

réglementaire.

Intelligence artificielle en environnement GMP : où en est-on ?

Lionel PELLETIER → AKTEHOM



L'intelligence artificielle (IA) n'est plus un sujet prospectif pour l'industrie pharmaceutique : elle s'installe dans les pratiques, y compris en fabrication et contrôle qualité, là où les exigences des Good Manufacturing Practices (GMP) imposent maîtrise, traçabilité et démonstration documentée. Entre promesses d'efficacité (inspection visuelle, maintenance prédictive, exploitation des données de procédé) et nouveaux risques (dépendance à la qualité des données, non-déterminisme, évolution des modèles), la question centrale devient : comment intégrer l'IA sans affaiblir l'assurance qualité et la sécurité du patient ?

Cet article propose une synthèse opérationnelle de l'adoption de l'IA en environnement GMP : principaux cas d'usage déjà déployés, attentes des autorités, et implications méthodologiques pour démontrer la maîtrise sur l'ensemble du cycle de vie. C'est une mise en perspective de l'émergence d'un cadre européen (AI Act⁽¹⁾ et future annexe⁽²⁾ dédiée des GMP) et des orientations américaines (approche "crédibilité / usage prévu"), avant de dégager des lignes directrices communes : gouvernance des données, approche par les risques, explicabilité, et rôle structurant du "Human in the Loop". L'objectif est de fournir aux industriels un cadre de lecture pour définir, valider et maintenir des systèmes d'IA compatibles avec les exigences GMP.

L'IA est désormais suffisamment présente sur le terrain GMP pour déplacer le débat : il ne s'agit plus de savoir si des approches machine learning (ML) ou des modèles de langage (LLM) peuvent être utilisés, mais dans quelles conditions ils peuvent être considérés comme conformes et maîtrisés. Les référentiels GMP reposent sur des principes de validation, de reproductibilité, de traçabilité et de gestion des changements ; l'IA, elle, introduit une dépendance structurelle à la donnée, des comportements probabilistes et une performance susceptible d'évoluer avec le contexte. Il s'agit donc de préciser les conditions dans lesquelles une IA peut être déployée, validée et maintenue en routine, avec des bénéfices mesurables, sans fragiliser le système qualité.

1. Pourquoi l'IA devient un sujet GMP

Dans l'industrie pharmaceutique, l'IA est déjà largement adoptée tout au long du cycle de vie du médicament, en particulier là où la valeur provient de la capacité à exploiter rapidement de grands volumes de données hétérogènes. En R&D, elle accélère l'identification de candidats médicaments, soutient le criblage des molécules, et peut contribuer au choix des paramètres critiques de procédé (Critical Process Parameters, CPP) en identifiant des relations non évidentes entre variables. En pharmacovigilance, des agents logiciels surveillent et analysent des signaux. L'intelligence réglementaire est assistée par des modèles de langage couplés à des bases de données spécifiques, à l'instar de l'outil RING de l'A3P.

Les agences de santé elles-mêmes expérimentent des LLM dédiés, à l'image de la FDA avec son outil ELSA, ou de l'EMA, avec Scientific Explorer ou Regulus.

En environnement GMP – au cœur des activités de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité – les cas d'usage se multiplient également. Les systèmes d'inspection visuelle automatisée intègrent depuis plusieurs années les concepts de l'apprentissage machine pour renforcer la détection de défauts tout en réduisant les faux négatifs. Les programmes de maintenance prédictive exploitent des données capteurs (vibrations, température, pression, dérives de consommation, etc.) afin d'anticiper des défaillances, de réduire les arrêts non planifiés et d'optimiser la planification des interventions. Dans les laboratoires de contrôle qualité, l'IA peut contribuer à accélérer l'analyse et réduire des erreurs humaines, par exemple en aidant à l'intégration de pics chromatographiques, à la classification d'images (microscopie), ou à l'analyse de tendances sur des séries d'essais.

