

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

**Soutenue publiquement le 25 Novembre 2016.
Par Melle Clémence THIERY**

**MISE EN PLACE D'UN MODE CAMPAGNE POUR LA REPARTITION
ASEPTIQUE DE VACCINS.**

Membres du jury :

Président : (Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille).

Assesseur : (Monsieur François DELVAL, Pharmacien Responsable, GlaxoSmithKline Saint-Amand-les-Eaux).

Membre extérieur : (Monsieur Luc LAURENTOWSKI, Responsable Libération Produits, GlaxoSmithKline Saint-Amand-les-Eaux).



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)

M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÀ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniël	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A *Madame Anne GAYOT*, pour me faire l'honneur de présider le jury ainsi que pour tous les enseignements dispensés pendant ces années de pharmacie, notamment durant cette dernière année de Master 2 Pharmacie Galénique Industrielle. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.

A *Monsieur François DELVAL*, pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

A *Monsieur Luc LAURENTOWSKI*, pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer le stage de fin d'études au sein de votre service. Veuillez accepter mes sincères remerciements pour vos conseils, votre disponibilité et la confiance que vous m'avez témoignée.

A *mes parents*, pour m'avoir toujours soutenue lors de mes études et supportée durant les périodes de révisions. Je vous remercie pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées notamment celle du travail.

A *Sophie*, ma chère sœur, ta présence m'a été indispensable pendant toutes ces années. Merci de m'avoir fait un si joli cadeau cet été en me choisissant comme marraine pour Célestine.

A *mes amis de pharma, Elise.W, Elise.S, Juliette, Marie...* pour toutes ces soirées avec vous, les heures passées en salle de travail et le soutien lors des examens. J'espère que nos choix différents de filières ne nous sépareront pas.

A *mes amis de Notre-Dame, Alexia, Emilie, Hélène, Sophie, Clément, Guillaume, Marc-Antoine, Nicolas...* merci pour votre amitié et votre présence depuis toutes ces années.

A *mes amis de Cambrai et d'ailleurs*, merci pour tous les moments de bonheur partagés ensemble. Sans vous ces six années n'auraient pas eu le même goût.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIERES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	10
DEFINITION	11
TABLE DES FIGURES	12
TABLE DES TABLEAUX.....	13
INTRODUCTION.....	14
PARTIE I : LA FABRICATION ASEPTIQUE DE VACCINS LIQUIDES ET CRYODESSECHES EN FLACONS.....	16
I. Environnement associé à la fabrication	16
II. Présentation d'une ligne de répartition aseptique en flacons.....	19
1. La zone de lavage.....	19
2. La zone de répartition.	22
A. Description de l'isolateur.	22
B. La répartition.	25
C. Les contrôles effectués au cours de la répartition.	26
3. La capsuleuse.	30
4. La zone de mirage.	31
III. Cas d'une ligne de répartition en flacons de vaccins lyophilisés.....	33
1. La lyophilisation.	33
2. Spécificités des vaccins lyophilisés.	34
PARTIE II : UN NOUVEAU MODE DE PRODUCTION: LE MODE CAMPAGNE MONOPRODUIT.	40
I. Présentation du mode campagne.....	40
1. Qu'est-ce que le mode campagne ?.....	40
2. Les objectifs du mode campagne et ses axes d'organisation.	42
II. Mise en place de ce mode de production.	45
1. Réalisation de « change control ».	45
2. Analyse de risque.	47
3. Actions mises en place.....	52
A. Test de simulation du procédé de répartition aseptique.	53
B. Evaluation du colmatage du filtre.	58
C. Validation des géloses.	58
D. Modification de la documentation.....	58
E. Formations.....	59
III. Description des changements impliqués par le mode campagne.....	60

1.	Au niveau de la production.....	60
2.	Au niveau du dossier de lot et des check-lists associées.....	64
PARTIE III : FOCUS SUR UNE ACTION INHERENTE AU MODE CAMPAGNE : LA MISE EN PLACE D'UN ORDRE DE FABRICATION CHAPEAU.....		67
I.	Présentation du projet « Master Data Mode Campagne ».....	67
1.	Les intérêts du projet.....	67
2.	La mise en place d'un ordre de fabrication chapeau.....	69
3.	Les bénéfices.....	69
4.	Les impacts.....	69
II.	Projet dossier de lot de 240 heures.....	70
1.	La phase diagnostic.....	70
2.	La phase modification.....	74
3.	La phase installation et formation.....	75
4.	Mise en route du projet.....	76
5.	Réalisation d'un compte-rendu sur le projet après 2 mois d'utilisation.....	76
III.	La libération de lots de vaccins en mode campagne.....	78
1.	Libération de lots de vaccins.....	78
A.	Qu'est-ce que la certification et libération de lots ?.....	78
B.	Implication des autorités dans la mise sur le marché d'un lot de vaccins.....	80
2.	Libération de lots de vaccins en mode campagne.....	81
A.	Libération de lots « produit ».....	81
B.	Libération de lots « chapeau ».....	82
C.	Libération finale de lots.....	82
CONCLUSION.....		84
BIBLIOGRAPHIE.....		85

LISTE DES ABREVIATIONS

BB : Bioburden (Charge microbienne).

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

DPTE: Double Porte de Transfert Etanche

Filtre HEPA : Filtre High Efficiency Particulate Air (Filtre à haute capacité pour les particules d'air).

OCABR : Official Control Authority Batch Release (Libération des lots par les autorités officielles de contrôle)

OMCL : Official Medicine Control Laboratory (Laboratoire Officiel de Contrôle des Médicaments).

TSB: Trypticase Soy Broth (Bouillon Trypticase Soja).

VHP : Vaporized Hydrogen Peroxide (Peroxyde d'Hydrogène Vaporisé).

DEFINITION

Connexion lynx : Type de raccord permettant de garder la stérilité.

Consommer informatiquement: Acter informatiquement de l'utilisation.

Manifold : Tuyau ayant de multiples ouvertures pour établir des connexions avec les pompes de remplissage permettant la répartition du produit en flacons.

Mini setup : Changement du matériel en contact avec le vaccin (manifold, pompes...) entre deux cuves.

SAP : Progiciel de gestion d'entreprise qui appartient à la famille des ERP (Enterprise Resource Planning). Il est notamment utilisé au sein du laboratoire pour la gestion de la production avec par exemple la consommation des articles à traçabilité requise.

Setup : Installation du matériel de répartition dans l'isolateur.

Silastic : Tuyau en silicone permettant la circulation du vaccin.

Vide de ligne : Il s'agit d'un contrôle de la zone de production permettant de s'assurer qu'il n'y a plus de trace du lot précédent (produit et documentation).

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : PLAN D'UNE LIGNE DE REPARTITION ASEPTIQUE EN FLACONS DE VACCINS LIQUIDES.

FIGURE 2 : TABLE DE CHARGEMENT DES FLACONS.

FIGURE 3 : LA LAVEUSE.

FIGURE 4 : LE TUNNEL DE DEPYROGENATION.

FIGURE 5 : ISOLATEUR DE REMPLISSAGE.

FIGURE 6 : PREPARATION DE L'ISOLATEUR DE REMPLISSAGE

FIGURE 7 : FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DPTE.

FIGURE 8 : STATION DE DECHARGEMENT DES BOUCHONS.

FIGURE 9 : DESCRIPTION D'UN FLACON.

FIGURE 10 : DESCRIPTION D'UNE CAPSULE.

FIGURE 11 : MIREUSE AUTOMATIQUE.

FIGURE 12 : LES DIFFERENTES ETAPES DE LA LYOPHILISATION.

FIGURE 13 : PLAN D'UNE LIGNE DE REPARTITION ASEPTIQUE EN FLACONS DE VACCINS LYOPHILISES.

FIGURE 14 : ISOLATEUR SERVANT DE ZONE TAMPON.

FIGURE 15 : LES LYOPHILISATEURS

FIGURE 16 : CHARIOT DE DECHARGEMENT.

FIGURE 17 : TABLE DE DEFORMATAGE.

FIGURE 18 : REPRESENTATION DE L'ANCIEN MODE DE PRODUCTION SUR UNE PLAGE ASEPTIQUE DE 96 HEURES.

FIGURE 19 : REPRESENTATION DU MODE CAMPAGNE AVEC UNE PLAGE ASEPTIQUE DE 240 HEURES.

FIGURE 20 : REPRESENTATION DES ORDRES DE FABRICATION ASSOCIES A LA PLAGE ASEPTIQUE DE 240 HEURES.

FIGURE 21 : LOGIGRAMME D'AIDE A LA DECISION POUR LE RETOUR PRODUIT CUVE.

FIGURE 22 : LA REGULARISATION DES CONSOMMATIONS.

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE ET CONCENTRATION MAXIMALE AUTORISEE POUR LES PARTICULES EN SUSPENSION DANS L'AIR.

TABLEAU 2 : RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE DES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE DURANT LA PRODUCTION.

INTRODUCTION [1]

La demande de vaccins est forte notamment dans les pays en voie de développement. Plus de trente vaccins sont commercialisés à travers le monde par le laboratoire GlaxoSmithKline Vaccines, parmi eux des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, la grippe saisonnière, la méningite et des vaccins en cours de lancement tels que le vaccin contre le paludisme ou encore contre le zona. 80% des volumes produits sont à destination des pays les plus défavorisés. Avec 29% de parts de marché, GSK Vaccines est l'un des premiers fournisseurs mondial de vaccins, ce qui lui confère une grande responsabilité en terme de santé publique.

Depuis son acquisition par GSK Vaccines, le site de Saint-Amand-les-Eaux est en constante évolution. Avec une capacité de production de 300 millions de doses par an à terme et afin de répondre à une demande mondiale croissante de vaccins, le laboratoire doit augmenter ses capacités de productions actuelles. Ceci commence par la fiabilisation et la standardisation des lignes de production afin d'augmenter leur cadence technique et d'avoir le maximum de lots démarrés bons du premier coup. Les équipes de production jouent également un rôle essentiel; la polyvalence des équipes ainsi que leur roulement et recouvrement permettent un fonctionnement continu des lignes. Enfin, l'augmentation de la disponibilité des lignes a toute son importance, celle-ci est obtenue notamment par la mise en place d'un nouveau mode production appelé le mode campagne.

Le vaccin étant un produit instable à la chaleur et aux radiations, la stérilisation ne peut avoir lieu dans le contenant final. L'ensemble du processus de fabrication des vaccins est de ce fait un processus aseptique réalisé dans des isolateurs, de la formulation à la répartition en flacons, ce qui garantit une assurance de stérilité des produits. Des contrôles environnementaux réguliers ainsi que des contrôles sur le produit sont réalisés afin d'assurer la qualité des vaccins tout au long de la répartition.

A travers cette thèse, nous verrons tout d'abord le fonctionnement d'une ligne de répartition aseptique en flacons de vaccins liquides et cryodesséchés ainsi

que les contrôles environnementaux associés. Nous présenterons ensuite le mode campagne notamment son intérêt et sa mise en place. Enfin nous nous focaliserons sur une action inhérente à ce mode de production : la création d'un ordre de fabrication chapeau.

PARTIE I : LA FABRICATION ASEPTIQUE DE VACCINS LIQUIDES ET CRYODESSECHES EN FLACONS.

I. Environnement associé à la fabrication [2].

Le processus de fabrication de vaccins est un processus aseptique, il impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La fabrication doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée, ce sont des zones conçues de manière à pouvoir maîtriser l'environnement de la production.

On distingue quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée. Elles sont définies selon la criticité des opérations réalisées. Les Bonnes Pratiques de Fabrication les caractérisent de la manière suivante :

- Classe A : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0.36 – 0.54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé. Un flux d'air unidirectionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîtes à gants ».
- Classe B : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- Classe C et D : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication de médicaments stériles.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication définissent des limites admissibles pour les particules et les micro-organismes. Concernant la contamination particulaire, elles imposent des classes de qualité d'air. Le nombre maximal de particules en suspension dans l'air autorisé est donné dans le tableau ci-dessous. Les limites sont définies pour deux états : au repos et en activité.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Tableau 1 : Classification des zones à atmosphère contrôlée et concentration maximale autorisée pour les particules en suspension dans l'air.

Concernant la contamination microbiologique, les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent le respect des limites suivantes :

<i>Limites recommandées de contamination microbiologique (a)</i>				
<i>Classe</i>	<i>Echantillon d'air ufc/m³</i>	<i>boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)</i>	<i>géloses de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque</i>	<i>empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant</i>
<i>A</i>	<i><1</i>	<i><1</i>	<i><1</i>	<i><1</i>
<i>B</i>	<i>10</i>	<i>5</i>	<i>5</i>	<i>5</i>
<i>C</i>	<i>100</i>	<i>50</i>	<i>25</i>	<i>-</i>
<i>D</i>	<i>200</i>	<i>100</i>	<i>50</i>	<i>-</i>

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Les classes des zones peuvent être référencées également selon la norme ISO 14644-1. Il existe une équivalence entre les classifications BPF et ISO 14644-1.

Les paramètres environnementaux (pression, température, humidité, contamination particulaire) de l'ensemble des locaux de production et des équipements associés sont vérifiés de la fin du nettoyage jusqu'au début et pour toute la durée des opérations de production :

- Une température de 20°C +/- 2°C est recommandée au sein des zones aseptiques. Au-delà, il y a un risque de transpiration et ainsi génération de particules et contaminants ; en dessous la température est considérée inconfortable.

- Concernant l'humidité relative, celle-ci doit être comprise entre 30% et 50%. Une humidité relative basse favorise l'électricité statique et ainsi l'attraction de particules. Une humidité relative élevée favorise l'émission de particules par la transpiration, la détérioration des équipements, et le développement de moisissures.

- Des cascades de pression doivent être établies entre les zones de propreté différentes ; l'objectif est d'empêcher les zones les plus propres d'être contaminées par l'air des zones les moins propres. Ces différences de pression sont de 10 – 15 Pa.

II. Présentation d'une ligne de répartition aseptique en flacons.

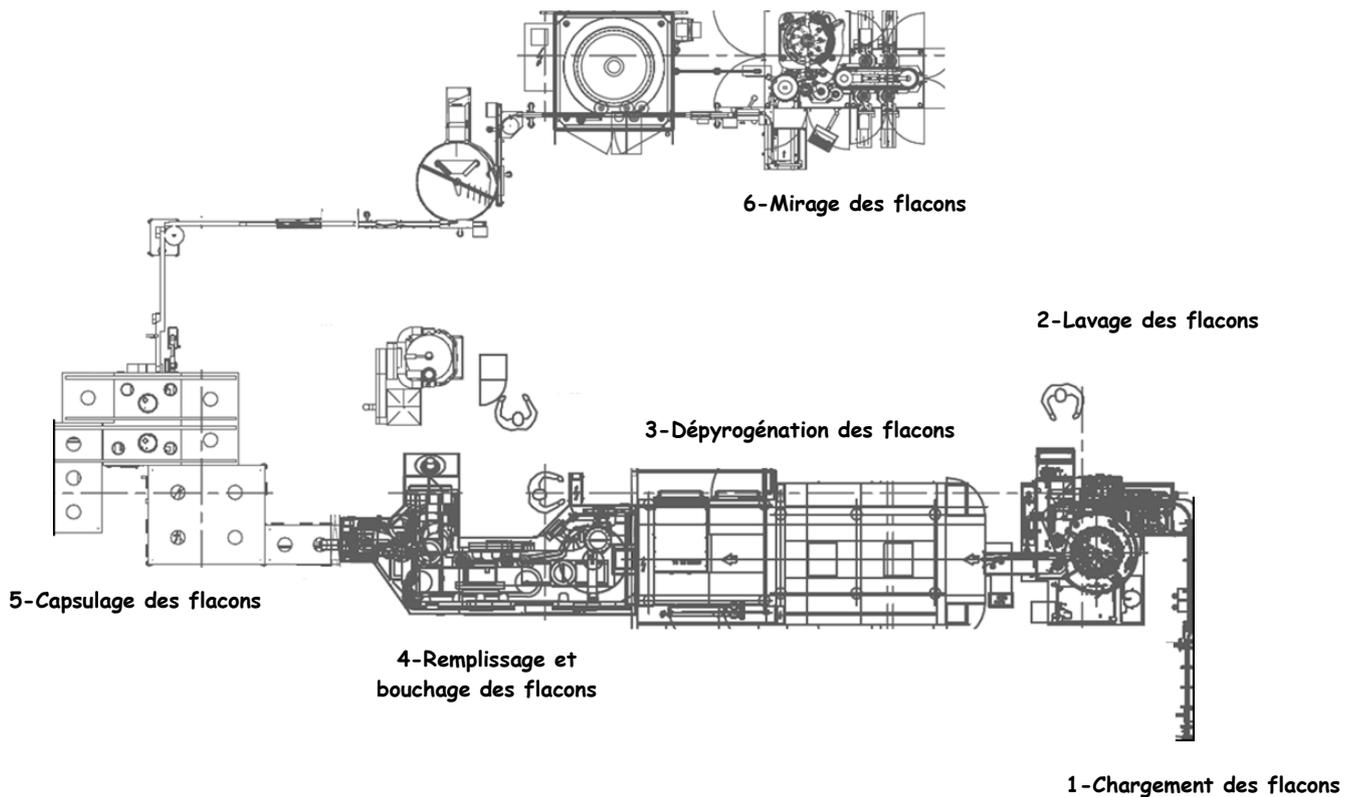


Figure 1: Plan d'une ligne de répartition aseptique en flacons de vaccins liquides.

La ligne de répartition aseptique est divisée en plusieurs zones : la zone de lavage, la zone de répartition, la zone de capsulage et la zone d'inspection.

1. La zone de lavage.

Les flacons fournis initialement dans des boîtes contenant 450 flacons vides sont chargés manuellement sur la ligne de production par le biais d'une table dite de chargement. Ils sont ensuite transportés via un convoyeur jusqu'à une laveuse. Un capteur d'accumulation minimum ainsi qu'un détecteur de flacons couchés sont présents le long du convoyeur; ces derniers sont rejetés dans un bac. Cette opération de chargement a lieu dans une zone de classe D.



Figure 2 : Table de chargement des flacons.

18 000 flacons peuvent être chargés dans la laveuse, un arrêt de 10 minutes a lieu entre chaque chargement. Les flacons sont plongés dans un bain à ultrasons puis transportés individuellement vers une station rotative. Ils y sont retournés à 180° afin d'être nettoyés avec de l'eau pour préparation injectable et siliconés à l'intérieur et l'extérieur. Puis ils subissent un soufflage intérieur et extérieur à l'air comprimé stérile avant d'être à nouveau retournés de 180° et transférés vers le convoyeur de sortie de la station. Un capteur comptabilise le nombre de flacons sortant.

