1 janv 2018;17:783-90.
102. studylib.net [Internet]. [cité 7 août 2025]. *Toyota Production System: Just-In-Time*, 4th Edition. Disponible sur: <https://studylib.net/doc/26225194/textbook-toyota-production-system--an-integrated-approach...>
103. (PDF) A case study of Kanban implementation within the Pharmaceutical Supply Chain [Internet]. [cité 7 août 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/281835773_A_case_study_of_Kanban_implementation_within_the_Pharmaceutical_Supply_Chain
104. Trakulsunti Y, Antony J. Lean Six Sigma to reduce Medication Errors in hospitals.
105. ResearchGate [Internet]. [cité 7 août 2025]. (PDF) Lean Six Sigma to reduce Medication Errors in hospitals. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/325537553_Lean_Six_Sigma_to_reduce_Medication_Errors_in_hospitals
106. Lanza-León P, Sanchez-Ruiz L, Cantarero-Prieto D. Kanban system applications in healthcare services: A literature review. *Int J Health Plann Manage.* 2021;36(6):2062-78.
107. ResearchGate [Internet]. [cité 7 août 2025]. (PDF) THE USE OF ANDON IN HIGH RISE BUILDING. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/254978249_THE_USE_OF_ANDON_IN_HIGH_RISE_BUILDING
108. Mouhib Z, Gallab M, Merzouk S, Soulhi A, Di Nardo M. Total Productive Maintenance and Industry 4.0: A Literature-Based Path Toward a Proposed Standardized Framework. *Appl Syst Innov.* août 2025;8(4):98.

109. Shannon N, Trubetskaya A, Iqbal J, McDermott O. A total productive maintenance & reliability framework for an active pharmaceutical ingredient plant utilising design for Lean Six Sigma. *Heliyon*. 17 oct 2023;9(10):e20516.
110. How to Improve Your OEE with TPM - Maintwiz [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.maintwiz.com/how-to-improve-your-oe-ee-with-tpm/>
111. Sallam M. Enhancing Hospital Pharmacy Operations Through Lean and Six Sigma Strategies: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 29 mars 2024 [cité 10 août 2025];16(3). Disponible sur: <https://cureus.com/articles/239208-enhancing-hospital-pharmacy-operations-through-lean-and-six-sigma-strategies-a-systematic-review>
112. Lara AC, Menegon EMP, Sehnem S, Kuzma E. Relationship between Just in Time, Lean Manufacturing, and Performance Practices: a meta-analysis. *Gest Produção*. 18 mars 2022;29:e9021.
113. Mohammad A, Hamja A, Hasle P. Reduction of changeover time through SMED with RACI integration in garment factories. *Int J Lean Six Sigma*. 20 juin 2023;15(2):201-19.
114. Kędziora H, Trojanowska J. Application of single minute exchange of die tool in a food industry company to eliminate waste. *Cofaru NF, Ință M, éditeurs. MATEC Web Conf*. 2021;343:02007.
115. (PDF) A Changeover Time Reduction through an integration of lean practices: A case study from pharmaceutical sector. *ResearchGate* [Internet]. 10 août 2025 [cité 10 août 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/276321785_A_Changeover_Time_Reduction_through_an_integration_of_lean_practices_A_case_study_from_pharmaceutical_sector
116. McDermott O, Antony J, Sony M, Daly S. Barriers and Enablers for Continuous Improvement Methodologies within the Irish Pharmaceutical Industry. *Processes*. janv 2022;10(1):73.
117. Enhancing the study of Lean transformation through organizational culture analysis | Request PDF. *ResearchGate* [Internet]. [cité 10 août 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/308393113_Enhancing_the_study_of_Lean_transformation_through_organizational_culture_analysis
118. Vaidya S, Ambad P, Bhosle S. Industry 4.0 – A Glimpse. *Procedia Manuf*. 1 janv 2018;20:233-8.
119. Yang F, Gu S. Industry 4.0, a revolution that requires technology and national strategies. *Complex Intell Syst*. 1 juin 2021;7(3):1311-25.
120. Rosenbaum S. Data Governance and Stewardship: Designing Data Stewardship Entities and Advancing Data Access. *Health Serv Res*. oct 2010;45(5 Pt 2):1442-55.
121. Bernardo BMV, Mamede HS, Barroso JMP, dos Santos VMPD. Data governance & quality management—Innovation and breakthroughs across different fields. *J Innov Knowl*. 1 oct 2024;9(4):100598.