Plus récemment, des solutions fondées sur des LLM émergent dans les processus qualité : assistance au traitement des déviations, aide à la rédaction et à la synthèse (revues annuelles produit, rapports de tendance), interrogation guidée de référentiels documentaires. En parallèle, d'autres applications ciblent l'optimisation des rendements, la réduction du risque de contamination en environnement aseptique, l'amélioration de l'intégrité des données (détection d'anomalies, contrôles de cohérence) ou l'ajustement plus fin des efforts de validation via des approches par la criticité.

Ces exemples montrent que l'IA est déjà utilisée – et parfois déjà acceptée – dans des contextes GMP. La question n'est donc plus vraiment de savoir si l'IA peut être employée, mais comment en démontrer la maîtrise. L'effet "boîte noire" de certains modèles, la dépendance à la donnée et la possibilité d'une évolution continue des algorithmes heurtent un paradigme GMP historiquement fondé sur la spécification, la reproductibilité et la documentation. L'enjeu est d'installer un langage commun entre métiers, qualité, informatique et data science : définir un usage prévu, caractériser les risques, documenter les données et prouver que la performance est suffisante, stable et surveillée tout au long du cycle de vie.

2. Un contexte réglementaire en évolution : de la conformité logicielle à la maîtrise des modèles

Les référentiels GMP (par exemple US 21 CFR Part 211⁽³⁾, EudraLex Volume 4⁽⁴⁾, PIC/S PE 009⁽⁵⁾) imposent aux industriels de démontrer que les procédés, équipements et systèmes informatisés utilisés pour fabriquer et contrôler des médicaments sont conçus, validés et exploités de manière à garantir l'intégrité des données, la qualité du produit et la sécurité du patient. Les systèmes intégrant de l'IA ne s'exonèrent pas de ces exigences : ils doivent s'inscrire dans un système de management de la qualité, avec une approche fondée sur le risque, une documentation adéquate et une gestion rigoureuse des changements.

Cependant, l'IA introduit des caractéristiques qui complexifient la démonstration de conformité :

- dépendance critique à la qualité, la représentativité et la gouvernance des données,
- comportements parfois non déterministes (notamment pour les modèles probabilistes),
- performance pouvant se dégrader lors d'un changement (dérive de données, nouveaux lots, évolution d'un capteur),
- dans certains cas, capacité du modèle à évoluer via réentraînement.

Ce contexte oblige les autorités et les industriels à préciser les attentes : que signifie "valider" un modèle ? quel niveau d'explicabilité est requis ? comment encadrer les mises à jour ? comment surveiller la performance en routine ?

2.1 Europe : AI Act et travaux GMP (future annexe dédiée)

En Europe, le règlement (UE) 2024/1689 (AI Act) propose un cadrage multisectoriel fondé sur une classification des systèmes d'IA selon le niveau de risque (inacceptable, haut risque, risque limité, etc.). Il introduit des exigences structurantes en matière de transparence, de traçabilité, de gestion des risques, de supervision humaine et de compétences ("AI literacy"). Selon leur finalité, certains systèmes utilisés en contexte GMP pourraient entrer dans des catégories exigeant des obligations renforcées, notamment lorsque l'IA intervient dans des décisions pouvant affecter la qualité du produit ou la sécurité du patient.

Plus spécifiquement, les GMP européennes évoluent pour expliciter l'encadrement des systèmes d'IA/ML. Des travaux ont été engagés autour d'une future annexe 22 dédiée (en cours d'élaboration, la version finale n'a pas encore été publiée à l'heure où cet article est rédigé), visant à clarifier les attentes en termes de maîtrise : gouvernance des données, documentation, gestion de configuration, contrôle des changements, et place de la supervision humaine (Human in the Loop). Les versions de travail ayant circulé ont notamment mis l'accent sur des modèles statiques et déterministes, tout en exprimant des réserves sur l'usage de modèles probabilistes, en particulier l'IA générative et les LLM, pour des applications GMP critiques. Même si ces formulations restent susceptibles d'évoluer, elles signalent une tendance claire : l'acceptabilité reposera sur la capacité à démontrer un usage prévu explicite, une traçabilité complète (données-modèle-décision), et une gestion de la qualité sur tout le cycle de vie, en cohérence avec les principes du chapitre 4⁽⁶⁾ (documentation) et de l'annexe 11⁽⁷⁾ (systèmes informatisés) – eux-mêmes en cours de révision.