Le siliconage extérieur a pour intérêt de faciliter le convoyage, il amortit les chocs entre les flacons et diminue ainsi le risque de casse. Quant au siliconage intérieur, il a comme intérêt d'isoler le vaccin du verre ainsi l'entièreté du vaccin présent dans le flacon sera restituée lors de l'administration au patient. Le fonctionnement des postes de siliconage interne est vérifié visuellement tous les 10 000 flacons.



Figure 3 : La laveuse.

Les flacons sortent de la laveuse et entrent dans un tunnel de dépyrogénéation qui charge jusqu'à 30 000 flacons. Ils y sont préchauffés, séchés, stérilisés et dépyrogénéés grâce à de l'air pulsé entre 180 et 350°C pendant environ 1H30 puis refroidis à 12-25°C; le vaccin est ainsi réparti dans des flacons à température ambiante afin d'éviter la dégradation. Le temps maximum d'exposition en zone chaude est de 5H. La chaleur diffusée lors de ces opérations de stérilisation et dépyrogénéation permet de réticuler le silicone; celui-ci adhère alors mieux au verre. Ces opérations s'effectuent dans une zone de classe C. Les flacons se dirigent ensuite vers l'isolateur de remplissage.



Figure 4 : Le tunnel de dépyrogénéation.

2. La zone de répartition.

La zone de répartition est constituée d'un isolateur de remplissage. Il permet la répartition du vaccin en flacons dans des conditions strictes d'asepsie, en classe A, afin de garantir la sécurité du produit. L'environnement immédiat de l'isolateur constitue une zone de classe C. Le processus est entièrement automatisé mais sous surveillance constante des équipes de production.

A. Description de l'isolateur.

L'isolateur est une enceinte en acier inoxydable d'environ 376 litres à parois rigides équipé de fenêtres en verre. Cette enceinte est décontaminée grâce à de la vapeur de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Après stérilisation, l'asepsie de l'isolateur est maintenue par une surpression de 45 Pa et un flux d'air laminaire. Ce flux d'air doit être exempt de toute particule ou contaminant, ce qui est assuré par l'utilisation d'un filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) retenant au moins 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à $0,3 \mu m$.



Figure 5 : Isolateur de remplissage.

Avant de débuter un cycle de remplissage, les opérateurs de production doivent préparer l'ensemble du matériel nécessaire à la répartition à l'intérieur de l'isolateur (le terme de « setup » sera employé dans la suite de cette thèse pour faire référence à cette pratique) et lancent un cycle de stérilisation.

Les opérateurs vérifient que les opérations de fin de production du cycle précédent telles que le débarrassage, le nettoyage et le contrôle du vide de ligne aient bien été effectuées. De même, ils vérifient la conformité du montage des pièces de format ainsi que du test d'intégrité des gants. Ils procèdent ensuite à l'installation de la charge conformément au plan de charge de l'isolateur. La charge est composée des accessoires faisant partie de l'isolateur (crochets...) et des consommables associés au lot (boîtes de Pétri...). Les consommables sont désinfectés à l'alcool isopropylique avant d'être mis en place dans l'isolateur.



Figure 6 : Préparation de l'isolateur de remplissage

Enfin, les opérateurs installent les érecteurs de gants de manière à ce que les gants soient correctement positionnés et ne présentent aucun pli. Le cycle de stérilisation peut alors être lancé. L'isolateur fonctionne au ralenti afin que la stérilisation soit efficace sur l'intégralité des pièces de la machine; celle-ci terminée la quantité de H_2O_2 résiduelle est mesurée. La durée entre la fin du cycle de stérilisation et le début des opérations de production, appelée la durée de maintien de la stérilité (« sterile hold time »), doit être inférieure à 96 heures.

Une partie du matériel de répartition est donc installée dans l'isolateur avant le cycle de stérilisation, le reste du matériel est stérilisé à l'autoclave dans des conteneurs à Double Porte de Transfert Etanche (DPTE) mis en place après le cycle de stérilisation. L'introduction de matériel dans l'isolateur est une étape critique. Le système DPTE [3] est un système de port de transfert rapide permettant le transfert

stérile entre deux espaces stériles. Il repose sur l'interaction entre deux unités distinctes (Alpha et Bêta), chacune équipée d'une porte, d'un verrouillage et d'une fonction hermétique. L'unité Alpha est montée sur la surface de l'isolateur tandis que l'unité Bêta est amovible et recouvre hermétiquement le conteneur. L'unité Bêta est approchée et fixée sur l'unité Alpha de la porte DPTE de l'isolateur. Après rotation du conteneur DPTE permettant l'ouverture de la porte, le matériel peut être introduit ou évacué de l'isolateur.

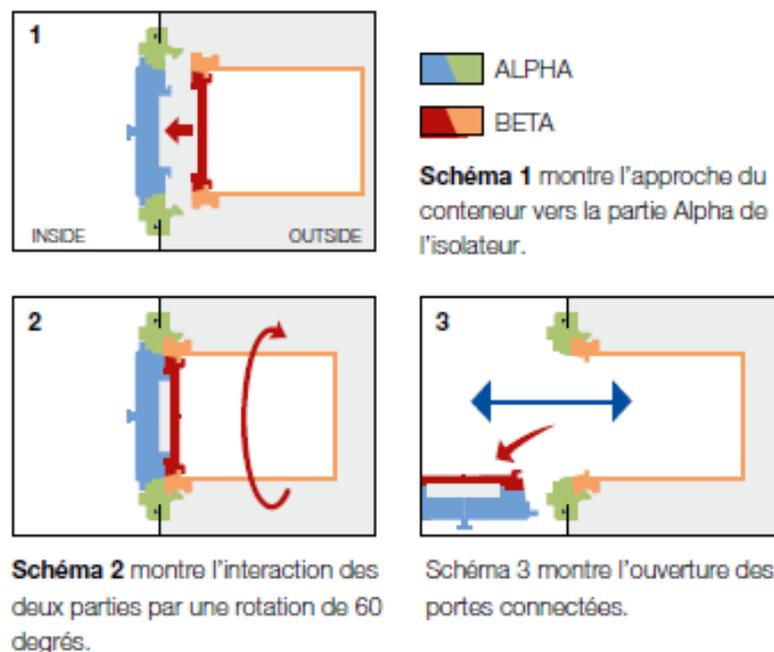


Figure 7 : Fonctionnement du système DPTE [3]

Une fois le cycle de stérilisation de l'isolateur terminé, les opérateurs préparent la ligne pour la répartition aseptique. Comme vu ci-dessus, des conteneurs DPTE sont utilisés afin d'introduire au sein de l'isolateur le matériel nécessaire à la répartition (pinces, ciseaux, pompes...). Les boîtes de Pétri sont mises en place dans les biocollecteurs d'air ainsi que le matériel nécessaire à la répartition : le manifold, les pompes, les aiguilles et un filtre selon le produit réparti. Les vaccins tels que Boostrix® ou Synflorix® présentent des agrégats, une filtration clarifiante est alors réalisée avec un filtre de porosité de 100 microns. Les filtres de porosité inférieure à 100 microns ne doivent pas être utilisés afin de ne pas filtrer l'aluminium contenu dans ces vaccins et d'éviter le risque de colmatage.

Les opérateurs procèdent ensuite à la connexion de la cuve à l'isolateur via des transferts aseptiques internes puis ils démarrent la pompe péristaltique; celle-ci permet l'aspiration du produit de la cuve vers la remplisseuse. Le principe de pompage par péristaltisme est basé sur la compression et la décompression alternative du tuyau flexible à l'intérieur du corps de la pompe, ce qui a pour effet l'aspiration du produit et sa propulsion. Une purge du filtre (si applicable) et une purge des pompes de remplissage sont effectuées : 300 flacons sont utilisés. Les opérations de production peuvent alors débuter.

Les différentes activités réalisées lors du processus de répartition aseptique sont regroupées dans des familles d'opérations selon leur type et leur criticité (le risque aseptique, la difficulté à réaliser l'intervention et le nombre d'intervenants): 3 niveaux sont distingués :

- N1 : les manipulations de routine ou interventions sur un incident non critique,
- N2 : les connexions aseptiques ou interventions sur un incident critique,
- N3 : les manipulations durant l'installation de la ligne ou interventions sur un incident très critique.

B. La répartition.

Les flacons, une fois nettoyés, siliconés, stérilisés et dépyrogénéisés, sont remplis et bouchonnés. Une table dite déformatrice permet la remise en ligne des flacons sortant du tunnel de dépyrogénéation. La station de remplissage avec l'ensemble des pompes et aiguilles permet le remplissage en flacons. Un ensemble de trémie et bol vibrant permet l'acheminement des bouchons via la station de bouchonnage. Cette dernière réalise la dépose des bouchons sur les flacons. Des capteurs permettent d'éliminer automatiquement les flacons non bouchonnés. Une vis sans fin de sortie permet le transfert des flacons répartis et bouchonnés vers la capsuleuse pour les vaccins liquides et vers un isolateur « tampon » pour les vaccins lyophilisés.



Figure 8 : Station de déchargement des bouchons.

Les bouchons sont préparés par le service de logistique aseptique. Ils sont lavés, siliconés, stérilisés et conditionnés dans une cuve propre et stérile. Celle-ci est fixée sur une station de déchargement qui permet de la connecter sur une double porte de transfert étanche de la remplisseuse et ainsi de l'alimenter en bouchons. L'alimentation est régulée par une trappe disposée à l'intérieur de la cuve laissant écouler la quantité de bouchons souhaitée. La régulation est gérée automatiquement grâce à une cellule de détection de présence bouchons disposée à l'intérieur de la trémie de l'isolateur. Pour les lignes de vaccins liquides, la cuve peut contenir de 120 000 à 260 000 bouchons, pour celles de vaccins lyophilisés de 80 000 à 180 000.

C. Les contrôles effectués au cours de la répartition.

a) Les contrôles réalisés sur le produit.

Le contrôle de l'homogénéité du produit ainsi que du volume de remplissage sont réalisés afin de garantir la qualité des vaccins tout au long du processus.

- La néphélobimétrie.

La néphélobimétrie est une méthode analytique permettant d'évaluer la concentration de particules en suspension. Elle est basée sur le principe selon lequel

la lumière, passant par un milieu contenant des particules dispersées d'un indice différent de celui du milieu, diminue en intensité du fait d'un phénomène de dispersion. L'intensité de la lumière dispersée dans une direction donnée par rapport à la direction de la lumière incidente est mesurée. La diffusion est liée aux matières en suspension et dépend de la taille, de la forme et de l'indice de réfraction des particules ainsi que de la longueur d'onde de la lumière incidente. La mesure est réalisée à l'aide d'un néphélomètre; l'unité de mesure est l'UTN (Unité de Turbidité Néphélométrique).

Au cours de la production, la néphélométrie est réalisée. Elle consiste à contrôler l'homogénéité d'une suspension. Des vaccins tels que Synflorix® qui sont des suspensions, nécessitent une agitation de la cuve tout au long de la production et un contrôle d'homogénéité. La néphélométrie permet également de s'assurer que le bon vaccin est réparti. La néphélométrie de référence est réalisée en début de répartition sur un prélèvement de 3 flacons, la moyenne des prélèvements constitue la valeur de référence; celle-ci est comparée aux spécifications du vaccin. Les opérateurs l'effectuent ensuite toutes les 30 minutes pour les vaccins liquides et à chaque fin d'étagère chargée dans le lyophilisateur pour les vaccins lyophilisés. Des mesures supplémentaires sont effectuées à chaque redémarrage de la ligne après un arrêt trop long (5 minutes et 24 secondes), correspondant au temps validé équivalent à la sédimentation dans les silastics, afin de s'assurer que la production redémarre avec un vaccin homogène. Lorsque la masse du produit dans la cuve est de huit kilos, poids correspondant à un volume de vaccin sous la pâle d'agitation, l'homogénéité n'est plus assurée que par la recirculation, ainsi la néphélométrie doit être renforcée et réalisée toutes les 15 minutes. Lorsque la masse restante est de trois kilos, la répartition de la cuve est arrêtée.

- Contrôle automatique du poids.

La remplisseuse par un contrôle automatique de pesée garantit la conformité du volume de remplissage des flacons. Une balance pèse la masse des flacons avant remplissage et une autre après afin de déterminer le volume rempli correspondant au poids net. 4 unités sont prélevées toutes les 500 unités remplies. Les balances sont vérifiées toutes les 24 heures grâce à des poids étalon.

Au sein de la remplisseuse se trouvent différentes cellules de détection :

- Un détecteur vérifie si la quantité de flacons présente sur la table déformatrice est suffisante pour permettre le démarrage de la remplisseuse. En cas d'accumulation, une alarme se déclenche et la remplisseuse s'arrête.
- Un détecteur stoppe la remplisseuse dès lors qu'un flacon est couché.
- Un détecteur contrôle la présence et la hauteur des bouchons; en cas de non-conformité, c'est-à-dire de l'absence de bouchons, de bouchons trop hauts, les flacons sont rejetés. Si trois flacons consécutifs ou plus passent non conformes, la machine s'arrête et une alarme se déclenche.

b) Les contrôles environnementaux associés au travail en zone de classe A

La stérilité de l'isolateur est vérifiée tout au long de la production grâce à des contrôles environnementaux réguliers. Le monitoring environnemental regroupe le suivi des particules ainsi que la présence ou non de micro-organismes.

- Comptage particulaire.

Les contrôles particuliers sont effectués à l'aide de compteurs de particules placés à des endroits critiques. Ils permettent de compter le nombre de particules de 5 microns et 0.5 microns dans un volume donné. Un volume d'air prédéfini est prélevé de façon régulière, tout dépassement de seuil induit une mise en alarme du système.

- Contrôles microbiologiques.

Les bonnes pratiques de fabrication recommandent pour la surveillance microbiologique un contrôle de l'air par prélèvement dynamique et par sédimentation, un contrôle de surface par gélose de contact ainsi qu'un contrôle par empreintes des gants des opérateurs. Ceux-ci sont effectués sur des géloses de type Trypticase Soja Agar qui contiennent un neutralisant, le pyruvate de sodium, pour inhiber l'effet

antimicrobien du peroxyde d'hydrogène vaporisé au sein de l'isolateur. Les géloses doivent être incubées maximum 96 heures après leur exposition. Elles sont sorties de l'isolateur via DPTTE et transférées au laboratoire d'incubation accompagnée d'une « feuille II (Inspection Instruction) » qui détaille les contrôles environnementaux à réaliser sur le lot.

- Prélèvements d'air actif (ou dynamique).

Les prélèvements d'air actif sont réalisés au moyen d'un biocollecteur d'air. Un volume connu d'air de 1000 litres est aspiré toutes les 10 minutes au travers d'un crible. Le flux d'air s'impacte sur l'ensemble de la surface de la gélose. Les biocollecteurs sont situés aux endroits critiques de l'isolateur.

Le premier prélèvement est réalisé au plus tôt après le retrait des érecteurs de gants puis au début du travail de chaque équipe de production. Une fois les opérations de production terminées, un dernier contrôle est effectué avant que les autres contrôles environnementaux de fin de production soient réalisés.

- Prélèvements d'air statique (ou par sédimentation).

Les prélèvements d'air par sédimentation se font sur une durée d'une à quatre heures. Une fois le premier prélèvement d'air actif effectué, une boîte de pétri est exposée au même endroit que le biocollecteur d'air. Au bout de quatre heures, la gélose est remplacée par une autre ainsi de suite jusqu'au prochain contrôle d'air par impaction.

- Contrôles des gants.

Les contrôles des gants de l'isolateur dits « empreintes gantaires » s'effectuent avant les prélèvements de surface en fin de campagne de production. Ils permettent d'évaluer le niveau de contamination des mains des opérateurs.

- Contrôles de surfaces.

Les contrôles de surfaces ont lieu en fin de campagne de production. La surface de la gélose de la boîte de pétri est appliquée sur la surface à prélever. Un contact complet entre les deux surfaces doit être effectué quelques secondes en exerçant une légère pression ne déformant ou ne détériorant pas la gélose.

3. La capsuleuse.

Suite au remplissage, une capsule est sertie sur les flacons. La capsuleuse est alimentée en capsules par une trémie et un bol vibrant. Les flacons n'ayant pas de capsule ou ayant une capsule mal positionnée sont rejetés. La qualité du sertissage des 15 premiers flacons est vérifiée visuellement ; si ceux-ci sont conformes, le capsulage peut démarrer. Un contrôle automatique à 100% du sertissage est effectué ainsi qu'un contrôle manuel de 15 unités environ tous les 10000 flacons. Le sertissage suffisant de la jupe (partie basse de la capsule), la hauteur et le centrage de la capsule ainsi que la présence du flip-off (partie haute de la capsule dont la couleur permet l'identification du vaccin) sont vérifiés.

Les flacons sont acheminés jusqu'à la capsuleuse, par un convoyeur protégé et sous flux laminaire, dans un oRWB (Open Rigid Wall Barrier : environnement ouvert sous flux protégé vis-à-vis d'un environnement extérieur). Le sertissage, quant à lui, est effectué sous flux laminaire dans le cRWB (close Rigid Wall Barrier : environnement fermé sous flux protégé vis-à-vis d'un environnement extérieur). Un RWB est défini comme un espace où le flux unidirectionnel est délimité par des panneaux rigides transparents équipés de gants permettant des interventions légères sans perturbation du flux. A l'intérieur de ceux-ci se trouve une classe de qualité d'air dite « A supply » ; elle correspond à une classe A concernant la contamination microbologique et à une classe B concernant la contamination particulaire.

4. La zone de mirage.

La zone de mirage est constituée d'une table « tampon » présente entre la capsuleuse et la mireuse et d'une mireuse automatique. L'environnement de la zone est de classe D.

La mireuse, alimentée automatiquement via la table tampon, permet une inspection visuelle automatique à 100% des flacons à l'aide d'un ensemble de caméras. Différents défauts y sont relevés : défauts sur le flacon (défaut de paroi, d'épaulement, de talon, de fond), absence de bouchon, absence de capsule, sertissage incomplet, présence de particules, défaut de remplissage, défaut d'opacité, défaut couleur de flip off.