122. FDA issues Warning Letter due to severe Violations of Data Integrity - ECA Academy [Internet]. [cité 24 août 2025]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-issues-warning-letter-due-to-severe-violations-of-data-integrity>
123. Data Quality Management: Ensuring Accuracy and Reliability | Request PDF. In: ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/383941538_Data_Quality_Management_Ensuring_Accuracy_and_Reliability
124. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) Pharma 4.0 Quality Management Challenge: A Literature Review. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/370948050_Pharma_40_Quality_Management_Challenge_A_Literature_Review
125. IBM Uncovers Global Phishing Campaign Targeting the COVID-19 Vaccine Cold Chain [Internet]. 2020 [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/think/x-force/ibm-uncovers-global-phishing-covid-19-vaccine-cold-chain>
126. GAMP [Internet]. [cité 21 sept 2025]. ISPE GAMP® 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (Second Edition). Disponible sur: <https://guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781946964571>
127. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. In: GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines) [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2004 [cité 21 sept 2025]. p. 257-316. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203026656/chapters/10.3109/9780203026656-14>
128. ISO [Internet]. [cité 21 sept 2025]. ISO/IEC 27001:2022. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/27001>
129. Cybersecurity Framework. NIST [Internet]. 12 nov 2013 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: <https://www.nist.gov/cyberframework>
130. Cybersecurity Act | ANSSI [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://cyber.gouv.fr/cybersecurity-act>
131. Drakshpalli RD. AI-driven threat detection in pharmaceutical R and D: Mitigating cyber risks in drug discovery platforms. Glob J Eng Technol Adv. 2025;23(3):048-62.
132. (PDF) Cloud Computing: An Overview. ResearchGate [Internet]. 7 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/221276709_Cloud_Computing_An_Overview
133. Albini A, Rajnai Z. General Architecture of Cloud. Procedia Manuf. 1 janv 2018;22:485-90.
134. Manufacturing Operations Management (MOM) Integration [Internet]. INEA. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.inea.eu/manufacturing-operations-management-mom-integration/>

135. Horizontal Integration - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/horizontal-integration>
136. Lalay L, Juton A. Mise en œuvre d'un serveur OPC UA.
137. (PDF) Internet Of Things (IOT): Origins, Embedded Technologies, Smart Applications and its Growth in the Last Decade. ResearchGate [Internet]. 19 juin 2025 [cité 15 juill 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/381689333_Internet_Of_Things_IOT_Origins_Embedded_Technologies_Smart_Applications_and_its_Growth_in_the_Last_Decade
138. Lesch V, Züfle M, Bauer A, Iffländer L, Krupitzer C, Kounev S. A literature review of IoT and CPS—What they are, and what they are not. J Syst Softw. juin 2023;200:111631.
139. Mehta R, Sahni J, Khanna K. Internet of Things: Vision, Applications and Challenges. Procedia Comput Sci. 1 janv 2018;132:1263-9.
140. Use of Internet of Things in enterprises [Internet]. [cité 15 juill 2025]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Use_of_Internet_of_Things_in_enterprises
141. Ali O, Ishak MK, Bhatti MKL, Khan I, Kim KI. A Comprehensive Review of Internet of Things: Technology Stack, Middlewares, and Fog/Edge Computing Interface. Sensors. 27 janv 2022;22(3):995.
142. Gupta S, Modgil S, Bhushan B, Sivarajah U, Banerjee S. Design and Implementation of an IIoT Driven Information System: A Case Study. Inf Syst Front. 1 avr 2025;27(2):523-37.
143. Kim S, Park S. CPS(Cyber Physical System) based Manufacturing System Optimization. Procedia Comput Sci. 1 janv 2017;122:518-24.
144. Tyagi AK, Sreenath N. Cyber Physical Systems: Analyses, challenges and possible solutions. Internet Things Cyber-Phys Syst. 1 janv 2021;1:22-33.
145. cyber- [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/2075010/cyber>
146. (PDF) Development of Cyber-Physical System (CPS) implementation in industry 4.0. ResearchGate [Internet]. [cité 15 juill 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/341493061_Development_of_Cyber-Physical_System_CPS_implementation_in_industry_40
147. Lee J, Ardakani HD, Yang S, Bagheri B. Industrial Big Data Analytics and Cyber-physical Systems for Future Maintenance & Service Innovation. Procedia CIRP. 1 janv 2015;38:3-7.
148. Ishwarappa, Anuradha J. A Brief Introduction on Big Data 5Vs Characteristics and Hadoop Technology. Procedia Comput Sci. 1 janv 2015;48:319-24.
149. ResearchGate [Internet]. [cité 15 juill 2025]. (PDF) BIG DATA AND FIVE V'S CHARACTERISTICS. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/332230305_BIG_DATA_AND_FIVE_V'S_CHARACTERISTICS