2.2 États-Unis : approche "crédibilité" et usage prévu (FDA)

Aux États-Unis, la FDA se penche également sur le sujet et, si l'apparition des nouvelles technologies ne devrait pas remettre en cause la version actuelle des cGMP (21 CFR Part 211), des guidances sont en cours d'élaboration, pour préciser la vision de l'agence. Les projets⁽⁸⁾ publiés mettent en avant une approche basée sur le risque, centrée sur la "crédibilité" des résultats pour une utilisation donnée. La FDA propose une logique de "credibility assessment" : la crédibilité d'un modèle d'IA n'est pas une propriété absolue, elle se démontre au regard d'un usage précis. La question d'intérêt adressée par l'IA, le contexte d'utilisation, l'influence du modèle d'IA sur la décision prise, et la conséquence potentielle de cette dernière sont au centre de la stratégie de maîtrise du risque lié à l'utilisation de l'IA. Cette logique rejoint une exigence classique en qualité : l'adéquation à l'usage prévu (fit for intended use) et la proportionnalité des preuves attendues à la criticité de l'application.

L'approche européenne est centrée sur le système, l'approche US est un peu plus centrée sur les outputs.

2.3 Vers une convergence des attentes : principes communs et bonnes pratiques

Au-delà des textes strictement GMP, les autorités convergent progressivement sur des principes de bonnes pratiques pour l'IA appliquée au médicament. L'EMA et la FDA ont ainsi publié⁽⁹⁾ des principes directeurs communs en janvier 2026 sur l'usage de l'IA dans le développement des médicaments, dont plusieurs points sont directement transposables aux environnements GMP : supervision humaine, gouvernance des données, robustesse, gestion de la qualité tout au long du cycle de vie, et communication claire vers les utilisateurs. Les dix principes suivants constituent une grille de lecture utile pour structurer une démarche de maîtrise :

1. Une conception centrée sur l'humain.
2. Une approche de développement et d'utilisation fondée sur les risques.
3. Une conformité aux normes et réglementations applicables.
4. Un contexte d'utilisation clair.
5. Une expertise multidisciplinaire (couvrant à la fois la technologie d'IA et son contexte d'utilisation).
6. Une gouvernance des données appropriée, documentant de manière détaillée, traçable et vérifiable la provenance et le traitement des données.
7. Des pratiques de conception et de développement adaptées et rigoureuses, favorisant la transparence, la fiabilité, la généralisabilité et la robustesse des technologies d'IA.
8. Une évaluation des performances basée sur les risques, embarquant les interactions "homme-IA".
9. Une gestion de la qualité mise en œuvre tout au long du cycle de vie du système.
10. Une présentation d'informations claires, accessibles et pertinentes aux utilisateurs.

Au final, ces principes dessinent un socle commun : une IA n'est acceptable en GMP que si son usage est clairement défini, ses risques maîtrisés et ses performances démontrées et surveillées dans la durée.

3. De l'idée au système maîtrisé

La transition entre un cas d'usage séduisant et un système réellement acceptable en environnement réglementé passe par une méthode structurée, fondée sur le risque et la traçabilité. En bref, une démarche de mise en œuvre compatible GMP.

3.1 Cadrer l'usage prévu et la criticité GMP

La première source d'échec des projets d'IA en contexte réglementé est rarement l'algorithme : c'est l'absence d'un cadrage explicite. Avant de choisir une technique (modèle statistique, machine learning, vision, LLM), il convient de formaliser l'usage prévu : quelle décision est assistée ou automatisée ? quel est le périmètre ?