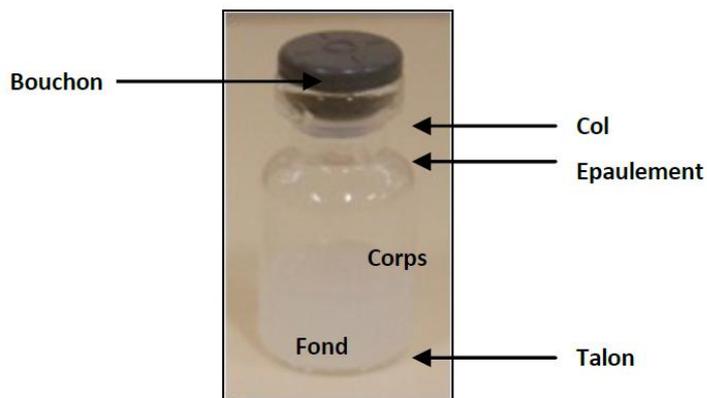


Figure 9 : Description d'un flacon.

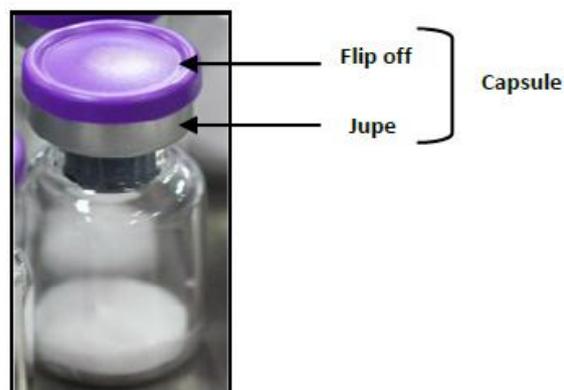


Figure 10 : Description d'une capsule.

Différents convoyeurs sont utilisés pour sortir de la machine les flacons conformes (acceptés), non conformes (rejetés) et ceux dont le statut de contrôle n'est pas défini. Ces derniers sont mirés manuellement afin de vérifier la présence ou non de défaut, ils correspondent à environ 5% de la production.

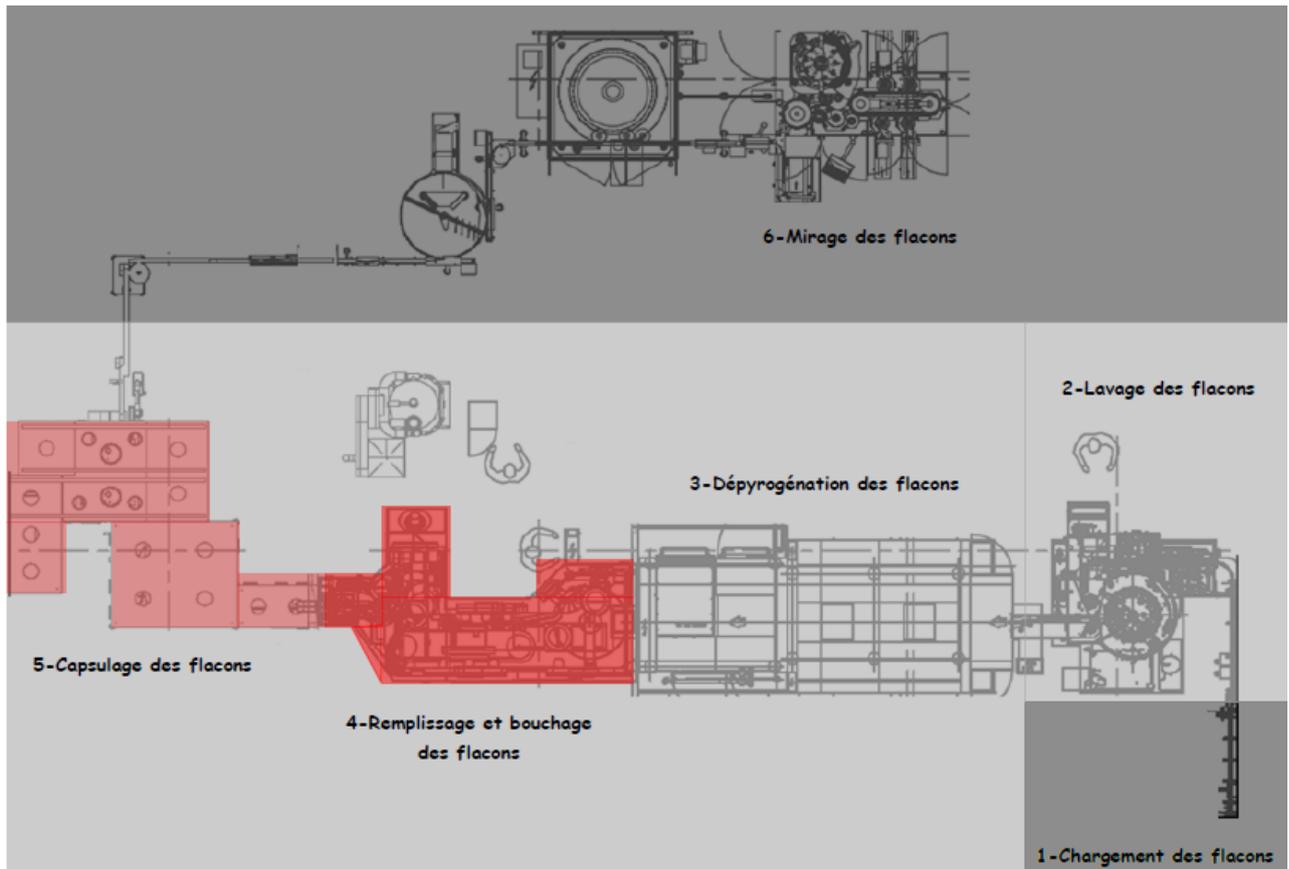
Les flacons de vaccins liquides non conformes au premier passage sont réinspectés tandis que les flacons de vaccins lyophilisés, dont les lyophilisats peuvent être endommagés par la réinspection, sont éjectés directement.

Les flacons sont ensuite mis en boîtes puis en palettes. Chaque boîte est constituée de 490 flacons. Les palettes sont stockées en chambre froide.



Figure 11 : Mireuse automatique.

En résumé, une illustration des différentes classes environnementales présentes sur la ligne de répartition de vaccins liquides en flacons :



- Classe A
- Classe A Supply
- Classe C
- Classe D

III. Cas d'une ligne de répartition en flacons de vaccins lyophilisés.

1. La lyophilisation.

La lyophilisation est un processus de congélation et sublimation de l'eau présente dans le vaccin afin d'obtenir une forme sèche qui se conserve plus facilement et plus longtemps. Cette technique permet de faciliter le transport et d'augmenter la stabilité du vaccin dans le temps. Elle est réalisée par un lyophilisateur, équipement particulièrement complexe.

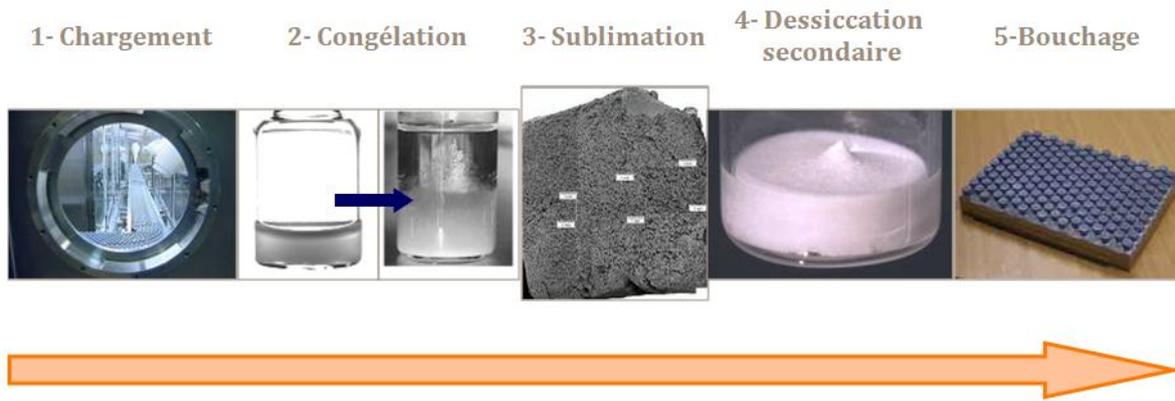


Figure 12 : Les différentes étapes de la lyophilisation.

Le produit est tout d'abord congelé à pression atmosphérique sur les étagères du lyophilisateur. Cette phase de congélation permet d'amener l'eau contenue dans le vaccin à l'état solide. La pression dans l'enceinte du lyophilisateur est ensuite descendue en dessous de la tension de vapeur de la glace ainsi la sublimation commence. L'eau contenue dans le produit passe alors de l'état solide à l'état de vapeur sans passer par l'état liquide. Il s'ensuit une étape de dessiccation secondaire afin d'éliminer les particules d'eau restantes; le produit est chauffé sans le dégrader et le niveau de vide baissé afin de favoriser l'évaporation.

2. Spécificités des vaccins lyophilisés.

Les activités spécifiques d'une ligne de répartition de vaccins lyophilisés sont le chargement et le déchargement des lyophilisateurs, et la lyophilisation en elle-même.

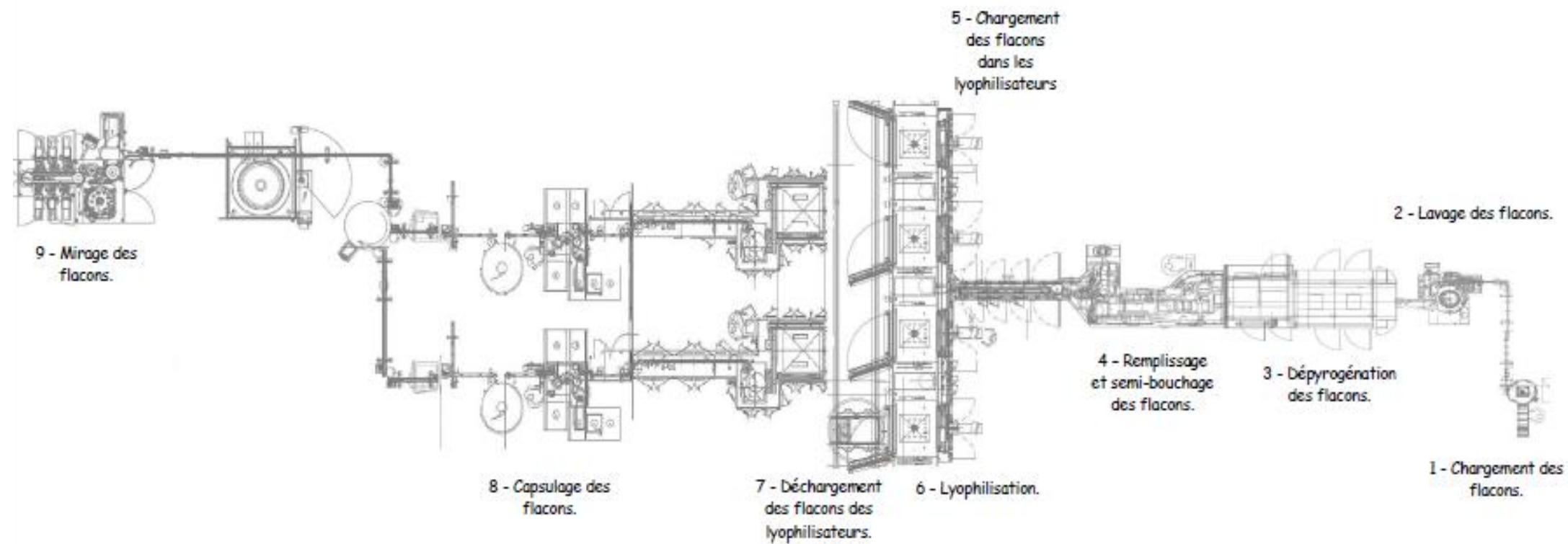


Figure 13 : Plan d'une ligne de répartition aseptique en flacons de vaccins lyophilisés.

Les vaccins destinés à être lyophilisés sont acheminés dans un isolateur avec un système de cinq convoyeurs en serpentín qui sert de zone de tampon avant le chargement des lyophilisateurs. La zone tampon contient une quantité de flacons équivalente au nombre de flacons répartis entre deux contrôles automatiques du poids sur la remplisseuse.



Figure 14 : Isolateur servant de zone tampon.

Les flacons sont ensuite dirigés vers une des quatre stations de chargement de la ligne afin d'être chargés dans l'un des quatre lyophilisateurs. Chaque lyophilisateur est constitué de quinze étagères et possède son propre système de chargement. Le chargement se fait sur un seul lyophilisateur à la fois. La première étagère du lyophilisateur s'aligne au niveau d'une station de chargement, les guides latéraux du lyophilisateur se mettent en place, l'étagère est ainsi prête pour le chargement. La connexion entre le lyophilisateur et la station de chargement se fait grâce à la jonction entre un pont levis et un plateau intermédiaire. Une fois l'étagère chargée, le plateau intermédiaire se désaccoste, les guides latéraux de l'étagère se rétractent, et l'étagère monte laissant place à la suivante. Les guides latéraux se mettent en position, le plateau intermédiaire s'accoste, le chargement continue et ainsi de suite. Chaque étagère peut recevoir jusqu'à 8372 flacons, un lyophilisateur chargé contient donc jusqu'à 125580 flacons.

Il existe deux types de chargement :

- Le chargement en mode rang par rang : les flacons sont accumulés juste devant le pousseur, une fois les 104 rangées formées, le pousseur amène les flacons en position finale sur l'étagère.
- Le chargement en mode début d'étagère : une fois qu'un paquet est formé devant le pousseur, il est amené à la position début d'étagère. Tous les paquets formés sont donc placés au même endroit sur l'étagère et se poussent l'un et l'autre pour atteindre leur position finale.



Figure 15 : Les lyophilisateurs

La durée de chargement d'un lyophilisateur est d'environ 4 heures, quant au déchargement elle est de 8 à 12 heures. La durée d'un cycle de lyophilisation est d'environ 16 heures.

Après la lyophilisation, les étagères s'empilent les unes sur les autres provoquant la descente des bouchons dans les flacons. Un chariot dit de déchargement permet de décharger de manière automatique les étagères des lyophilisateurs et de déposer les flacons sur la table de déformatage. Cette dernière met en ligne les flacons arrivés par paquets pour les convoier vers le capsulage.

Une fois que la dernière étagère est déchargée, le chariot se place en position parking. Si la table de déformatage est vide ou si son seuil de remplissage est inférieur à 75%, le chariot de déchargement vient s'accoster sur la table. Le pousseur se place derrière la dernière rangée de flacons et les pousse vers les convoyeurs.

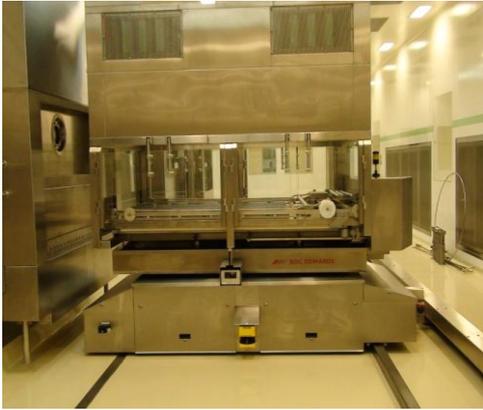


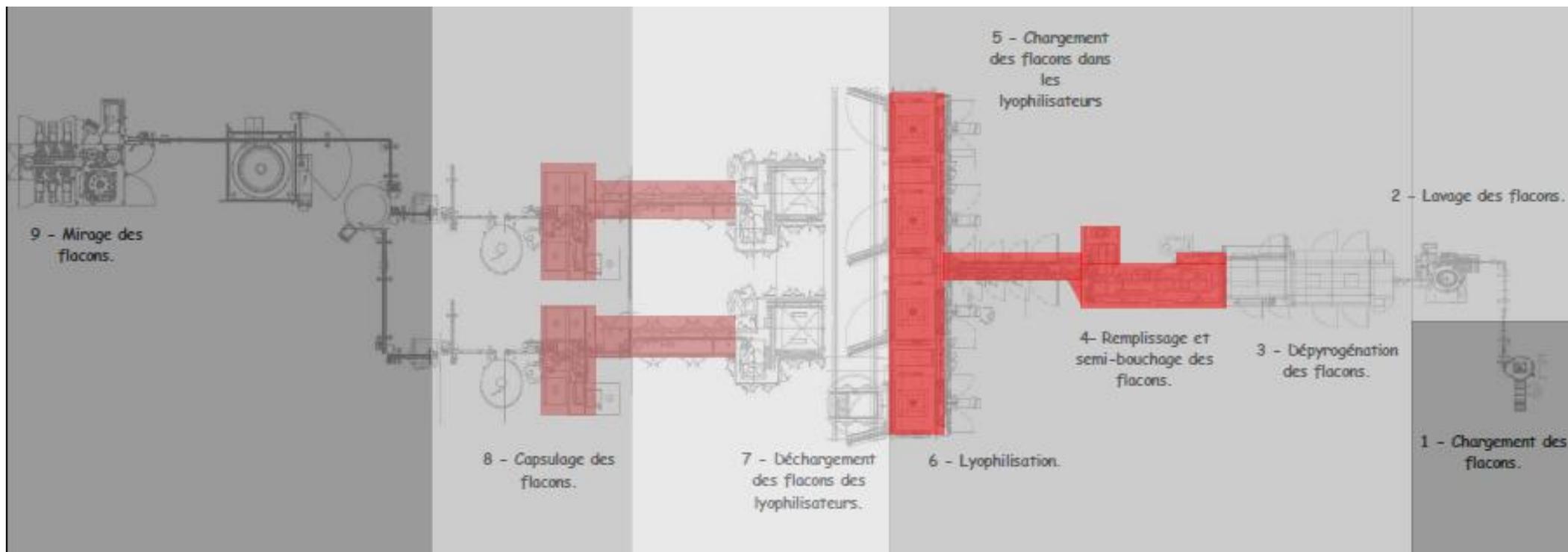
Figure 16 : Chariot de déchargement.



Figure 17 : Table de déformatage.

L'opération de chargement a lieu en classe A car les flacons ne sont pas totalement bouchonnés, quant au déchargement des lyophilisateurs, il a lieu en zone de classe B et sous flux laminaire de classe A.

En résumé, une illustration des différentes classes environnementales présentes sur la ligne de répartition de vaccins cryodesséchés en flacons :



- Classe A
- Classe A Supply
- Classe B
- Classe C
- Classe D

PARTIE II : UN NOUVEAU MODE DE PRODUCTION: LE MODE CAMPAGNE MONOPRODUIT.