150. Favaretto M, De Clercq E, Schneble CO, Elger BS. What is your definition of Big Data? Researchers' understanding of the phenomenon of the decade. PLoS ONE. 25 févr 2020;15(2):e0228987.
151. Gaudiaut T. Statista Daily Data. 2021 [cité 22 sept 2025]. Infographie: Le Big Bang du Big Data. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/17800/big-data-evolution-volume-donnees-numeriques-genere-dans-le-monde>
152. MESNILDREY S. > Statistiques Big Data : Nombre de Données Produites par Jour [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.sales-hacking.com/fr/post/statistiques-big-data>
153. Sarker IH. Data Science and Analytics: An Overview from Data-Driven Smart Computing, Decision-Making and Applications Perspective. Sn Comput Sci. 2021;2(5):377.
154. Minimizing Unplanned Downtime with Predictive Maintenance in the Manufacturing Process [Internet]. MathCo. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://mathco.com/casestudies/minimizing-unplanned-downtime-with-predictive-maintenance-in-the-manufacturing-process/>
155. Jean A. Chapitre IV. La naissance de l'intelligence artificielle. Que Sais-Je. 22 nov 2024;53-66.
156. Bouret J, Hoarau J, Mauléon F. Chapitre 5. L'IA, nouvelle grille d'analyse des compétences. Manag Leadersh. 23 mai 2023;69-77.
157. Vial A. Systèmes d'intelligence artificielle et responsabilité civile : droit positif et proposition de réforme [Internet] [phdthesis]. Université Bourgogne Franche-Comté; 2022 [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04046983>
158. Foote KD. A Brief History of Machine Learning [Internet]. DATAVERSITY. 2021 [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.dataversity.net/a-brief-history-of-machine-learning/>
159. (PDF) Early History of Machine Learning. ResearchGate [Internet]. 10 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/350910353_Early_History_of_Machine_Learning
160. (PDF) Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmacological Research: Bridging the Gap Between Data and Drug Discovery. ResearchGate [Internet]. 6 août 2025 [cité 21 sept 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/373535780_Artificial_Intelligence_and_Machine_Learning_in_Pharmacological_Research_Bridging_the_Gap_Between_Data_and_Drug_Discovery
161. Viorel P. Predictive Maintenance: Cutting Costs & Downtime Smartly [Internet]. IIoT World. 2025 [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.iiot-world.com/predictive-analytics/predictive-maintenance/predictive-maintenance-cost-savings/>
162. Rakhlin A, Shvets A, Iglovikov V, Kalinin AA. Deep Convolutional Neural Networks for Breast Cancer Histology Image Analysis. In 2018 [cité 10 août 2025]. p. 737-44. Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1802.00752>