Une approche pragmatique consiste à classer l'application selon son impact potentiel sur la qualité du produit et la sécurité du patient, sa capacité à déclencher une action irréversible (libération, rejet, ajustement de procédé), et la détectabilité d'une erreur. Une IA qui propose un classement d'écarts pour aider à prioriser une investigation n'a pas la même criticité qu'une IA qui pilote en boucle fermée un paramètre de procédé ou qu'un modèle qui remplace une inspection humaine sur un attribut critique de qualité. Cette classification conditionne le niveau de preuves attendu et le degré de supervision humaine.

3.2 Données : la "matière première" à gouverner

En GMP, la gouvernance des données n'est pas un supplément : elle conditionne la crédibilité du modèle. Il s'agit de documenter la provenance, les traitements, la qualité et la représentativité. Les principes d'intégrité des données restent applicables : attribution, lisibilité, contemporanéité, originalité et exactitude.

Au-delà de l'intégrité des données, il faut traiter les biais : un historique de données peut refléter des pratiques qui ne sont pas optimales, ou des événements rares insuffisamment représentés. La constitution de jeux de données d'entraînement, de validation et de test doit être traçable et justifiée, avec une attention particulière portée aux fuites d'information. Enfin, la dérive doit être anticipée : si la source des données d'entrée change (nouveau

capteur, nouveau fournisseur, nouvelle formulation), la performance peut se dégrader sans "bug" visible. Toute modification doit être cadrée par un processus de maîtrise des changements.

3.3 Qualification, validation et preuves : distinguer le modèle du système

En pratique, ce qui est "validé" n'est pas un modèle isolé, mais un système complet : capteurs, acquisition, pré-traitements, modèle, interface utilisateur, règles de décision et enregistrements. La stratégie de validation doit donc couvrir à la fois la partie GMP classique (spécifications, tests, gestion des accès, sauvegardes, etc) et la partie "performance du modèle" (métriques, données de référence, limites). La documentation attendue s'apparente à un dossier de justification : description de l'usage prévu, données et critères d'acceptation, résultats d'évaluation, analyse de risques, et stratégie de surveillance.

L'explicabilité doit être proportionnée à la criticité et au type d'IA, et la supervision humaine implique de définir des critères de revue, des responsabilités et une formation des utilisateurs.

3.4 Exploitation en routine : surveiller, investiguer, changer

Une fois déployée, une IA GMP doit être pilotée comme un procédé : surveillance de la performance, détection de dérive et gestion des incidents. Les changements (mise à jour logicielle, modification de seuil, réentraînement, changement de données amont) doivent passer par un change control documenté, avec des critères clairs de revalidation. Enfin, l'organisation doit définir des conditions de retrait (par exemple en cas de dérive au-delà d'un seuil prédéfini), afin de préserver la continuité d'activité sans compromettre la conformité.

4. Perspectives et recommandations : préparer l'inspection (et la pérennité)

L'évolution réglementaire suggère une trajectoire : les autorités n'interdiront pas "l'IA" en bloc, mais attendront une démonstration structurée de maîtrise, proportionnée au risque et soutenue par une gouvernance robuste. Pour les industriels, l'enjeu est d'éviter deux

écueils : traiter l'IA comme un simple logiciel à qualifier sans traiter la question des données et des performances, ou traiter l'IA comme un projet data "hors qualité", sans ancrage dans les processus GMP (déviations, changements, formation, enregistrements).