I. Présentation du mode campagne.

1. Qu'est-ce que le mode campagne ?

Le mode campagne monoproduit consiste à répartir successivement plusieurs cuves d'un même vaccin sur une même plage aseptique sans reparer l'isolateur entre chaque cuve.

La plage aseptique correspond à la durée de production validée, c'est-à-dire la durée pendant laquelle la stérilité de l'environnement est assurée. Elle débute au retrait du premier érecteur de gant et se termine au dernier flacon rempli sorti de l'isolateur pour les vaccins liquides et à la fermeture de la porte du dernier lyophilisateur chargé pour les vaccins lyophilisés.

Avant la mise en place de ce mode de production, la plage aseptique était de 96 heures maximum ce qui équivalait à 4 jours; 2 cuves pouvaient alors être réparties sur cette plage aseptique. Une réparation de la ligne entre les cuves était obligatoire, c'est-à-dire que l'ensemble du matériel au sein de l'isolateur contenant du vaccin dit matériel « contact produit » (le filtre, le manifold, les pompes, les aiguilles) était remplacé. Cette opération est appelée « mini setup », ce terme sera employé dans la suite de cette thèse pour faire référence à cette pratique

Avec le mode campagne, la plage aseptique passe à 240 heures ce qui équivaut à 10 jours; 9 cuves peuvent être ainsi réparties sur cette même plage aseptique. Il n'y a plus de réparation de la ligne entre les cuves; l'ensemble du matériel « contact produit » n'est plus changé. Une purge de la boucle de recirculation par inversion du sens de rotation de la pompe péristaltique est réalisée, le produit restant dans la boucle est rehomogénéisé avec la cuve suivante.

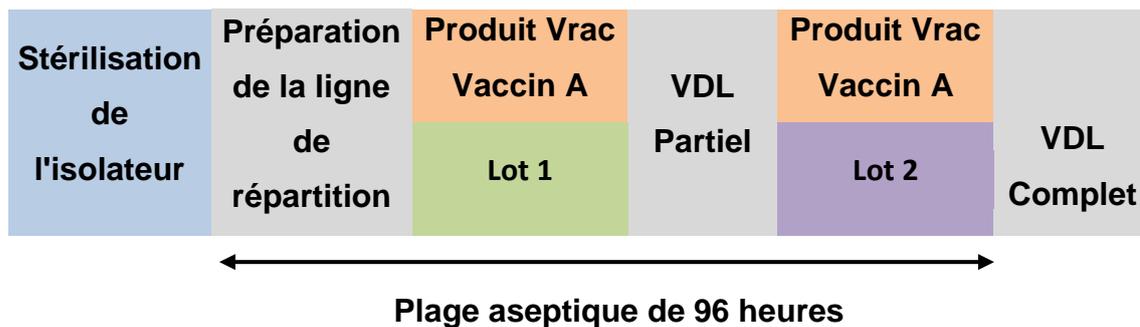


Figure 18 : Représentation de l'ancien mode de production sur une plage aseptique de 96 heures.

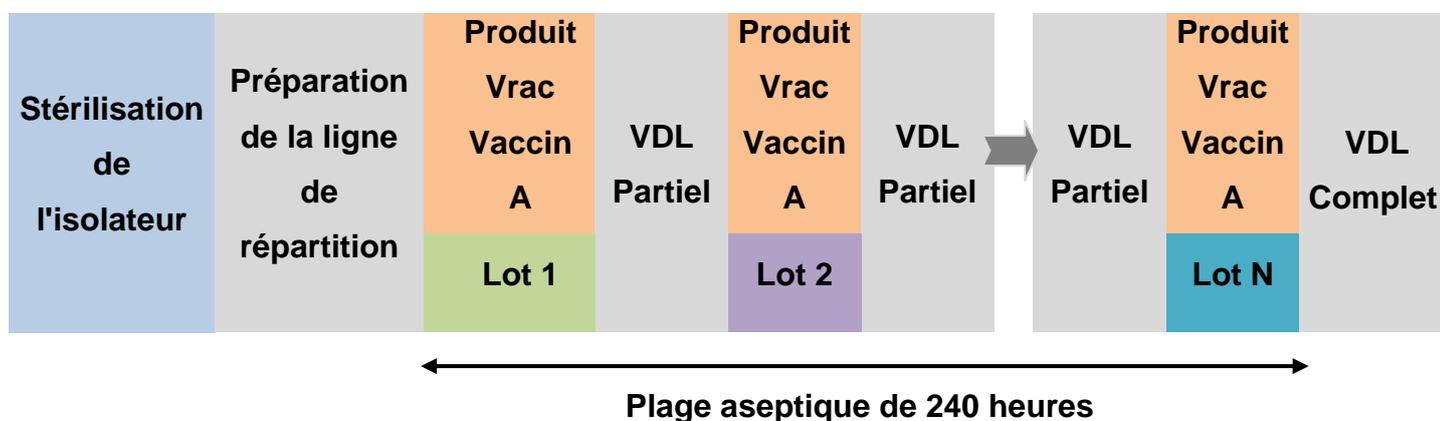


Figure 19 : Représentation du mode campagne avec une plage aseptique de 240 heures.

A chaque répartition aseptique d'un lot de vaccin est associé un ordre de fabrication. Celui-ci regroupe la date de réalisation de la répartition du vaccin, l'allocation des lots des articles à traçabilité requise, l'attribution du numéro de lot, les ressources concernant la ligne de répartition et la quantité à produire. Durant le processus de fabrication, les opérateurs de production sont en charge de consommer sur l'ordre de fabrication les articles à traçabilité requise qui servent à la fabrication ainsi que de déclarer la quantité produite. Concernant les lignes de vaccins liquides, un ordre de fabrication est associé à chaque répartition de lot quant aux lignes de vaccins lyophilisés, un ordre de fabrication dit chargement est associé à chaque campagne de chargement des lyophilisateurs et un ordre de fabrication dit de déchargement est associé à chaque lyophilisateur déchargé.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication définissent un « lot » de la manière suivante : « Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé ». Pour les vaccins lyophilisés, la taille d'un lot est déterminée par une quantité fixée, le contenant d'un lyophilisateur, tandis que pour les vaccins liquides elle est déterminée par une quantité produite dans un intervalle de temps; généralement elle correspond au volume d'une cuve soit 400 000 à 700 000 flacons.

Avec l'ancien mode de production sur les lignes de vaccins liquides, 2 ordres de fabrication étaient reliés à la plage aseptique. Avec le mode campagne, jusqu'à 9 ordres de fabrication peuvent être reliés à la plage aseptique. A chaque ordre de fabrication est associé un dossier de lot et ses check-lists.



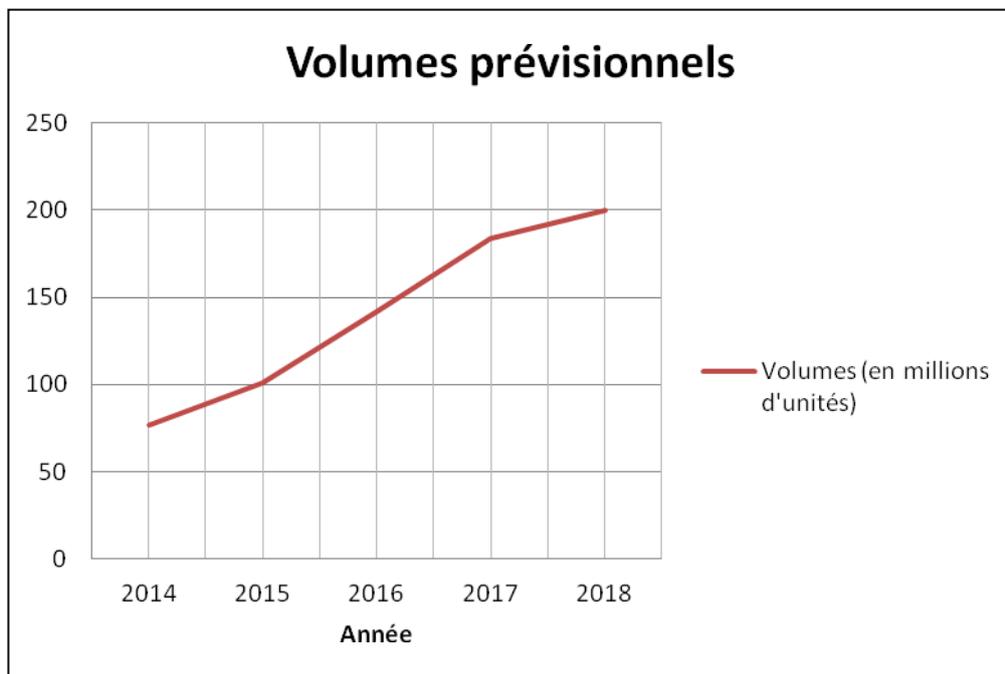
Figure 20 : Représentation des ordres de fabrication associés à la plage aseptique de 240 heures.

Le mode campagne répond à ce qui est défini dans les Bonnes Pratiques de Fabrication : « Fabrication par campagne : Fabrication d'une série de lots du même produit en séquence (séparation dans le temps), durant une période de temps donnée, suivie d'une stricte adhésion aux mesures de contrôle et de nettoyage acceptées avant le passage à un autre produit. Les produits ne sont pas fabriqués au même moment, mais peuvent être fabriqués sur le même équipement ».

2. Les objectifs du mode campagne et ses axes d'organisation.

L'objectif de croissance du laboratoire pour l'année 2015, secteurs seringues et flacons confondus, était de 50% soit 140 millions d'unités produites et pour l'année 2016

de 30% soit 182 millions d'unités produites. Les volumes prévus pour les années à venir présentés dans le graphique ci-dessous sont en nette augmentation.



Concernant le secteur flacons liquides, avec l'ancien mode de production à une cadence des lignes de 12K unités/heure, 1.6 millions unités étaient produites par semaine et 59 annuellement ; ce qui est insuffisant pour répondre aux volumes prévisionnels. Ainsi les capacités hebdomadaires des lignes doivent être augmentées afin d'atteindre les volumes prévus pour l'année 2016 et de se préparer à ceux des années 2017-2018. L'objectif à terme avec le mode campagne est d'atteindre une cadence de la ligne à 17.5K unités/heure avec la production de 4,2 millions unités par semaine et 154 millions unités par an.

L'augmentation des capacités de production se traduit par l'augmentation du taux de rendement synthétique. C'est un indicateur destiné à suivre le taux d'utilisation des machines ; il permet ainsi d'évaluer les performances des moyens de production. Ce taux est fonction des volumes réalisés, du temps d'ouverture et de la cadence de la ligne.

Une ligne de répartition s'ordonne temporellement de la manière suivante :



Afin d'augmenter le taux de rendement synthétique, le temps d'ouverture des lignes doit être plus important. De ce fait, nous cherchons à diminuer progressivement le temps de nettoyage, le temps de cycle VHP, le temps de préparation ainsi que le temps post-production et cherchons à combler l'inoccupation de la ligne, notamment le week-end.

En mode campagne, le temps d'ouverture est augmenté. En effet, les cycles de stérilisation de l'isolateur ont lieu tout les 240 heures et non plus 96 heures, la ligne est préparée pour la répartition de 9 et non plus 2 cuves, de plus le temps d'inter-lot est diminué du fait qu'il n'y a plus de réparation de l'isolateur entre chaque cuve.

Le temps d'ouverture est également augmenté par la mise en place d'une équipe de suppléance le samedi et le dimanche pour les activités de préparation et de production. Les lignes de répartition sont alors préparées le week-end permettant ainsi le remplissage dès le lundi matin; ultérieurement la production aura lieu le week-end. La mise en place de cette nouvelle équipe implique le recrutement et la formation de personnel

Enfin le temps d'ouverture est augmenté par une cadence plus rapide des lignes; le temps de production pour un même lot est ainsi diminué.

Le mode campagne se met donc en place progressivement. La stratégie pour le secteur flacons liquides est tout d'abord de répartir successivement 3 cuves et d'avoir une équipe Samedi-Dimanche (SD) préparatoire puis de passer à la répartition de 6 cuves avec une équipe Samedi-Dimanche productive. La cadence de la ligne sera ensuite augmentée de 12 à 14K unités/H, puis de 14 à 17,5K unités/H avec la répartition de 9 cuves. Dans le tableau ci-dessous sont présentés ces différents modes de fonctionnement et les volumes projetés associés :

Mode de fonctionnement	Cadence de la ligne en unités/H	Volume projeté par semaine	Volume projeté par an
Mode campagne – SD préparatoire 240H – 3 cuves	12K	2.4M	88.8M
Mode campagne – SD productif 240H – 6 cuves	12K	3M	110M
Mode campagne – SD productif 240H – 6 cuves	14K	3.3M	121M
Mode campagne – SD productif 240H – 9 cuves	17.5K	4.2M	154M

II. Mise en place de ce mode de production.

Afin de mettre en place le mode campagne, les services suivants ont été sollicités : Support Produit Process, Production, Assurance Qualité Opérationnelle, Assurance de Stérilité, Assurance Qualité Libération, Logistique Aseptique, Logistique, Maintenance et Affaires réglementaires.

1. Réalisation de « change control ».

La mise en place de cette stratégie de mode campagne passe par la gestion des changements et des modifications également appelé « change control ». Une demande de modification est effectuée par les acteurs du projet ; le service d'Assurance Qualité l'enregistre et lui attribue une référence. Elle est ensuite analysée par un Comité Change Control ; groupe de personnes multidisciplinaires composé de membres permanents (Assurance Qualité, Affaires Réglementaires, Production, Contrôle Qualité) et d'experts selon la nature du changement. Les demandeurs de la modification définissent un plan d'action qui est approuvé par le Comité Change Control. Chaque personne concernée réalise dans son service les actions définies dans le délai imparti. Lorsque toutes les actions retenues ont été mise en œuvre, le « change control » peut-être approuvé et clôturé. [4]

Les acteurs du projet ont du définir une stratégie au niveau des « change control » puis les rédiger et les soumettre au Comité. Plusieurs « change control » ont été réalisés :

- Un « change control » pour l'extension de la plage aseptique à 240 heures.
- Un « change control » dit « process » pour la production en mode campagne monoproduit. L'impact majeur de ce « change control » est la validation du processus par le test de répartition aseptique.
- Des « change control » dit « produit » pour chaque produit impacté par le « change control » process. Les impacts produits doivent être évalués.
- Un « change control » dit « support » pour la mise en place de béta-bag.

A l'aide du service Affaires Réglementaires, l'impact de ces changements au niveau des autorités et les démarches administratives nécessaires pour la mise en place du projet ont été définies.

Nous allons nous attarder sur le « change control » dit « support ».

Actuellement lors de son changement, le matériel en contact avec le produit est démonté et placé au fond de l'isolateur puis évacué en fin de production, lors de l'ouverture des portes de l'isolateur, afin d'être transféré au service logistique aseptique pour nettoyage et stérilisation. La validation du nettoyage des conteneurs DPTE dans lesquels serait introduit du matériel qui a été en contact avec le produit n'a pas été réalisée. Ainsi, il a été choisi d'utiliser des béta-bag.

Les béta-bag sont des sacs souples à usage unique stérile qui utilisent la même technologie RTP (Rapid Transfer Port) que celle utilisée pour la connexion de conteneurs DPTE; ils se connectent donc sur les portes RTP existantes de l'isolateur. Cette technologie de protocole RTP est validée et le fournisseur est approuvé par le laboratoire car il s'agit du même fournisseur que celui des conteneurs DPTE.

Les béta-bag permettent de transmettre en temps réel au service logistique aseptique le matériel qui a été en contact avec le produit. Ainsi, ils ont comme intérêt d'améliorer le flux de ce matériel, de permettre une plus grande flexibilité au niveau de sa préparation par la logistique aseptique, de diminuer l'encombrement de « matériel

démonté » au sein de l'isolateur et de réduire le « dirty hold time » c'est-à-dire l'intervalle de temps maximum autorisé entre la fin de l'utilisation du matériel et le début de son processus de nettoyage.

Ce type de matériel, support à la production, n'a pas d'impact sur le processus mais peut altérer la qualité en modifiant la classe de l'air. Un test de répartition aseptique doit être réalisé pour valider l'utilisation des béta-bag.

2. Analyse de risque.

Parallèlement à l'élaboration des « change control », une analyse de risque a été réalisée. Elle consiste à identifier les risques liés à la mise en place du mode campagne, à les analyser, à les évaluer et les maîtriser. [5]

Les différences entre les deux modes de production ont été répertoriées afin d'identifier les risques et de les analyser. Des actions ont été proposées pour les éliminer ou les réduire. Suite à ces actions, les risques sont évalués et comparés aux risques déjà identifiés avec l'ancien mode de production.

Les différences identifiées entre les deux modes de production et les risques associés sont présentés dans le tableau suivant :

Ancien mode de production	Mode campagne	Risques identifiés	Actions menées	Niveau de risque suite aux actions
Plage aseptique de 96 heures.	Plage aseptique de 240 heures.	Le risque de rupture de la stérilité du processus de répartition est augmenté.	Réalisation d'un test de répartition aseptique afin de valider la durée de la plage aseptique.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.
Repréparation de la ligne entre chaque cuve.	Suppression de la repréparation de la ligne entre chaque cuve.	Un volume résiduel de la cuve N est rehomogénéisé avec la cuve N+1. Le risque est en cas de non-conformité de la cuve N, celle-ci peut contaminer les cuves N+1.	Des contrôles sont réalisés sur les flacons produits ; la contamination d'une cuve sur les suivantes sera donc détectée. De plus, si une cuve est non conforme, une investigation sera réalisée sur chacune des cuves réparties sur la même plage aseptique afin d'évaluer l'impact produit. Enfin, après analyse des données historiques, la probabilité d'apparition d'une cuve non conforme est de 1.9%	Le niveau de risque est augmenté mais mitigé du fait de la réalisation d'une purge du circuit de répartition, de la recirculation et des mesures de néphélogéométrie. De plus, le volume résiduel de la cuve N représente une quantité inférieure à 150 ml soit 0.02% à 0.5% du volume total de la cuve N+1.
		La contamination depuis la cuve N sur les cuves suivantes du fait d'une inhomogénéité du produit.	L'homogénéité d'un lot est mesurée en continue lors de la répartition via des mesures de néphélogéométrie régulières. La méthodologie de contrôle, de fréquence et les actions à mener en cas de non-conformité sont procédurées.	