163. Manca V. Artificial Neural Network Learning, Attention, and Memory. Information. juill 2024;15(7):387.
164. Nielsen M. Neural Networks and Deep Learning.
165. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) Deterministic and Stochastic Approaches in Computer Modeling and Simulation. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/374580926_Deterministic_and_Stochastic_Approaches_in_Computer_Modeling_and_Simulation
166. Florescu A. Digital Twin for Flexible Manufacturing Systems and Optimization Through Simulation: A Case Study. Machines. nov 2024;12(11):785.
167. Singh M, Fuenmayor E, Hinchy EP, Qiao Y, Murray N, Devine D. Digital Twin: Origin to Future. Appl Syst Innov. juin 2021;4(2):36.
168. Bayer uses digital twins to reshape business strategy [Internet]. CIO. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cio.com/article/201985/bayer-uses-digital-twins-to-reshape-business-strategy.html>
169. Digital twin | GSK [Internet]. [cité 10 août 2025]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/en-gb/behind-the-science-magazine/digital-twin-using-advanced-technology-to-accelerate-vaccine-development/>
170. ResearchGate [Internet]. [cité 27 juill 2025]. (PDF) The Application of Mixed Reality Technology as Innovative Approach in Museums. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/374696009_The_Application_of_Mixed_Reality_Technology_as_Innovative_Approach_in_Museums
171. Case studies of Augmented Reality applied to Industry 4.0 [Internet]. Aritex. 2024 [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.aritex-es.com/en/5-case-studies-augmented-reality-applied-to-industry-4-0/>
172. Webel S, Bockholt U, Engelke T, Gavish N, Olbrich M, Preusche C. An augmented reality training platform for assembly and maintenance skills. Robot Auton Syst. 1 avr 2013;61(4):398-403.
173. Longo F, Nicoletti L, Padovano A. Smart operators in industry 4.0: A human-centered approach to enhance operators' capabilities and competencies within the new smart factory context. Comput Ind Eng. 1 nov 2017;113:144-59.
174. Maio R, Santos A, Marques B, Ferreira C, Almeida D, Ramalho P, et al. Pervasive Augmented Reality to support logistics operators in industrial scenarios: a shop floor user study on kit assembly. Int J Adv Manuf Technol. 1 juill 2023;127(3):1631-49.
175. DEN210014 Decision Summary [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN210014.pdf
176. Kouijzer MMTE, Kip H, Bouman YHA, Kelders SM. Implementation of virtual reality in healthcare: a scoping review on the implementation process of virtual reality in various healthcare settings. Implement Sci Commun. 16 juin 2023;4:67.

177. PricewaterhouseCoopers. PwC. [cité 27 juill 2025]. PwC's study into the effectiveness of VR for soft skills training. Disponible sur:
<https://www.pwc.co.uk/services/technology/immersive-technologies/study-into-vr-training-effectiveness.html>
178. heathera. Accelerating the Future: AI, Mixed Reality and the Metaverse [Internet]. Meta Newsroom. 2024 [cité 27 juill 2025]. Disponible sur:
<https://about.fb.com/news/2024/12/accelerating-the-future-ai-mixed-reality-and-the-metaverse/>
179. Eure J. Lenovo and Meta kickoff partnership to shape the future of mixed reality [Internet]. Lenovo StoryHub. 2025 [cité 27 juill 2025]. Disponible sur:
<https://news.lenovo.com/meta-kickoff-partnership-shape-future-of-mixed-reality/>
180. Schaffernak H, Moesl B, Vorraber W, Holy M, Herzog EM, Novak R, et al. Novel Mixed Reality Use Cases for Pilot Training. *Educ Sci.* mai 2022;12(5):345.
181. Army University Press [Internet]. [cité 27 juill 2025]. The Tactical Considerations of Augmented and Mixed Reality Implementation. Disponible sur:
<https://www.armyupress.army.mil/Journals/Military-Review/English-Edition-Archives/May-June-2022/Kallberg/>
182. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. *Procedia Manuf.* 1 janv 2019;35:1286-96.
183. ResearchGate [Internet]. [cité 21 sept 2025]. (PDF) A Review in 3D Printing Technique: Types, Applications and Process Parameters. Disponible sur:
https://www.researchgate.net/publication/367207520_A_Review_in_3D_Printing_Technique_Types_Applications_and_Process_Parameters
184. Canada's first 3D printed multi-unit homes - Part 1 of 3 [Internet]. [cité 21 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cmhc-schl.gc.ca/observer/stories/103-canadas-first-3d-printed-multi-unit-homes-part-1-of-3>
185. Grandjean Lapierre S, Bedwani S, DeBlois F, Fortin A, Zamorano Cuervo N, Zerouali K, et al. Clinical Evaluation of In-House-Produced 3D-Printed Nasopharyngeal Swabs for COVID-19 Testing. *Viruses.* 2 sept 2021;13(9):1752.
186. Moore RA, Wallen WJ, Riggs KW, Morales DL. Three-dimensional printing in surgical planning: A case of aortopulmonary window with interrupted aortic arch. *Ann Pediatr Cardiol.* 2018;11(2):201-3.
187. Bácskay I, Ujhelyi Z, Fehér P, Arany P. The Evolution of the 3D-Printed Drug Delivery Systems: A Review. *Pharmaceutics.* 21 juin 2022;14(7):1312.
188. Editor W. How Toyota cuts manufacturing costs with 3D Printers [Internet]. Engineering.com. 2023 [cité 27 juill 2025]. Disponible sur:
<https://www.engineering.com/how-toyota-cuts-manufacturing-costs-with-3d-printers/>
189. Dehghan S, Sattarpanah Karganroudi S, Echchakoui S, Barka N. The Integration of Additive Manufacturing into Industry 4.0 and Industry 5.0: A Bibliometric Analysis (Trends, Opportunities, and Challenges). *Machines.* janv 2025;13(1):62.