Structurer une démarche pour répondre à ce défi suppose d'agir sur six leviers opérationnels :

- Formaliser un dossier "IA GMP" par cas d'usage : usage prévu, criticité, analyse de risques, exigences, critères d'acceptation, stratégie de supervision humaine.
- Documenter les données : sources, transformations, qualité, représentativité, biais identifiés, règles de conservation, et droits d'accès ; conserver un historique des versions de jeux de données.
- Maîtriser la configuration : versioning du modèle, des paramètres, du code et de l'environnement d'exécution ; traçabilité des déploiements et des retours arrière.
- Définir une stratégie de tests et de validation : performances globales et cas limites, tests de robustesse (variabilité), tests de non-régression à chaque changement.
- Organiser la surveillance en routine : indicateurs, fréquence de revue, échantillonnage, seuils d'alerte, gestion des dérives, intégration au QMS.
- Investir dans les compétences : former les utilisateurs et les fonctions qualité aux principes de l'IA (limites, biais, interprétation) et former les équipes data aux exigences GMP (traçabilité, documentation, change control).

L'IA peut donc apporter des gains significatifs en environnement GMP, à condition d'être traitée non comme une "boîte noire" opportuniste, mais comme un système critique soumis à des exigences de cycle de vie. Les trajectoires européennes et américaines convergent vers une même idée : l'acceptabilité repose sur l'usage prévu, la proportionnalité des preuves au risque, la gouvernance des données, la gestion des changements et une supervision humaine clairement définie. À court terme, les cas d'usage les plus robustes resteront ceux qui augmentent l'expertise humaine plutôt que ceux qui la remplacent sur des décisions critiques. À moyen terme, l'industrialisation passera par des référentiels plus explicites, ainsi que par la montée en compétences des équipes qualité et opérationnelles.

Les exigences réglementaires et les positions des autorités sur certains usages (notamment l'IA générative appliquée à des décisions GMP critiques) évoluent

rapidement ; la démarche proposée doit donc être adaptée au contexte (produit, procédé, site, niveau d'automatisation) et au référentiel applicable. La maîtrise ne peut ignorer la cybersécurité, la confidentialité et la qualification des infrastructures IT/OT : un modèle robuste ne compense pas des flux de données non fiables ou non intègres. Tout système d'IA doit être évalué dans ses conditions réelles d'utilisation, incluant les interactions homme-machine et les effets organisationnels.

Les organisations qui investissent dès aujourd'hui dans la traçabilité, la surveillance et la gouvernance disposeront d'un avantage décisif : elles pourront déployer plus vite, tout en répondant de manière convaincante aux exigences d'inspection.

Si l'IA constitue une technologie émergente, son encadrement en environnement GMP s'inscrit dans des principes éprouvés (analyse de risques, traçabilité et surveillance) ; il s'agit donc moins d'inventer un nouveau cadre que d'appliquer, avec rigueur, ceux que l'industrie pharmaceutique maîtrise déjà.

Références

1. Règlement (UE) 2024/1689 du parlement et du conseil du 13 juin 2024, établissant des règles harmonisées concernant l'intelligence artificielle et modifiant les règlements (CE) no 300/2008, (UE) no 167/2013, (UE) no 168/2013, (UE) 2018/858, (UE) 2018/1139 et (UE) 2019/2144 et les directives 2014/90/UE, (UE) 2016/797 et (UE) 2020/1828 (règlement sur l'intelligence artificielle), 12/07/2024, <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj>.
2. Draft EU GMP Guidelines: New Annex 22 – Artificial Intelligence, 07/07/2025, <https://picscheme.org/docview/9715>
3. 21CFR211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, <https://www.ecfr.gov>
4. EudraLex Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice (GMP) for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
5. PIC/S PE 009-17: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, 25/08/2023, <https://picscheme.org/en/picscheme>
6. Draft EU GMP Guidelines: Chapter 4 - Documentation, 07/07/2025, <https://picscheme.org/docview/9713>
7. Draft EU GMP Guidelines: Annex 11 – Computerised Systems, 07/07/2025, <https://picscheme.org/docview/9714>
8. FDA Draft Guidance for Industry and Other Interested Parties: Considerations for the Use of Artificial Intelligence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products, 07/01/2025, <https://www.fda.gov/media/184830/download>
9. FDA-EMA Guiding Principles of Good AI Practice in Drug Development, 14/01/2026, <https://www.fda.gov/media/189581/download>