Ancien mode de production	Mode campagne	Risques identifiés	Actions menées	Niveau de risque suite aux actions
L'ensemble du matériel est utilisé sur 96 heures.	L'ensemble du matériel est utilisé sur 240 heures.	<p>Les pompes de remplissage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le risque est la génération de particules via un processus de dégradation expliqué par leur utilisation en continue sur 240 heures. 	<p>Améliorer les pompes existantes en modifiant le seuil de tolérance entre le corps de pompe et le piston ou mettre en place des pompes céramiques.</p>	<p>Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle. Le niveau de risque qualité produit n'est pas augmenté, un processus prédictif sur la génération potentielle de particules ainsi qu'un processus de détection de ces particules sont déjà procédurées.</p>
		<p>Les gants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La fréquence du test d'intégrité est diminuée puisqu'il est réalisé en fin de campagne. - L'occurrence de la probabilité d'apparition de gants percés est augmentée. 	<p>Aucune action menée.</p>	<p>Le niveau de risque est identique à la situation initiale. Le contrôle visuel des gants est procéduré, de même que dans le cas de détection de gant percé, une procédure précise le mode opératoire à réaliser.</p>
		<p>Le filtre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colmatage du filtre lié à l'augmentation de la quantité de vaccin passée sur un seul et même filtre. 	<p>Evaluer le colmatage du filtre afin de s'assurer de l'absence d'impact qualité.</p>	<p>Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.</p>

Ancien mode de production	Mode campagne	Risques identifiés	Actions menées	Niveau de risque suite aux actions
Jusqu'à 2 lots peuvent être répartis sur la même plage aseptique.	Jusqu'à 9 lots peuvent être répartis sur la même plage aseptique.	Il n'existe aucun lien informatique entre les lots de ce fait il y a un risque de libérer des lots de la campagne sans avoir l'entièreté des résultats de la campagne.	Mise en place d'un outil informatique permettant d'assurer le lien entre chaque lot d'une même campagne et empêchant la libération sans avoir les informations de la campagne.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.
		Plus de manipulations seront effectuées dans le cadre des consommations des composants. Il y a donc un risque de perte ou d'erreurs dans le processus de traçabilité des composants utilisés.	Optimiser le processus de consommations.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.
		En cas de problème de stérilité sur l'ensemble de la plage aseptique, 9 cuves seront impactées. L'impact financier sera plus important.	Aucune action menée.	Risque accepté par le laboratoire.
Portes de l'isolateur ouvertes toutes les 96 heures.	Portes de l'isolateur ouvertes toutes les 240 heures.	Maintenances préventives non réalisées dans les temps impartis ou selon le planning établi.	Revue et modification des plans de maintenance en lien avec l'utilisation sur 240 heures.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.

Ancien mode de production	Mode campagne	Risques identifiés	Actions menées	Niveau de risque suite aux actions
Dossier de lot classique	Dossier de lot mode campagne	Augmentation du risque d'erreurs et la perte de traçabilité du fait de la complexification des dossiers de lot.	Mise en place d'une architecture du dossier de lot et formation des opérateurs.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.
Pas d'équipe le week-end.	Equipe de suppléance le samedi et le dimanche.	Risque d'erreur augmenté suite au travail sur 12 heures d'affilés.	Validation de la plage horaire de 12 heures par la réalisation du test de répartition aseptique.	Le niveau de risque doit être à minima identique par rapport à la situation actuelle.

3. Actions mises en place.

L'implémentation de la modification a été pilotée à travers le système de maîtrise des changements (« change control ») via un plan d'action défini. Ce dernier consiste à mettre en place un ensemble d'actions afin d'atteindre un objectif unique.

Il répond aux questions suivantes :

- Quoi ? : La nature de l'action.
- Qui ? : Le responsable de l'action.
- Comment ? : Les moyens utilisés pour l'action.
- Quand ? : Le délai de réalisation de l'action.
- Pourquoi ? : L'objet spécifique de l'action.

Les actions à réaliser pour la mise en place du mode campagne sont les suivantes :

- Effectuer le test de répartition aseptique.
- Changer le modèle de pompes.
- Evaluer le colmatage du filtre.
- Mettre en place un outil informatique permettant d'assurer le lien entre chaque lot d'une même plage aseptique et empêchant leur libération sans avoir les informations de la campagne.
- Revoir le plan de maintenance préventive.
- Rédiger le plan de validation.
- Valider les géloses de 4 heures.
- Réévaluer les besoins en charges logistiques.
- Revoir les charges des conteneurs DPTE.
- Evaluer les impacts au niveau de la validation des modifications de charge DPTE.
- Evaluer les impacts au niveau de la validation des modifications dans l'isolateur.
- Décrire et évaluer la criticité des manipulations du mode campagne, créer des fiches aseptiques
- Modifier les procédures et les dossiers de lot
- Former les équipes de production ainsi que l'équipe de suppléance.
- Evaluer les impacts EHS (Environnement, Hygiène et Sécurité).

Dans la suite de cette thèse nous allons voir en particulier la réalisation du test de répartition aseptique, l'évaluation du colmatage du filtre, la validation des géloses, la modification des procédures et les modalités des formations.

A. Test de simulation du procédé de répartition aseptique.

Le mode campagne engendre des modifications majeures dans le processus de répartition aseptique; ce « nouveau » processus de fabrication doit donc être validé. La validation comprend la simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture, dénommé le test de répartition aseptique (TRA) ou encore Media Fill Test (MFT).

a) Qu'est-ce que le test de répartition aseptique ?

Le test de répartition aseptique est une simulation du procédé aseptique où le produit est remplacé par un milieu de culture nutritif favorisant ainsi la croissance des micro-organismes. La conformité de ce test repose sur l'absence de germes révélés. Un témoin positif est généré.

Son intérêt est de démontrer la capacité du processus de répartition à produire des vaccins stériles et ainsi de le valider. En effet, il permet de s'assurer que les manipulations réalisées lors des opérations de remplissage n'entraînent pas de contamination du produit par des micro-organismes, d'identifier les faiblesses potentielles du processus mais également de certifier le personnel travaillant sur les lignes.

Il est important de démontrer que les manipulations n'impactent pas la stérilité du produit; c'est pour cette raison que la validation est réalisée dans des conditions défavorables dites « worst case » afin de challenger le processus de façon plus importante que lors des opérations aseptiques de routine. Ainsi, les événements suivants sont réalisés lors de chaque test :

- Un milieu de croissance est utilisé afin de favoriser les conditions optimales de croissance de micro-organismes.

- La vitesse de répartition doit être à 90% de la vitesse minimale de production afin d'augmenter la durée d'exposition du produit à l'environnement.
- La vitesse maximale de répartition doit être atteinte une fois par équipe. Elle est simulée pour maximiser la génération de particules.
- Les pauses des opérateurs, les arrêts des lignes ainsi que la durée maximum des différents types d'équipe (équipe de 12 heures le week-end) sont simulés.
- L'ensemble des manipulations sont réparties sur toute la durée de chaque poste afin de prendre en compte la fatigue des opérateurs de production sur les différents types d'équipe.
- Le milieu de culture est exposé aux risques de contamination représentatifs du processus de routine.
- La réconciliation des unités doit être égale à zéro. Une unité manquante est considérée comme potentiellement contaminée donc la perte d'unité doit être inexistante.

b) Le test de répartition aseptique pour le mode campagne. [6]

Le test de répartition aseptique nécessite de choisir un milieu de culture, un volume et une vitesse de remplissage mais aussi de déterminer le nombre de tests, la durée des tests ainsi que le nombre de contenants.

– Choix du milieu de culture.

Selon la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication « Le choix du milieu de culture doit dépendre d'une part de la forme pharmaceutique du produit et d'autre part de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif »

Le Bouillon Trypticase Soja (TSB) est choisi comme milieu de culture. Il est généralement utilisé car il permet de détecter un large spectre de micro-organismes.

Des prélèvements de TSB sont effectués durant la simulation du processus, ils doivent se montrer capables de soutenir la croissance d'un contaminant éventuel et être exempts de contamination.

– Choix du volume de remplissage.

Le volume de remplissage de TSB pour les flacons est propre au test de répartition aseptique, il doit permettre d'assurer un contact adéquat entre le TSB et le flacon lorsque celui-ci est agité ou retourné. Usuellement, le volume de remplissage correspond au moins à la moitié du volume du contenant.

– Nombre de tests.

Selon la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication « Les tests de simulation du procédé doivent être réalisés pour la validation initiale avec trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes et doivent être répétés à intervalles réguliers et après toute modification significative du système d'alimentation en air filtré, des équipements, du procédé ou du nombre d'équipes ».

Le mode campagne entraîne une modification significative du procédé, ainsi trois essais de simulation consécutifs conformes pour chacune des équipes devront être réalisés.

– Durée du test.

Selon la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication « Le test de simulation du procédé de fabrication doit se rapprocher le plus possible des procédés de fabrication aseptique habituels et en comprendre les étapes critiques. Il doit également prendre en compte les diverses interventions susceptibles d'avoir lieu pendant les productions normales ainsi que les situations considérées comme les cas les plus défavorables ».

L'essai débute à la première intervention sur l'isolateur qui consiste à retirer les érecteurs de gants et se termine à la dernière unité remplie. Dans le cas des lignes de vaccins cryodesséchés, il se termine avant la lyophilisation, à la fermeture

de la porte du lyophilisateur. La durée entre le début et la fin du test correspond à la plage aseptique validée.

La durée d'un test de répartition aseptique doit être représentative du processus de routine. Il est obligatoire de valider la durée maximale de répartition; au moins un des trois essais devra donc couvrir la durée de 240 heures. Cet exercice dit « long » permet d'intégrer la fatigue des opérateurs. Les deux autres essais dits « courts » peuvent être réalisés à condition que la durée soit suffisante pour couvrir l'intégralité des opérations réalisées lors de la production normale ainsi que dans les cas les plus défavorables. Tous les types d'interventions requis lors une campagne complète doivent être représentées lors des essais réduits. Les gestuelles et nombre d'occurrences doivent être représentatifs du nombre de manipulations nécessaires pour la répartition de neuf cuves, ainsi la fréquence de chaque type d'intervention est adaptée en fonction de la durée des essais. Des essais « courts » de 64 heures seront réalisés.

Les manipulations à réaliser sur chacun de ces tests de simulation, qu'ils soient courts ou longs, sont les suivantes : 1 « setup », 2 « mini setup », 3 changements de filtre, 8 changements de pompes, la connexion de 9 cuves ainsi que toutes les manipulations qui étaient déjà présentes dans les scénarios de 48H et 96H de l'ancien mode de production. La purge de la boucle de recirculation n'est pas à simuler lors des essais car elle n'a pas d'impact sur l'aseptie du processus de remplissage.

Un nouveau modèle d'équipe doit être validé : l'équipe de suppléance. Celle-ci a pour fonction de remplacer les équipes de semaine pendant leurs jours de repos, soit ici le samedi et le dimanche. Lors du test de répartition aseptique, toute équipe supplémentaire doit être qualifiée pour la durée correspondant à la réalité. Ainsi, il est nécessaire de valider l'équipe de suppléance aux manipulations aseptiques durant 12 heures.

– Nombre de contenants utilisés.

Selon la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication « Le nombre de contenants utilisés pour la réalisation des tests de simulation doit permettre d'évaluer correctement le procédé ». Ce nombre est généralement compris entre

5000 et 10000 unités. « Pour les lots de petite taille, le nombre de contenants remplis doit être au moins égal à la taille d'un lot de production ».

Après la réalisation du setup, 600 unités au minimum devront être réparties et 100 après chaque groupe de manipulations. 2000 unités par équipe et 5000 par test doivent être remplies, bouchonnées, inspectées visuellement et mises en boîtes pour incubation; ce nombre peut être augmenté de façon à couvrir toutes les opérations à simuler.

– Critère d'acceptabilité de « l'exercice » de simulation du procédé.

Selon la ligne directrice 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication « L'objectif doit être de "zéro contenant une contamination micro biologique" et les règles suivantes doivent s'appliquer :

- Quand le nombre d'unités remplies est inférieur à 5000 contenants, aucun contenant contaminé ne doit être détecté.
- Quand le nombre d'unités remplies est de 5000 à 10 000 unités :
 - Une unité contaminée doit conduire à une enquête incluant la possibilité de répéter le test de simulation.
 - Deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête.
- Quand le nombre d'unités remplies est supérieur à 10 000 unités :
 - Une unité contaminée doit conduire à une enquête.
 - Deux unités contaminées entraînent une revalidation après enquête ».

Les tests de répartition aseptique sont préparés par les acteurs du projet mode campagne, les équipes de production et les équipes supports. Les protocoles pour les tests courts et longs ainsi qu'un planning d'exécution des tests doivent être réalisés. Enfin, comme le dossier de lot actuel n'est pas adapté au mode campagne, les équipes proposent les modifications à y apporter pour la réalisation de ces tests.

B. Evaluation du colmatage du filtre.

Le colmatage est une obturation du filtre produite par les dépôts du produit qui le traverse. Une étude a été réalisée afin d'évaluer celui-ci après la filtration successive de trois lots sur le même filtre de porosité de 100 microns durant une période minimum de 96 heures et maximum 240 heures.

Les résultats de cette étude ont montré que ne pouvait être exclu un potentiel colmatage après la filtration successive de 2 ou 3 lots; un dépôt a été observé après la filtration, ce dernier étant plus important avec le nombre de lots filtrés. Une réduction du débit de filtration a été constatée corrélée à l'augmentation du colmatage du filtre. Les teneurs en aluminium et en antigène répondent aux critères d'acceptation ; il n'y a donc pas d'impact qualité.

Ainsi, le filtre de porosité de 100 microns est utilisé pour la répartition successive de 2 lots.

C. Validation des géloses.

L'extension de la plage aseptique à 240 heures nécessite des quantités plus importantes de géloses au sein de l'isolateur. Auparavant 370 géloses, exposées durant 2 heures, étaient utilisées ; avec l'allongement de la plage aseptique 550 géloses sont nécessaires. La stratégie est donc de remplacer les géloses actuelles et d'utiliser des géloses validées pour 4 heures d'exposition. Ceci permet d'éviter la requalification du cycle VHP et de diminuer le nombre d'interventions dans l'isolateur. Ces nouvelles géloses doivent être qualifiées. Après une durée d'exposition de 4 heures dans l'isolateur, la gélose n'a pas séché et a conservé ses qualités initiales

D. Modification de la documentation.

Les documents impactés par la mise en place du mode campagne doivent être modifiés, notamment les procédures.

Les modifications devant être réalisées dans un certain délai, l'activité de l'étape de modification jusqu'au circuit d'approbation doit être planifiée. Toute

modification de procédure conduit à une nouvelle version qui doit être approuvée par:

- « Technical Expert » : Toute personne dont l'expertise est nécessaire pour évaluer les modifications.
- « Business Approver » : généralement correspond au responsable de secteur.
- « Final Approver » : correspond au responsable qualité du secteur

Nous avons élaboré une liste des procédures à modifier :

Procédure à modifier	Motifs
Les bonnes pratiques sous isolateur.	Manipulations aseptiques
Bilan des opérations simulées lignes flacons	Manipulations aseptiques
Préparation des isolateurs.	Modification de la charge de l'isolateur.
Check-list de préparation de la ligne flacons.	Modification de la charge de l'isolateur.
Connexion-Déconnexion des cuves à l'isolateur.	Séquence de connexion cuve.
Mode opératoire pompe péristaltique.	Purge de la boucle de recirculation par inversion du sens de la pompe péristaltique.
Répartition flacons.	Extension de la plage aseptique : modifier la plage de stérilité. Production en mode campagne : adapter aux multi cuves.
Formulaires annexes au DDL Flacons et DDL Flacons :	Adapter aux multi cuves

E. Formations

Les formations ont comme intérêt de rendre les équipes opérationnelles dans la mise en place de ce mode campagne mais également de rendre effective toute la documentation modifiée.

Les formations vont s'effectuer en deux parties :

- Une formation en salle afin de présenter le projet dans sa globalité. Celle-ci va s'appuyer sur les connaissances des interlocuteurs et les inciter à être acteur principal à travers de petits jeux.
- Une formation sur le terrain présentant les modifications majeures notamment les nouvelles manipulations et le nouveau dossier de lot.

Les équipes habituelles de production ainsi que la nouvelle équipe de suppléance devront être formées au mode campagne.

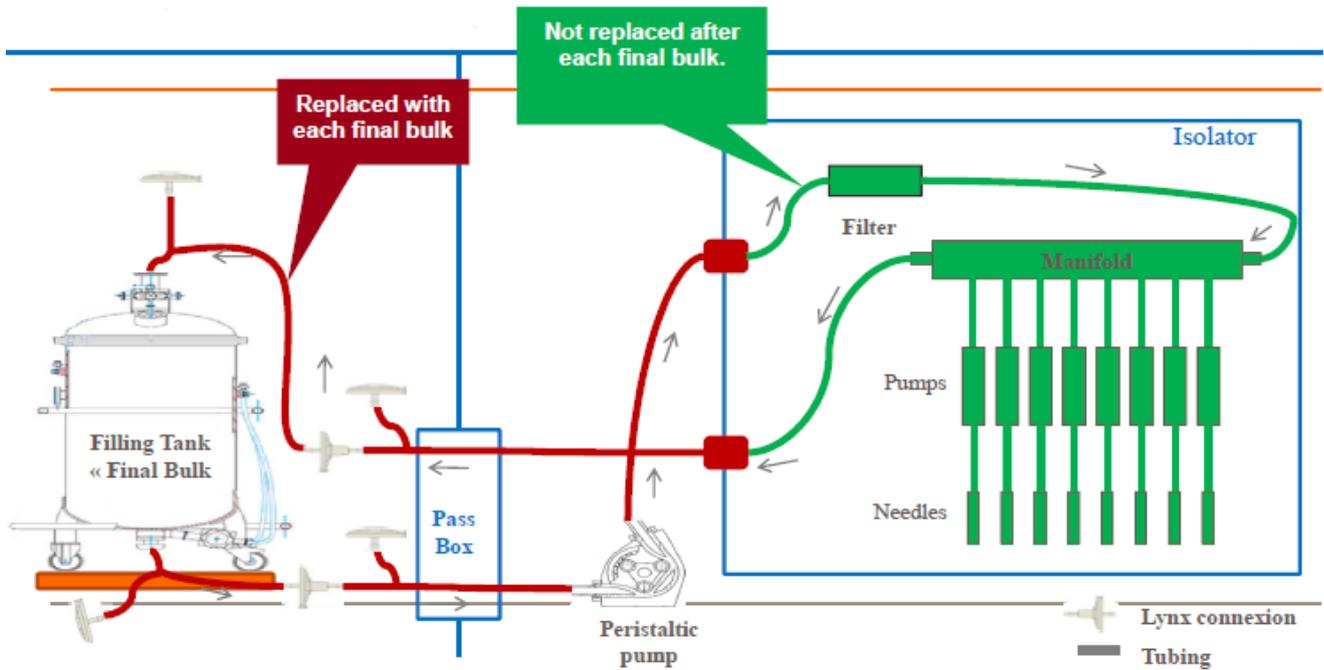
III. Description des changements impliqués par le mode campagne.