190. Goodman L. Your Future Medications Could Be Personalized for You on a 3D Printer. NIST [Internet]. 12 juin 2024 [cité 27 juill 2025]; Disponible sur: <https://www.nist.gov/blogs/taking-measure/your-future-medications-could-be-personalized-you-3d-printer>
191. Schulze F, Dallasega P, Alfnes E, Sgarbossa F. The mitigation effect of Industry 4.0 technologies on Lean implementation barriers in Engineer-to-Order companies: A Multiple Case Study. *Prod Plan Control*. 0(0):1-25.
192. Moraes A, Carvalho AM, Sampaio P. Lean and Industry 4.0: A Review of the Relationship, Its Limitations, and the Path Ahead with Industry 5.0. *Machines*. avr 2023;11(4):443.
193. (PDF) Implementing Lean 4.0: A Review of Case Studies in Pharmaceutical Industry Transformation. ResearchGate [Internet]. 25 juill 2025 [cité 11 août 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/379840413_Implementing_Lean_40_A_Review_of_Case_Studies_in_Pharmaceutical_Industry_Transformation
194. Bi Z, Da Xu L, Ouyang P, éditeurs. *Smart Manufacturing*. Basel: MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022. 1 p.
195. Phuyal S, Bista D, Bista R. Challenges, Opportunities and Future Directions of Smart Manufacturing: A State of Art Review. *Sustain Futur*. 1 janv 2020;2:100023.
196. Fu B, Bi M, Umeda S, Nakano T, Nonaka Y, Zhou Q, et al. Digital Twin-based Smart Manufacturing: Dynamic Line Reconfiguration for Disturbance Handling. *IEEE Trans Autom Sci Eng*. 2025;22:14892-905.
197. ANSM [Internet]. [cité 17 janv 2024]. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
198. Pharma 4.0™ Plug and Produce Working Group Publishes Concept Papers | Pharmaceutical Engineering [Internet]. 2025 [cité 11 août 2025]. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2024/pharma-40tm-plug-and-produce-working-group-publishes>
199. Chen Y, Sampat C, Huang YS, Ganesh S, Singh R, Ramachandran R, et al. An integrated data management and informatics framework for continuous drug product manufacturing processes: A case study on two pilot plants. *Int J Pharm*. 25 juill 2023;642:123086.
200. VandenBerg MA, Dong X, Smith WC, Tian G, Stephens O, O'Connor TF, et al. Learning from the future: towards continuous manufacturing of nanomaterials. *AAPS Open*. 17 mars 2025;11(1):7.
201. Deloitte Insights [Internet]. [cité 11 août 2025]. 2025 Smart Manufacturing and Operations Survey: Navigating challenges to implementation. Disponible sur: <https://www.deloitte.com/us/en/insights/industry/manufacturing-industrial-products/2025-smart-manufacturing-survey.html>
202. Beyond Automation: The Human Touch in Industry 5.0 | Pharmaceutical Engineering [Internet]. 2024 [cité 12 août 2025]. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/beyond-automation-human-touch-industry-50>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Floriane Lory.

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : Lory Floriane.



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21703564

N° Thèse : 82

Nom et Prénom : LORY Floriane

Sujet : Pharma 4.0 et Lean Management : Catalyseurs de l'Evolution de l'Industrie Pharmaceutique

.....
.....

Tours, le : 30 octobre 2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

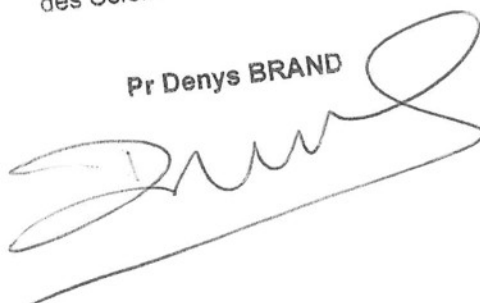
Catherine Col



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LORY Floriane	N° 82
TITRE DE LA THÈSE Pharma 4.0 et Lean Management : Catalyseurs de l'Évolution de l'Industrie Pharmaceutique	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Dans un secteur à la croisée de fortes exigences réglementaires, d'impératifs qualité et de pressions économiques, la capacité à évoluer des industries pharmaceutiques devient une condition de survie. Cette thèse explore la manière dont le Lean Management et le Pharma 4.0 agissent comme des catalyseurs de transformation, amorçant une nouvelle ère industrielle incarnée par le Lean 4.0 et les usines du futur. Le Lean Management constitue le socle de cette dynamique. Héritier du système de production Toyota, celui-ci s'impose comme une méthode éprouvée pour améliorer la robustesse des processus, éliminer les gaspillages, responsabiliser les équipes et instaurer une culture d'amélioration continue. Le Lean s'impose comme moyen de refonte organisationnelle pérenne, apte à répondre aux défis de conformité, de traçabilité et d'efficacité auxquels fait face l'industrie pharmaceutique. En parallèle, l'émergence de la Pharma 4.0, portée par l'intégration de capteurs intelligents, de systèmes cyber-physiques, de jumeaux numériques, de plateformes de données ou encore d'interfaces immersives, amorce une transformation digitale profonde. Rendant les usines plus connectées, prédictives et agiles. Toutefois, ces transformations font face à de nombreux défis d'implémentation et ne peuvent pas être intégrées sans que les processus ne soient standardisés et maîtrisés. C'est précisément là que le Lean prend son rôle de socle fondateur, garantissant une intégration cohérente maîtrisée de ces technologies. De cette convergence émergent deux concepts, le Lean 4.0 et les usines du futur. Le Lean 4.0 représente un modèle hybride où les principes d'amélioration continue du Lean sont amplifiés par des technologies numériques. La résolution de problèmes devient alors plus rapide grâce à l'analyse de données, le management visuel gagne en interactivité, la maintenance évolue vers le prédictif et la donnée devient levier de pilotage en temps réel. Dans ce prolongement, les usines du futur se distinguent par leur haut niveau d'interconnexion, par leur modularité, ainsi que par leur capacité d'adaptation. En intégrant pleinement les technologies de l'industrie 4.0, ces environnements intelligents, à la fois automatisés et humanisés, représentent la nouvelle génération des industries pharmaceutiques. A la fois plus agiles, traçables et plus résilients. Où la technologie est mise au centre et au service d'une production plus sûre et plus responsable. Cette thèse propose une lecture transversale de ces changements où le Lean Management et la Pharma 4.0 agissent comme leviers complémentaires de transformation. En conclusion, l'ouverture vers l'Industrie 5.0 viendra interroger sur les prochaines étapes de cette évolution en recentrant les enjeux sur la durabilité, la souveraineté et la place de l'humain au cœur de l'industrie pharmaceutique de demain.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Industrie 4.0 ; Pharma 4.0 ; Lean 4.0 ; Pharma 5.0 ; Industrie X.0	
<u>JURY</u> <u>PRESIDENT :</u> Marie-Claude Viaud-Massuard <u>DIRECTEURS :</u> Catherine Col, Marie-Claude Viaud-Massuard <u>MEMBRES :</u> - Marie-Claude Viaud-Massuard – Pharmacien, Enseignant-Chercheur, Tours - Catherine Col, Enseignant-Chercheur, Bordeaux - Anne-Claire Dupont – RadioPharmacien, Praticien hospitalier, Tours - Frédéric Joudon - Pharmacien, Gérant d'officine, Loches - Anne Zouggar-Amrani – Enseignant-Chercheur, Bordeaux DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 20/10/2025, Salle des Actes - UFR de Pharmacie (Tours)	