1. Au niveau de la production.

Le projet d'une production en mode campagne est d'enchaîner 9 cuves pleines ou non sans réparation de la ligne entre chaque cuve sur une plage aseptique de 240 heures. Actuellement, le besoin est d'enchaîner trois cuves.

Ce nouveau mode de production implique des changements au niveau de la zone cuve et de la zone répartition. Auparavant entre chaque cuve un « mini setup » était réalisé, c'est-à-dire que le matériel contact produit (pompes, aiguilles, manifold, filtre si applicable) était démonté et remplacé par du nouveau matériel afin de démarrer une nouvelle production. Avec le mode campagne, le matériel contact produit n'est plus changé. Une purge est réalisée entre chaque cuve, elle permet d'éliminer le volume de produit compris entre le manifold et les aiguilles. Le produit restant dans la boucle de recirculation, correspondant à environ 150 millilitres, sera rehomogénéisé avec la cuve suivante.

Ci-dessous un schéma représentant en rouge le matériel remplacé et en vert celui qui ne l'est pas lors du changement de cuve :



La séquence de changement de cuve est réalisée de la manière suivante :

- Au niveau de la cuve : La cuve N est déconnectée de l'isolateur puis un débarrassage et un vide de ligne complet ont lieu. Les opérateurs amènent la cuve N+1 et la connectent à l'isolateur. Celle-ci est dégazée et agitée afin de remettre en suspension le produit.
- Au niveau de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéation : Aucune opération n'a lieu lors du changement de cuve ; il n'y a pas de vidange de la ligne entre chaque lot du fait que les flacons sont communs à toute la campagne de production.
- Au niveau de la répartition :

En fin de répartition du lot N, trois cas se présentent :

- La cuve contient encore du produit, de ce fait le retour produit cuve n'est pas possible. La pompe péristaltique est arrêtée et un « mini setup » est effectué.
- La cuve est vide et la néphélobimétrie est conforme ou en alerte, le retour produit cuve est possible.

- La cuve est vide mais la néphélogétrie est non conforme, hors seuil d'action, le retour produit cuve n'est pas possible. Un « mini setup » doit être effectué.

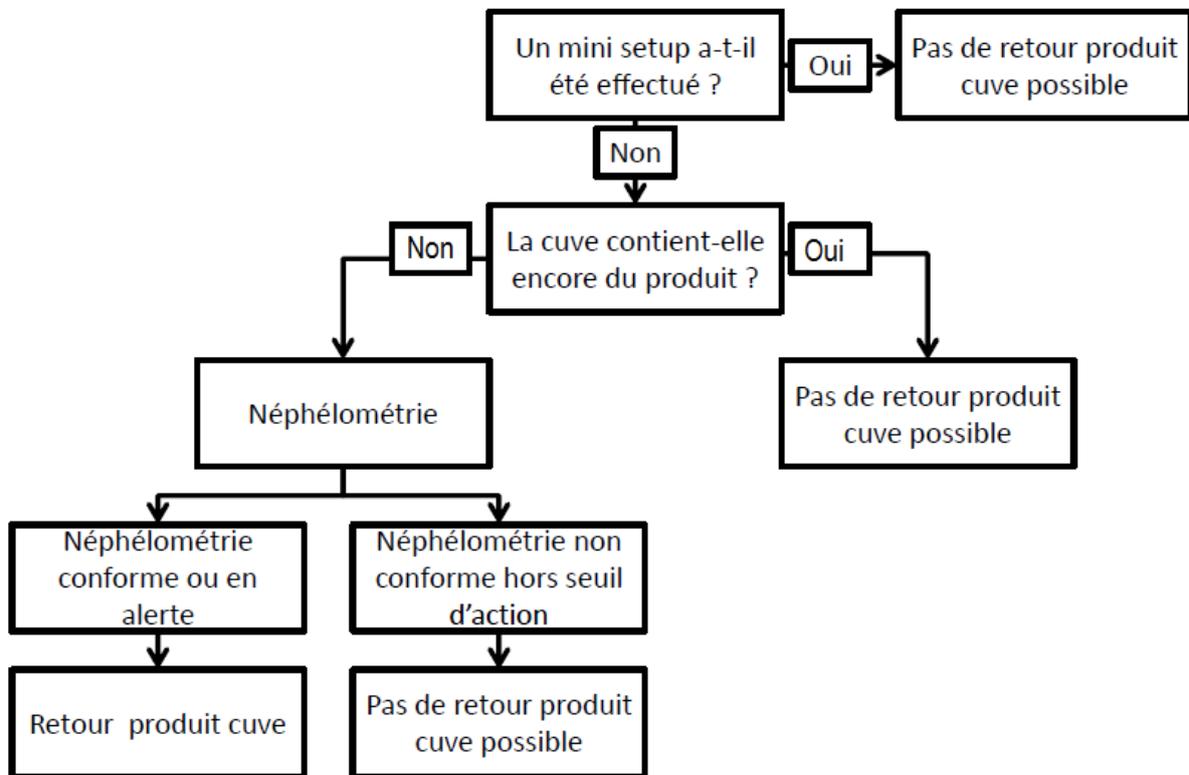


Figure 21 : Logigramme d'aide à la décision pour le retour produit cuve.

Ainsi, l'opération de retour produit cuve ne peut être qu'effectuée si la cuve N est vide et si la néphélogétrie est conforme ou en alerte. A l'inverse, un « setup » est effectué si l'opération « retour produit cuve » n'est pas possible ou si le délai entre le dernier flacon rempli du lot N et l'amorçage du lot N+1 est supérieur à 2H. Un délai de 2 heures maximum d'arrêt entre chaque cuve est admis afin qu'il n'y ait pas de sédimentation du vaccin dans le circuit de répartition.

La mise en place d'un « setup » ou non conditionne 2 situations :

- Lors d'un « mini setup » : les opérateurs effectuent une vidange partielle de la ligne et un premier contrôle du vide de ligne, ils démontent le matériel de répartition puis réalisent un deuxième contrôle du vide de ligne. Le nouveau matériel (pompes, aiguilles, manifold, filtre si applicable) est installé.

- En l'absence de « mini setup » : les opérateurs inversent le sens de rotation de la pompe péristaltique afin de purger le circuit de répartition; 3 minutes environ sont nécessaires à la vidange. Cette opération est appelée « le retour produit cuve ». Une fois celle-ci réalisée, la pompe est arrêtée et mise dans son sens de rotation initiale. Les transferts aseptiques entre la cuve et l'isolateur sont déconnectés puis la vidange partielle de la ligne et un premier contrôle de vide de ligne sont effectués. Le filtre est démonté (si applicable), un deuxième contrôle du vide de ligne est réalisé et un nouveau filtre est installé.

A la suite de ces opérations, le personnel connecte les transferts aseptiques de la nouvelle cuve à l'isolateur. Le vaccin est soumis à agitation au minimum 30 minutes. Lors de la répartition de la 1ère cuve de la campagne ou si un « mini setup » a eu lieu, les opérateurs effectuent une unique recirculation du produit alors qu'en l'absence de « mini setup », ils effectuent une recirculation durant 30 minutes minimum. Ils purgent ensuite le filtre (si applicable) et les pompes. La répartition de la cuve commence. Les opérateurs lancent le contrôle de poids automatique ainsi que le contrôle par néphélométrie de l'homogénéité du vaccin, si celui-ci est une suspension.

- Au niveau de la capsuleuse : Les opérateurs effectuent une vidange partielle de la ligne et un contrôle du vide de ligne; ils vérifient l'absence de flacons dans la machine, sur l'ensemble des convoyeurs et sur la table d'accumulation. Ils réalisent ensuite le passage du kit test de fin de production.

Avant que le dernier flacon du lot N soit rempli et de procéder au changement de cuve, les vérifications suivantes doivent être effectuées :

- Au niveau de la cuve : Les opérateurs doivent vérifier la présence et la conformité de la cuve N+1 trois heures avant que le dernier flacon du lot N soit rempli. Après le remplissage de celui-ci, ils vérifient l'absence de fuite au niveau de la cuve (connexions lynx, vannes, colliers de serrage) et de l'isolateur.

- Au niveau de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéation : Les opérateurs vérifient le fonctionnement de la laveuse (température) et la quantité de silicone restante.

- Au niveau de l'isolateur : Les opérateurs contrôlent deux heures avant le dernier flacon rempli, la présence et la conformité des conteneurs DPTE et des béta-bag ainsi que le nombre de boîtes de Pétri présentes dans l'isolateur. Les conteneurs DPTE encore utilisables sont conservés pour la suite de la production. Les opérateurs vérifient les bonnes pratiques documentaires et clôturent le dossier de lot ainsi que les formulaires annexes. Le dossier de la cuve suivante doit être prêt.

- Au niveau de la capsuleuse : Les opérateurs vérifient le fonctionnement de la capsuleuse avec prise en compte des éventuelles alarmes.

2. Au niveau du dossier de lot et des check-lists associées.

Les dossiers de lot diffèrent entre les lignes de vaccins liquides et celles de vaccins lyophilisés. Un dossier de lot chargement et un dossier de lot déchargement sont nécessaires afin d'assurer la traçabilité de la production des lignes de vaccins lyophilisés. Sur les lignes de vaccins liquides, un unique dossier de lot est suffisant ; il concerne : la zone cuve, la zone réception, la zone répartition, la zone capsulage et la zone inspection. Les modifications apportées à ce dernier seront décrites dans la suite de cette thèse.

Le retour produit en fin de production au niveau de la cuve, la suppression de la vidange du tunnel de dépyrogénéation, l'absence de changement du manifold et des pompes au niveau de la remplisseuse, l'introduction de béta-bag et le passage d'un kit de fin de production pour chaque cuve au niveau de la capsuleuse constituent les changements majeurs du mode campagne. De ce fait, les modifications suivantes ont été apportées au sein de ces parties du dossier de lot :

- Au niveau de la zone cuve :

La partie « mise en agitation du vaccin » a été revue. Afin de faciliter la compréhension du dossier par les opérateurs, nous avons distingué les opérations applicables uniquement sur la 1^{ère} cuve ou si un « mini setup » a été effectué, de celles applicables à partir de la 2^{ème} cuve. Lors de la répartition de la 1^{ère} cuve ou si un « mini setup » a été effectué, uniquement l'heure et la date du démarrage de la mise en agitation est notée ; celle-ci doit avoir lieu 30 minutes minimum avant la mise en circulation du vaccin. A partir de la répartition de la 2^{ème} cuve, l'heure et la date

du démarrage de la mise en agitation ainsi que de la recirculation doivent être notées.

En fin de production, le poids de produit utilisé pour la répartition doit être relevé et noté avant que le retour produit cuve ne soit réalisé. Si la cuve est vide, la conformité du retour produit cuve doit être vérifiée avant sa déconnexion.

- Au niveau de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéation :

Les pré-requis pour le fonctionnement de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéation notamment la vérification de la réalisation du nettoyage, la vérification du remontage de la laveuse, l'activation de la recette sur la laveuse et le tunnel sont applicables uniquement pour le premier lot réparti sur la plage aseptique. De la même manière, les opérations de fin de production tels que la mise en mode « vide de ligne » du convoyeur du tunnel et l'alignement des derniers flacons doivent être réalisées uniquement lors de la répartition de la dernière cuve du mode campagne.

- Au niveau de la zone réception :

Des emplacements pour la réception des béta-bag ont été ajoutés. Les opérateurs doivent vérifier leur intégrité avant leur connexion, leur date de péremption et la présence du scellage.

- Au niveau de la zone de répartition :

Les pompes utilisées durant la répartition sont identifiées. Lors du « setup », les opérateurs notent le numéro de chacune des pompes utilisées. Sur la plage aseptique de 240 heures, jusqu'à 4 « mini setup » et 8 changements individuels de pompes ont été validés. Ainsi 4 emplacements pour les changements de pompes lors des « mini setup » et 1 autre pour les changements de pompes individuels ont été ajoutés dans le dossier afin que les opérateurs puissent identifier les pompes utilisées.

Les opérateurs doivent vérifier le sens de rotation de la pompe péristaltique avant le démarrage de la production puisque celui-ci peut-être inversé afin de purger la boucle de circulation. Ils doivent vérifier également le changement de filtre au

début de la production ; un filtre est utilisé pour la répartition de deux cuves. Si un nouveau filtre est installé, les opérateurs doivent renseigner son numéro ainsi que la date et l'heure de son montage.

Concernant la purge des stations de remplissage, dans le cas du mode campagne, celle-ci doit être effectuée après 30 minutes de recirculation.

Les opérateurs doivent vérifier en l'absence de « mini setup » entre deux cuves que la durée entre le dernier flacon rempli du lot N jusqu'à l'amorçage du lot N+1 est inférieur à 2 heures.

Enfin, si la cuve est changée sans « mini setup », le sens de la pompe péristaltique est inversé afin de purger le système; le poids avant le retour produit et le poids après le retour produit doit être noté. Les opérateurs doivent préciser si le filtre a été démonté ou non.

- Au niveau de la capsuleuse

La vérification des réglages mécaniques ainsi que la conformité du montage des pièces de format ne sont effectués qu'au démarrage du premier lot du mode campagne. Avec l'ancien mode de production, le passage du kit test de début et de fin de production étaient réalisés pour chaque lot réparti. Avec le mode campagne, les opérateurs doivent passer le kit test de début de production uniquement pour le premier lot réparti sur la plage aseptique, à partir de la seconde cuve ils ne doivent vérifier que la conformité du passage du kit de fin de production du lot précédent. Ainsi, à partir de la seconde cuve répartie, seul le kit test de fin est effectué.

Concernant les check-lists associées au dossier de lot, en raison de l'augmentation de la plage aseptique, de nouveaux formulaires annexes ont été créés afin de gérer les consommables excédentaires tels que les flacons vides, les bols bouchons, les conteneurs DPTE et les montages irradiés. De même, une check-list a été élaborée concernant le dénombrement des manipulations aseptiques de niveau 3 pour le mode 240 heures. Elles concernent le changement de filtre de porosité de 100 microns, le changement de manifold, le changement d'un ensemble pompe aiguille, le changement d'aiguille et les connexions aseptiques.

PARTIE III : FOCUS SUR UNE ACTION INHERENTE AU MODE CAMPAGNE : LA MISE EN PLACE D'UN ORDRE DE FABRICATION CHAPEAU.

Suite à l'analyse de risque effectuée pour le mode campagne, deux risques ont été soulevés concernant les données « maîtres » de production. Un projet intitulé « Master Data Mode Campagne » a été initié afin de remédier à ces risques.

I. Présentation du projet « Master Data Mode Campagne ».

1. Les intérêts du projet.

Les risques soulevés concernant les données « maîtres » de production sont les suivants :

- Premier risque :

A une campagne, plusieurs lots sont associés cependant aucun lien informatique n'existe entre ces lots répartis sur la même plage aseptique. Afin d'y remédier, il est nécessaire de mettre en place un outil informatique permettant ainsi d'assurer ce lien et de bloquer la libération des lots si l'ensemble des résultats de la campagne ne sont pas disponibles.

- Second risque :

Le mode campagne entraîne de nombreuses manipulations au niveau des consommations informatiques des composants alloués au lot ; des oublis ou des erreurs peuvent alors survenir. Il est donc nécessaire d'optimiser le processus déjà existant.

En effet, à chaque fin de production une étape de régularisation des consommations a lieu. Les articles communs à l'ensemble des lots de la plage aseptique (flacons, bouchons, capsules...) sont consommés totalement sur la première cuve. Une régularisation est donc nécessaire, elle se fait par un opérateur qui attribue à chaque cuve répartie une consommation d'articles.

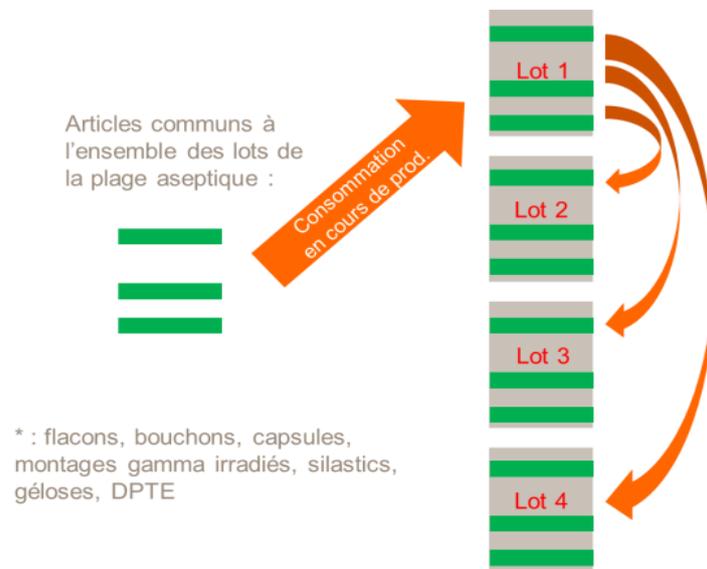


Figure 22 : La régularisation des consommations.

Cette étape de régularisation devient extrêmement complexe pour les campagnes de production supérieures à deux lots. Pour deux ordres de fabrication, la durée de régularisation des consommations est estimée à 1 heure, soit 15 minutes de comparaison, 30 minutes d'annulation et 15 minutes de consommation. Les quantités de consommables sont environ de 3 lots de silastics, 4 lots de flacons, 3 cuves bouchons, 3 lots de boîtes de Pétri et 2 lots de capsules. Pour neuf ordres de fabrication, la durée estimée de régularisation est de 20 heures, soit 8 heures de comparaison, 4 heures d'annulation et 8 heures de consommation, ce qui équivaut à terme à une activité plein temps. Les quantités estimées de consommables sont environ de 9 lots de silastics, 20 lots de flacons, 27 cuves bouchons, 4 lots de boîtes de Pétri et 10 lots de capsules.

De même, le temps de revue des dossiers de lot est augmenté ; celui-ci est deux fois plus long lorsque c'est une production en mode compagne du fait que les techniciens du service Assurance Qualité Libération doivent vérifier la consommation de l'ensemble des articles.

Afin d'éviter ces risques et de ne pas ajouter de difficultés à un processus de fabrication déjà compliqué, le changement de l'architecture de SAP avec la mise en place d'un ordre de fabrication chapeau s'est révélé indispensable.

2. La mise en place d'un ordre de fabrication chapeau.

Jusqu'à maintenant un ordre de fabrication était associé à une cuve et donc à une production. La création d'un ordre de fabrication chapeau a été proposée afin de consommer les composants utilisés pour différentes cuves d'une même plage aseptique sur un ordre de fabrication commun. Celui-ci est dénommé « chapeau » puisqu'il « chapeaute » plusieurs répartitions de cuves. Il va faciliter les pratiques en production tout en conservant un bon niveau de traçabilité. Chacun des lots répartis sur la plage aseptique sera lié à l'ordre de fabrication chapeau. Ainsi, un ordre de fabrication « produit » sera spécifique à une cuve et un ordre de fabrication « chapeau » sera commun à une plage aseptique.

3. Les bénéfices.

Les bénéfices sont multiples. Un lien automatique entre les lots répartis durant la même production est créé, le risque de perte de traçabilité engendrée par les erreurs humaines lors de l'étape de régularisation est diminué, les pratiques de consommation des composants via SAP sont simplifiées, de même les calculs financiers sont plus précis.

Si le projet n'est pas mis en place, un risque qualité lié à la perte de traçabilité peut survenir entre les composants et les lots produits sur la même campagne; de plus une personne à plein temps sera nécessaire afin de régulariser les consommations.

4. Les impacts.

Ce projet a un impact au niveau des données « maîtres » de production avec la création des articles et des recettes de production au sein de SAP pour l'ordre de fabrication dit « chapeau » et la modification des recettes de production pour l'ordre de fabrication dit « produit », sans oublier celle concernant le test de répartition aseptique. Il a également un impact au niveau documentaire ; les procédures relatives à la production et au service « Master Data », les procédures relatives à l'ordonnancement et au planning, la procédure relative à la libération et la codification des lots, les dossiers de lots et check-lists associées ainsi que les check-lists de revue des dossiers de lots doivent être modifiés.

Etant donné que le projet peut avoir un impact qualité dû à la perte de traçabilité des lots produits durant la même campagne, des tests au niveau des données « maîtres de production » seront réalisés après leurs modifications et avant implémentation du projet.

II. Projet dossier de lot de 240 heures.

La création d'un ordre de fabrication chapeau implique la création d'un dossier de lot chapeau afin d'assurer la traçabilité de la production ; de ce fait le projet intitulé « Dossier de lot 240 heures » a été initié. L'objectif de celui-ci est d'adapter le dossier à la nouvelle architecture informatique.

La création de ce dossier de lot chapeau permettra une simplification des pratiques terrain, une diminution du nombre d'erreurs documentaires ainsi qu'une « absorption » des volumes de production sans augmentation du temps de traitement des dossiers, l'objectif est une revue du dossier de lot par le service Assurance Qualité Libération 15 jours après sa production.

1. La phase diagnostic.

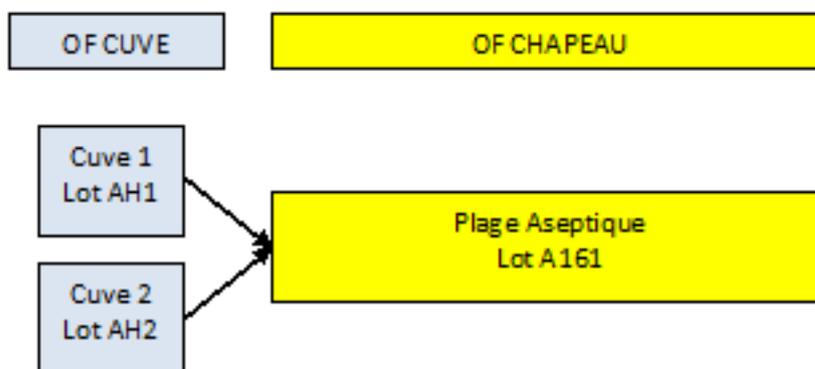
La phase diagnostic a permis d'identifier les éléments qui doivent figurer dans le dossier de lot « chapeau ». Il a fallu définir les éléments communs à l'ensemble des lots d'une plage aseptique et ceux spécifiques à un lot. Un « brainstorming » associant les membres de l'équipe projet et le personnel de production a entraîné, pour les principaux éléments, la classification suivante :

Commun à une plage aseptique	Spécifique à un lot
<ul style="list-style-type: none"> – Flacons – Bouchons – Capsules – Montages irradiés – Double Porte de Transfert Etanche (DPTE) – Filtres DPTE – Géloses – Contrôles environnementaux 	<ul style="list-style-type: none"> – Cuve – Contrôle du volume de remplissage. – Néphélométrie.

Il a fallu également éprouver le modèle via différents scénarios de production afin de déterminer si l'ordre de fabrication chapeau pouvait être mis en place tout au long de la production sur les lignes vaccins liquides et les lignes vaccins lyophilisés.

Concernant les lignes vaccins liquides, les deux scénarios suivants ont été relevés :

- Cas n°1 : Une cuve ou plusieurs cuves sont réparties sur la même plage aseptique.



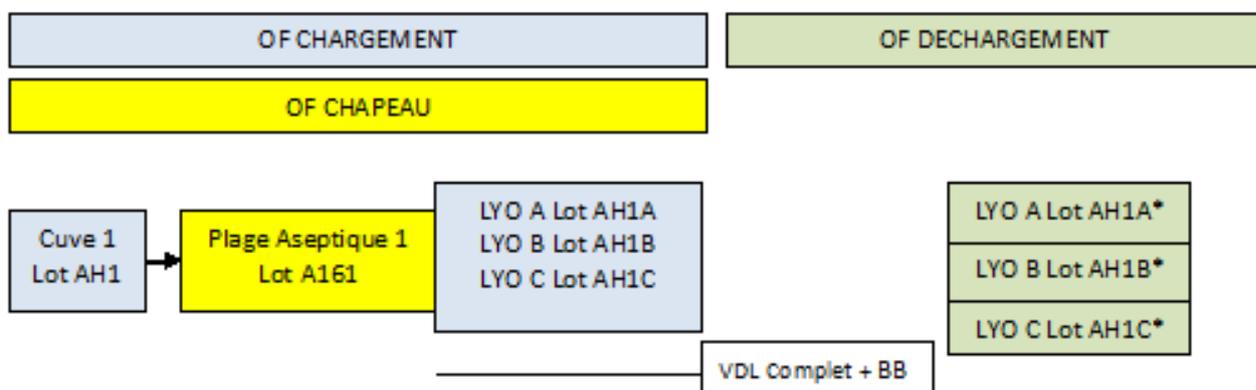
- Cas n°2 : Une cuve est répartie sur plusieurs plages aseptiques : la plage aseptique 1 puis la plage aseptique 2. Ce cas peut apparaître lors d'un problème de stérilité sur la première plage aseptique ou lors d'un arrêt de remplissage de la cuve 1.



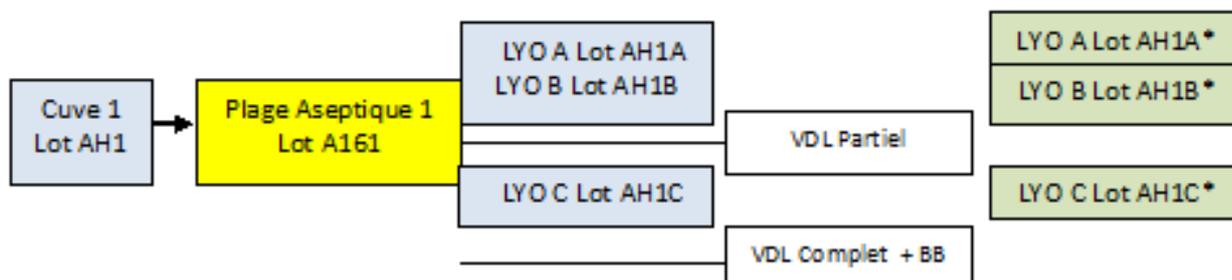
Dans ces deux cas, la mise en place d'un OF chapeau ne pose pas de problème étant donné que le processus de fabrication sur les lignes de vaccins liquides est continu.

Concernant les lignes vaccins lyophilisés, cinq cas de production ont été relevés en relation avec la présence des lyophilisateurs sur la ligne de production.

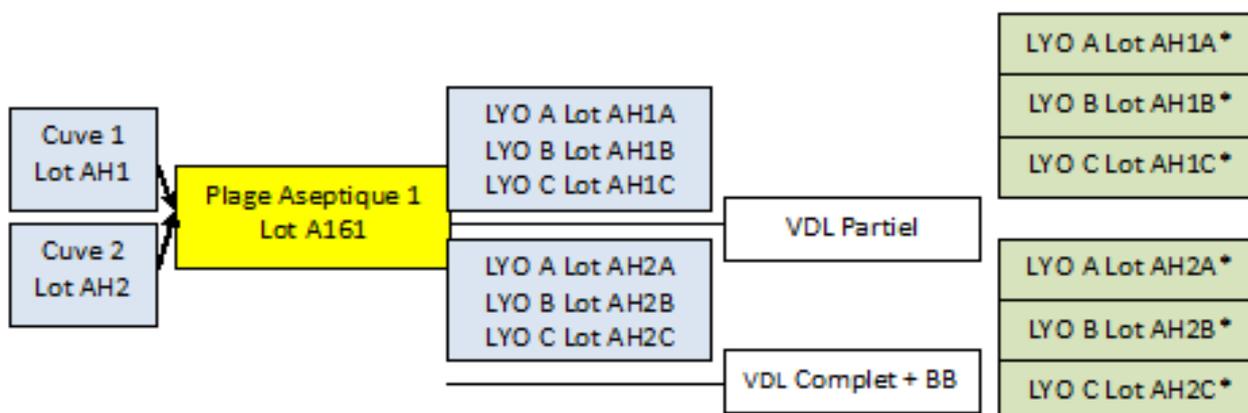
- Cas n°1 : Une cuve 1 est répartie sur une plage aseptique et chargée dans les trois lyophilisateurs.



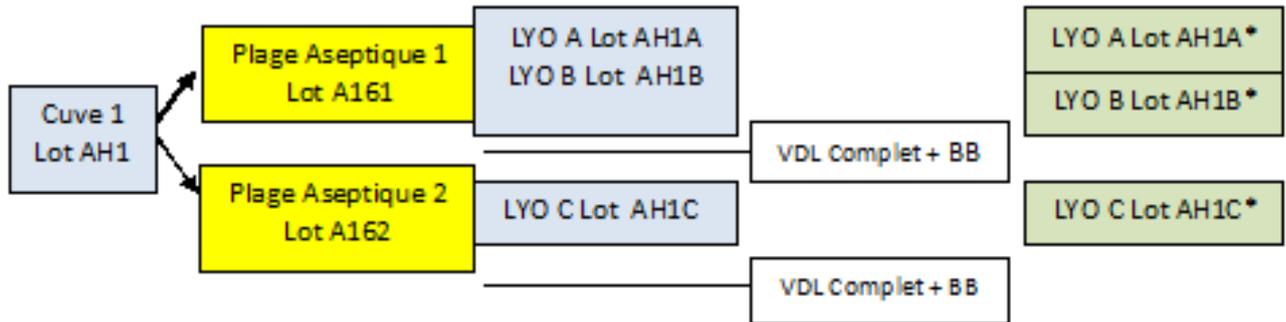
- Cas n°2 : Une cuve 1 est répartie sur une plage aseptique et chargée tout d'abord dans deux lyophilisateurs, puis chargée dans un troisième lyophilisateur. Ce cas peut avoir lieu avec le week-end.



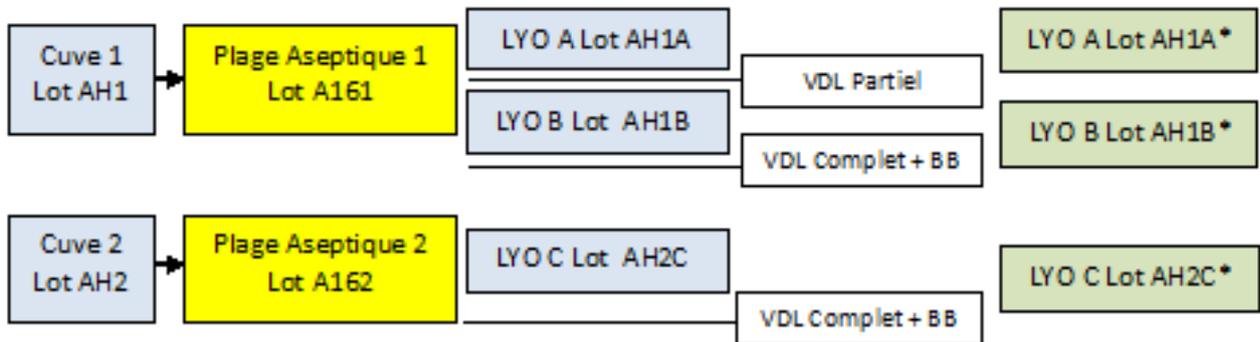
- Cas n°3 : Une cuve ou plusieurs cuves sont réparties sur la même plage aseptique et chacune des cuves sont chargées dans trois lyophilisateurs.



- Cas n° 4 : Une cuve 1 est répartie sur deux plages aseptiques. Deux lyophilisateurs sont chargés suite à la première plage aseptique. Le troisième lyophilisateur est chargé suite à la deuxième plage aseptique.



- Cas n°5 : Une cuve 1 est répartie sur une plage aseptique et deux lyophilisateurs sont chargés. Une cuve 2 est répartie sur une autre plage aseptique et le troisième lyophilisateur est chargé.



Différentes propositions ont été émises :

- o La mise en place d'un ordre de fabrication chapeau uniquement du côté chargement.
- o La mise en place de deux ordres de fabrication chapeau : un côté chargement et un autre côté déchargement.
- o La mise en place d'un ordre de fabrication chapeau pour l'ensemble du processus de fabrication, du chargement au déchargement des lyophilisateurs.

Au vu de la complexité des différents cas de production et pour des raisons de simplicité documentaire, la mise en place de l'OF chapeau aura lieu uniquement

jusqu'au chargement des lyophilisateurs. Ainsi, il n'y aura pas de changement du côté déchargement, des régularisations sur les consommations des boîtes de pétri et des capsules auront toujours lieu.

En somme, concernant les lignes vaccins liquides, l'OF chapeau sera implémenté jusqu'à la zone de capsulage tandis que pour les lignes vaccins lyophilisés, la décision prise est d'arrêter l'OF chapeau à la zone de chargement des lyophilisateurs.

Enfin s'est posée la question de la formation aux nouveaux dossiers; trois propositions ont été faites :

- Utiliser l'ancienne et la nouvelle version en production.
- Créer des « ateliers » afin que les opérateurs remplissent les dossiers.
- Disposer la nouvelle version dans les zones de production afin que les opérateurs puissent la visualiser.

2. La phase modification.

Le dossier de lot actuel a été divisé en deux parties : les éléments communs à l'ensemble de la plage aseptique ont été intégrés dans le dossier chapeau et ceux spécifiques à un lot sont restés dans le dossier de lot actuel. Il n'y a pas de changement majeur de contenu ni de doublon.

Afin de différencier ces deux dossiers et les check-lists associées, les documents relatifs à l'ordre de fabrication chapeau seront de couleur jaune alors que les documents relatifs à l'ordre de fabrication produit seront blancs et noirs.

Il n'y aura pas de modifications apportées au dossier de lot déchargement des lignes flacons lyophilisés du fait que l'ordre de fabrication chapeau concerne uniquement le chargement.

Les subdivisions des dossiers vaccins liquides et vaccins lyophilisés sont donc les suivantes :

- Vaccins liquides :

Surimpression
Zone Cuve
Zone Chargement Flcs
Zone Réception
Zone Lavage
Zone Répartition
Zone Capsulage
Zone Inspection

Checklists

- Vaccins lyophilisés :

DDL Chargement	DDL Déchargement
Surimpression	Surimpression
Zone Cuve	Zone Déchargement Lyo
Zone Chargement Flcs	Zone Caspsulage
Zone Réception	Zone Inspection
Zone Lavage	
Zone Répartition	
Zone Chargement Lyo	

Checklists

■ : La proportion d'informations déplacée dans le nouveau dossier de lot chapeau

3. La phase installation et formation.

Les dossiers chapeau resteront sur la ligne de production jusqu'à la fin de la plage aseptique. Ils seront alors stockés dans des bannettes prévues à cet effet pendant les vides de ligne partiels qui ont lieu entre chaque lot. Concernant les dossiers « produit », ils seront débarrassés et revus au fur et à mesure. Le dernier dossier « produit » de la plage aseptique sera transmis au service Assurance Qualité

Opérationnel en même temps que le dossier chapeau. Ainsi lors d'un vide de ligne, les documents spécifiques à une cuve ne seront pas présents dans la zone de production. Seuls les documents faisant partie de l'ordre de fabrication chapeau resteront en zone.

Deux bannettes par ligne seront alors installées : une bannette au niveau de la zone répartition et une autre au niveau de la zone capsulage pour les lignes vaccins liquides, une bannette au niveau de la zone répartition et une autre au niveau de la zone de chargement pour les lignes vaccins lyophilisés. Elles seront disposées de manière à avoir un emplacement le plus approprié par rapport aux opérations des techniciens.

Des formations et un accompagnement ont eu lieu lors de l'application du projet. Ces nouveaux dossiers de lots sont donc utilisés pour les tests de répartition aseptique, pour la production en mode deux cuves 96 heures et mode campagne 240 heures.

4. Mise en route du projet.

Il a fallu convenir de dates d'effectivités pour les dossiers de lot des lignes vaccins liquides et lyophilisés. Elles doivent tenir compte des plannings de la production ainsi que du service Surimpression, et peuvent être anticipées dès la fin de production des lots sur les lignes. Les premiers dossiers seront imprimés le jour de leur effectivité afin d'être prêts pour le démarrage de la production.

Le service Surimpression pourra anticiper la préparation des étiquettes pour les ordres de fabrication de production.

5. Réalisation d'un compte-rendu sur le projet après 2 mois d'utilisation.

Une réunion a été réalisée avec les acteurs et les utilisateurs du projet, leurs retours étant très utiles afin d'améliorer les pratiques ainsi que les dossiers de lot. Des points positifs et des points à améliorer ont été remontés :

Points positifs	Points à améliorer
<ul style="list-style-type: none"> - Projet bon du premier coup. - Bon travail d'équipe. - Compréhension et prise en main facile par les équipes de production. - Bonne intégration de l'aspect SAP dans les dossiers lot. - Amélioration de la qualité de remplissage des dossiers de lot. - Revue des dossiers de lot facilitée. - Amélioration des délais de revue. - Facilitation des pratiques de consommation. - Bonne anticipation du changement. - Réactivité face aux problématiques rencontrées. - Suivi au démarrage de l'utilisation des nouveaux dossiers de lot. 	<ul style="list-style-type: none"> - Clarifier des pratiques au niveau de SAP. - Préciser les délais de revue des dossiers de lot. - Mesurer l'influence de l'ordre de fabrication chapeau sur les délais de libération. - Evaluer la possibilité d'étiquettes jaunes pour les dossiers de lot chapeau. - Améliorer certains éléments au niveau de la documentation. - Faire une communication aux équipes de la logistique aseptique sur le projet. - Communiquer sur le projet.

Focus sur un des points à améliorer : préciser les délais de revue des dossiers de lot. Les dossiers de lot « produit » doivent être envoyés 15 jours après le début de la production au service Assurance Qualité Libération, quant aux dossiers « chapeau » ils doivent l'être sous 20 jours (13 jours en production et 7 jours au service Assurance Qualité Opérationnel). Les mois suivant la mise en place du projet, il a été constaté que ces délais ont été dépassés, allant jusqu'à 24 jours; ceci s'est expliqué par le fait que le dossier « chapeau » était transmis au service Assurance Qualité Libération avec l'ensemble des dossiers « produit » de la campagne. Afin de réduire ce délai, il a été décidé d'envoyer les dossiers « produit » au fur et à mesure, sans attendre la fin de campagne avec le dossier de lot chapeau. Ainsi, les check-lists de revue doivent être modifiées afin d'envoyer les dossiers « produit » au fur et à mesure et de ce fait limiter la rétention de dossier; des éléments présents dans la check-list de l'Assurance Qualité Opérationnel pourront être éventuellement déplacés vers celle de l'Assurance Qualité Libération. Les situations pouvant engendrer cette rétention doivent être listées.

Une communication générale à l'ensemble du site a été effectuée. Une « interview » a été réalisée par le service Communication et un article s'en est suivi afin d'expliquer le cheminement de la construction du projet à sa conception au sein du site.

III. La libération de lots de vaccins en mode campagne.

1. Libération de lots de vaccins.

A. Qu'est-ce que la certification et libération de lots ? [7, 8, 9]

La libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Chaque lot de produit fini doit être certifié, par un pharmacien responsable lorsque les opérations ont lieu en France (article L. 5124-2 CSP) ou par une personne qualifiée lorsque les opérations ont lieu dans les autres Etats membres de la Communauté Européenne (article 48 de la directive 2001/83/CE), avant d'être libéré pour la commercialisation, la distribution ou encore l'exportation. La certification garantit que les lots sont fabriqués et contrôlés conformément au dossier d'autorisation de mise sur le marché et dans le respect des bonnes pratiques de fabrication. Elle consiste en une revue de la qualité et de la conformité du lot et à une prise de décision en conséquence sur son devenir. Pour chaque lot produit, l'ensemble des documents sont compilés dans un dossier de lot qui en retrace l'historique. La libération du lot se fait sur les éléments de ce dossier; il sert de base au pharmacien responsable ou personne qualifiée afin de libérer ou non le lot. Celui-ci doit s'assurer que le processus de fabrication et les méthodes analytiques sont validés, que les contrôles en cours ont bien été réalisés, et que la documentation concernant la production et l'analytique est complétée et vérifiée. Il doit prendre en compte tout élément dont il a connaissance et qui peut impacter la qualité du produit. Seuls les lots répondant à l'ensemble des critères et ainsi conformes, seront libérés. Le pharmacien responsable ou la personne qualifiée atteste la conformité du produit fini sur un registre ou un document équivalent.

Au moins une personne qualifiée doit être présente de façon permanente sur un site de fabrication de médicaments. Sa mission essentielle est de veiller à ce que chaque lot soit fabriqué et contrôlé conformément à la législation pharmaceutique en vigueur et dans le respect des exigences retenues par l'autorisation de mise sur le marché. Le statut de pharmacien responsable dans une entreprise pharmaceutique est spécifique à la France. Encadrées par le Code de la Santé Publique, ses responsabilités sont plus larges que celles de la « personne qualifiée », définies par la Directive Européenne 2001/83/CE. Un seul pharmacien responsable est désigné

par le laboratoire. Un pharmacien responsable intérimaire est nommé pour pallier à ses absences, il a les mêmes responsabilités lorsqu'il le remplace. Quand un laboratoire dispose de plusieurs sites pharmaceutiques, un pharmacien délégué assure par délégation du pharmacien responsable la responsabilité pharmaceutique sur chaque site. Ces pharmaciens délégués sont eux-mêmes assistés de pharmaciens adjoints dont le nombre est déterminé par la réglementation, en fonction du nombre d'employés présents sur chaque site. Le pharmacien responsable donne délégation permanente de pouvoirs au pharmacien délégué de chacun de ses établissements et délégation occasionnelle aux pharmaciens adjoints désignés comme pharmaciens délégués remplaçants en cas d'absence du pharmacien délégué.

En France, le pharmacien responsable organise et est responsable de l'ensemble des activités pharmaceutiques de l'entreprise: la fabrication dont la libération des lots, le contrôle qualité, la publicité, la pharmacovigilance, le stockage et la distribution, l'importation et l'exportation, le suivi et le rappel des lots, l'information médicale etc. L'Europe a, quant à elle, limité la mission de la personne qualifiée aux aspects qualité de fabrication et libération des lots. Les responsabilités du pharmacien responsable se distinguent donc de celles de la personne qualifiée ; elles sont présentées ci-dessous [10]:

Différence entre « Pharmacien Responsable » et « Personne Qualifiée »

	✓ RESPONSABILITÉ OPÉRATIONNELLE	✓ RESPONSABILITÉ PERSONNELLE
	Personne Qualifiée (Règlements U.E.)	"Pharmacien Responsable" (Code de la Santé Publique)
Représentant légal		✓
Membre du Conseil d'Administration de la société, ou équivalent		✓
Responsabilité pénale		✓
Responsabilité civile	✓ Pour libération	✓
Responsabilité disciplinaire		✓
Libération de lots	✓	✓
Suivi et rappel de lots	✓	✓
Pharmacovigilance	✓ UE « QP PV »	✓
Contrôle et formation de la promotion		✓
Information médicale		✓
Stockage / transport & distribution	✓ (UE "QP GDP")	✓

Le pharmacien responsable est mandataire social et détient les pouvoirs appropriés relativement aux activités pharmaceutiques de l'entreprise. Il partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise.

B. Implication des autorités dans la mise sur le marché d'un lot de vaccins. [7, 11, 12]

Contrairement aux autres médicaments, les vaccins comme les dérivés du sang font l'objet d'un contrôle qualité par une autorité nationale avant leur mise sur le marché. Celle-ci libère les lots, indépendamment du fabricant, notamment après la réalisation de tests. C'est un laboratoire officiel de contrôle national des médicaments, appelé OMCL (Official Medicine Control Laboratory) qui effectue les essais pour l'autorité compétente. Cette activité de procédure de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR : Official Control Authority Batch Release) est restreinte aux pays de l'UE. Une procédure administrative concernant cette libération des lots par les autorités est utilisée par les laboratoires officiels, elle décrit notamment les étapes du processus de libération.

Pour chaque lot de vaccin produit, l'ensemble du protocole de fabrication incluant les résultats des contrôles ainsi que des échantillons du lot doivent être fournis par le fabricant au laboratoire officiel de contrôle. Celui-ci effectue une revue complète du dossier de fabrication et un contrôle de chaque lot. Les paramètres suivants sont testés : l'identité, l'activité in vitro et in vivo, la stabilité, la sécurité microbiologique et virale, la physicochimie, la caractérisation du produit, la toxicité spécifique. Le résultat conforme donne lieu à l'émission d'un certificat de libération permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen ; il signifie que le lot a été examiné et contrôlé par le laboratoire officiel et qu'il est conforme à l'autorisation de mise sur le marché. Ainsi, le certificat est délivré sur la base d'analyse du lot et/ou de revue du protocole par le laboratoire officiel indépendant. Une libération effectuée par un Etat membre donné doit être reconnue mutuellement par tous les autres Etats membres exigeant une libération par une autorité pour ce produit. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin doit fournir une copie du certificat de libération à l'autorité compétente où le lot sera commercialisé.

L'implication des autorités est expliquée par le fait que les vaccins sont administrés dès les premiers mois de la vie chez les nourrissons ainsi qu'à des enfants et adultes généralement sains et qu'ils sont composés de principes actifs d'origine biologique; leur qualité peut donc varier d'un lot à l'autre.

Ainsi chaque lot est libéré par un laboratoire fabricant et par un laboratoire de contrôle dépendant d'une autorité de santé. Ces deux processus sont indispensables à la libération finale des vaccins. Une procédure similaire de certification de lot, qui suit les recommandations techniques de l'Organisation Mondiale de la Santé, s'applique pour les vaccins exportés hors de l'Union Européenne.

Le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament de Lyon est spécialisé sur la libération des médicaments immunologiques (vaccins, sérums), il contrôle et libère environ 40% des lots de vaccins utilisés en Europe et près de 50% des doses de vaccins administrées en France chaque année. Un des atouts du site est d'être préqualifié par l'Organisation Mondiale de la Santé pour assurer la libération des lots des vaccins qui vont circuler sur le marché mondial.

2. Libération de lots de vaccins en mode campagne.

A. Libération de lots « produit ».

La libération de lots issue d'un mode campagne se fait lot par lot. Elle repose sur la conformité des dossiers de remplissage et mirage ainsi que sur le dossier wilco (contrôle d'étanchéité) pour les vaccins lyophilisés. Les principaux éléments vérifiés lors de la revue des dossiers de lot sont les suivants : le vide de ligne, la conformité des différentes étapes de production, la gestion de la chaîne du froid, les paramètres critiques, la conformité de la date de péremption et du numéro de lot. Les déviations ainsi que les « change control » impactant le lot doivent être clôturés et l'effet cumulé des déviations évalué. Les tests de contrôle qualité et libérateurs doivent être conformes. La libération d'un lot produit repose également sur la conformité du dossier de lot chapeau.

Les résultats des différents contrôles effectués ci-dessus sont enregistrés informatiquement au sein de SAP et au niveau d'une check-list de libération, ils mènent à une décision qualité pour l'étape de répartition aseptique, donnée

indépendamment des étapes en amont. Lorsque tous les paramètres sont conformes, le lot est alors mis à disposition informatiquement pour l'étape de conditionnement. Cependant dès lors qu'un des paramètres vérifiés est non conforme, le lot est rejeté. Celui-ci ne peut être alors soumis aux étapes ultérieures de production, il est bloqué informatiquement au sein de SAP.

B. Libération de lots « chapeau ».

La prise de décision qualité pour le lot chapeau repose sur la conformité du dossier de lot chapeau, des composants utilisés et des contrôles environnementaux. De même que pour le lot produit, les déviations ainsi que les « change control » impactant le lot doivent être clôturés et l'effet cumulé des déviations évalué. L'ordre de fabrication chapeau peut être clôturé une fois que l'ensemble des lots de la campagne le sont eux-mêmes.

C. Libération finale de lots.

Lors de la libération finale d'un lot, les éléments suivants doivent être vérifiés et encodés dans SAP ainsi qu'au niveau d'une check-list de libération :

- La conformité des matières premières utilisées et des étapes précédentes concernant la production des antigènes, la formulation, la répartition et le conditionnement.
- La conformité du produit fini.
- La date de péremption.
- La présence du certificat de libération délivrée par le laboratoire officiel de contrôle national (OMCL) en fonction des requis réglementaires du pays de destination du vaccin.
- La conformité au dossier réglementaire.
- Le statut « clos » des déviations concernant les matières premières, les intermédiaires entrant dans la généalogie du lot et le produit fini.
- La conformité de contrôles spécifiques relatifs au mode de production du vaccin ou demandés par les autorités du pays de destination.

Lorsque tous ces paramètres sont conformes, le lot de produit fini est mis à disposition dans SAP. La compilation des décisions qualités des différentes étapes détermine le statut qualité final. Le lot de produit fini est alors considéré comme libéré pour le marché lors de l'édition et la signature du certificat de libération du lot.

CONCLUSION

Le site de production secondaire de GlaxoSmithKline Biologicals (Saint-Amand-les-Eaux) a mis en place le mode de production campagne. L'essentiel des efforts pour mener à bien celle-ci a été axé sur la formation et l'encadrement du personnel intervenant sur le terrain ainsi que sur une collaboration efficace entre les différents services impliqués.

Le mode campagne apporte un réel gain en durée de répartition, notamment sur la préparation des lignes mais aussi en logistique aseptique sur la préparation des charges. Il a l'intérêt de diminuer le risque aseptique en raison du nombre réduit d'interventions sur l'isolateur. Cependant, en cas de rupture de la stérilité dans celui-ci, plusieurs cuves peuvent être impactées et non libérées. Certains articles de la production sont devenus communs à l'ensemble des cuves réparties sur la même plage aseptique, la création d'un ordre de fabrication chapeau a simplifié les pratiques de consommations des articles tout en garantissant un haut niveau de traçabilité.

Avec l'extension de la durée de la plage aseptique, le mode de production campagne a permis l'augmentation significative des capacités de production assurant ainsi la continuité de l'offre sans compromettre la qualité. Actuellement mis en place avec succès pour quelques produits, ce mode va pouvoir être élargi à d'autres vaccins répartis sur le site.

Le site est ainsi prêt pour le futur avec de nouveaux produits et nouveaux marchés. Une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le vaccin contre le zona va être déposée en Europe mais aussi aux Etats-Unis; une grande nouveauté pour le site qui va alors s'ouvrir au marché Outre-Atlantique. Les premiers lots seront fabriqués en 2017.

Construit avec une vocation de capacité annuelle de 300 millions d'unités, le site est aujourd'hui « à mi-parcours », d'autres projets seront lancés afin d'atteindre sa pleine capacité et de fournir des vaccins essentiels pour répondre aux principaux enjeux de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brochure Vaccins St-Amand-les-Eaux. *Saint-Amand-les-Eaux l'engagement d'une équipe au service de la vie*. 2014. Disponible sur : http://fr.gsk.com/media/565027/Vaccines-Brochure-GSKEDC-FR-2014_2940_D12-2.pdf [Consulté en Juillet 2016].
- [2] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, Ligne Directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles*. Page 57 à 61. Bulletin Officiel N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Février 2016. [Consulté en Février-Juillet 2016].
- [3] Brochure Getinge. *L'isotechnie Getinge*. Page 6. http://www.getinge.com/files/ls-brochures/Isolation%20tech/Brochures_Isolation-tech_FR.pdf [Consulté en Septembre 2016].
- [4] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10) : Système de gestion des changements*. Page 269. Bulletin Officiel N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Février 2016. [Consulté en Février-Juillet 2016].
- [5] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, Gestion du risque Qualité (ICH Q9)*. Bulletin Officiel N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Février 2016. [Consulté en Février-Juillet 2016].
- [6] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, Ligne Directrice 1 : Fabrication des médicaments stériles*. Page 66. Bulletin Officiel N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Février 2016. [Consulté en Février-Juillet 2016].
- [7] ANSM. *La libération de lots de vaccins*. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-de-lots-de-vaccins> [Consulté en Juillet 2016].
- [8] ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain, Ligne Directrice 16 : Certification par une personne qualifiée et libération des lots*. Bulletin Officiel N° 2015/12 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Février 2016. [Consulté en Juillet 2016].
- [9] Ordre national des pharmaciens. *Secteur d'activité : Industrie*. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Secteurs-d-activite/Industrie>. [Consulté en Septembre 2016].
- [10] Académie Nationale de Pharmacie. *Pharmacien responsable : rôle et attributions – Médicaments à usage humain*. Patrick TURLIER. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/8576/120316/version/9/file/Pharmacien-responsable-FR.pdf> [Consulté en Septembre 2016].
- [11] EDQM. OMCL Network of the Council of Europe GENERAL DOCUMENT PA/PH/OMCL (07) 89 14R. *Annex 1: Definition, role and status of OMCLs of the GEON*. Disponible sur : https://www.edqm.eu/sites/default/files/terms_of_reference_annex_1_omcl_07_89_14r_september_2015.pdf [Consulté en Juillet 2016].

[12] EDQM Conseil de l'Europe. *Libération des lots pour les produits biologiques humains: vaccins, sang et dérivés du plasma*. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/produits-biologiques-humains-DEQM-611.html> [Consulté en Septembre 2016].



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : TEJERY, Clémence

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 25 11 2016 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Cure

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : GAYOT

Prénom : Anne

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

15 octobre 2016

Signature:

[Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : GAYOT

Prénom : Anne

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

13 octobre 2016

Signature:

[Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : THIERY
Prénom : CLEMENCE

Titre de la thèse : Mise en place d'un mode campagne pour la répartition aseptique de vaccins.

Mots-clés : Mode campagne, Répartition aseptique, Vaccins.

Résumé :

Afin de répondre à une demande mondiale croissante de vaccins, le laboratoire doit augmenter ses capacités de production. Cela se traduit par une modification dans sa façon de produire et non par un changement d'équipement. Cette modification consiste en un allongement de la durée de la plage aseptique et en la possibilité de répartir plusieurs lots sur cette même plage. Les activités intermédiaires n'ayant pas de valeur productive, comme la réparation de l'isolateur avec le nettoyage et la stérilisation, seront optimisées. Ce nouveau mode de production est appelé le mode campagne; jusqu'à 9 cuves de vaccins pourront ainsi être réparties sur une plage aseptique de 240 heures. Une équipe de suppléance sera mise en place le week-end, dans un premier temps pour la préparation des lignes puis dans un second temps pour assurer la production. Grâce au mode campagne, les volumes attendus par les clients seront libérés ; il prépare le futur avec de nouveaux produits et nouveaux marchés.

Membres du jury :

Président : (Madame Anne GAYOT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille).

Assesseur : (Monsieur François DELVAL, Pharmacien Responsable, GlaxoSmithKline Saint-Amand-les-Eaux).

Membre extérieur : (Monsieur Luc LAURENTOWSKI, Responsable Libération Produits, GlaxoSmithKline Saint-Amand-les-Eaux).