

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26/04/2022

Par Mme CERIANI Estelle



**Gestion de la complexité de production de vaccins lyophilisés :
exemple d'une déviation**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Juergen Siepmann, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mounira Hamoudi, Maître de Conférences des Universités à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : François Delval, Pharmacien Responsable chez GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 1/103 |

| REDACTION | VERIFICATION | APPROBATION |
|---|--|----------------------------------|
| Audrey Hennebelle Assistante de direction | Cyrille Porta Responsable des Services | Delphine Allorge Doyen |

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S



Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE



| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 2/103 |

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-------------|-------------|--|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 3/103 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHÉRAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 4/103 |



| | | | | |
|-----|----------|----------|------------------------------|----|
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|-----------------|---|-------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)



| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--|-------------|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 5/103 |

| | | | | |
|-----|--------------------|-----------------|--|----|
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 6/103 |

| | | | | |
|-----|-----------------|---------------|--|----|
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |

| | | | |
|---|--|--|--|
|  ufr3s Faculté de Pharmacie |  Université de Lille | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | | Page 7/103 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|----------------------------------|----|
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |



Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 8/103 |



| 1 | Civ. | 2 | Nom | 3 | Prénom | 4 | Service d'enseignement | 5 | Section | 6 | CNU |
|----|------|----|-----------|----|------------|----|--|----|---------|---|-----|
| 7 | Mme | 8 | CUCCHI | 9 | Malgorzata | 10 | Biomathématiques | 11 | 85 | | |
| 12 | M. | 13 | DUFOSSEZ | 14 | François | 15 | Biomathématiques | 16 | 85 | | |
| 17 | M. | 18 | FRIMAT | 19 | Bruno | 20 | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 21 | 85 | | |
| 22 | M. | 23 | GILLOT | 24 | François | 25 | Droit et Economie pharmaceutique | 26 | 86 | | |
| 27 | M. | 28 | MASCAUT | 29 | Daniel | 30 | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 31 | 86 | | |
| 32 | M. | 33 | MITOUMBA | 34 | Fabrice | 35 | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 36 | 86 | | |
| 37 | M. | 38 | PELLETIER | 39 | Franck | 40 | Droit et Economie pharmaceutique | 41 | 86 | | |
| 42 | M. | 43 | ZANETTI | 44 | Sébastien | 45 | Biomathématiques | 46 | 85 | | |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |

| | | |
|--|--|--|
|   | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | Page 9/103 |

| | | | | |
|----|----------|--------|-----------------------|----|
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |
|----|----------|--------|-----------------------|----|

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Version | Modifié par | Date | Principales modifications |
|---------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0 | | 20/02/2020 | Création |
| 2.0 | | 02/01/2022 | Mise à jour |
| | | | |

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Professeur Juergen Siepmann pour ses conseils qui m'ont servi lors de la rédaction du mémoire et le temps qu'il a accordé à la relecture.

Je remercie particulièrement François Delval qui a fortement contribué à la réussite du mémoire, pour l'accompagnement effectué toute l'année et sa disponibilité.

Merci également à Madame Mounira Hamoudi d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir donné de son temps pour la relecture de ce travail.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mes collègues de travail qui m'ont soutenu moralement et également apporté de l'aide dans les recherches, répondu à mes questions, qui m'ont donné de leur temps pour partager leur connaissance et leur expérience : Justine Ameye, Logan Fortin, François Alexis, Clément Petitprez, Jérôme Decrock, Caroline Dorcival, Aurélien Gruson, Baptiste Lagersie.

Je tiens aussi à témoigner toute ma reconnaissance à ma famille : mes parents, Andrea et Brigitte Ceriani, mon frère, Etienne Ceriani, et mon compagnon, Anthony Canonne, pour leurs encouragements dans la réalisation de cette thèse, leurs conseils après relecture du mémoire ainsi que leur soutien et support moral dans mes études.

A mes proches amies, Marion Dumont et Cyrielle Clyti, pour leur soutien émotionnel et leur présence dans les moments difficiles.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à toutes les autres personnes qui, même sans être citées dans ce présent mémoire, ont contribué de près ou de loin à son aboutissement.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 11 |
| Glossaire | 14 |
| Introduction..... | 15 |
| 1 Présentation de GSK Vaccines..... | 16 |
| 1.1 GlaxoSmithKline dans le monde..... | 16 |
| 1.2 GSK Saint-Amand-les-Eaux | 16 |
| 1.3 Les vaccins lyophilisés à Saint-Amand-les-Eaux | 18 |
| 1.3.1 Composition des vaccins | 18 |
| 1.3.2 Fonction des vaccins lyophilisés..... | 18 |
| 1.3.2.1 Shingrix® | 18 |
| 1.3.2.2 Hiberix® | 20 |
| 1.3.2.3 Mosquirix® | 21 |
| 2 Production de vaccins lyophilisés : de la réception d'une cuve formulée au test d'étanchéité des flacons, dernière étape avant le conditionnement..... | 23 |
| 2.1 Préparation avant répartition | 23 |
| 2.1.1 Réception de la cuve formulée..... | 23 |
| 2.1.2 Préparation du matériel et des équipements de production | 24 |
| 2.1.3 Lavage, dépyrogénéation des flacons vides | 25 |
| 2.2 Processus de répartition aseptique et chargement des flacons remplis | 27 |
| 2.2.1 Répartition..... | 27 |
| 2.2.2 Chargement des flacons remplis | 29 |
| 2.3 La Lyophilisation | 31 |
| 2.3.1 Nettoyage en place..... | 32 |
| 2.3.2 Stérilisation en place | 32 |
| 2.3.3 Test d'intégrité des filtres et contrôle d'étanchéité..... | 33 |
| 2.3.3.1 Test d'intégrité des filtres des lyophilisateurs..... | 33 |
| 2.3.3.2 Test de fuite..... | 33 |
| 2.3.4 Cycle de lyophilisation..... | 34 |
| 2.3.4.1 Congélation | 35 |
| 2.3.4.2 Dessiccation primaire | 37 |
| 2.3.4.3 Dessiccation secondaire | 37 |
| 2.3.4.4 Bouchage | 38 |
| 2.3.4.5 Déchargement..... | 38 |
| 2.3.4.6 Vidange et contrôle de vide de ligne..... | 40 |
| 2.4 Capsulage, sertissage, inspection visuelle et test d'étanchéité des flacons | 41 |
| 2.4.1 Capsulage et sertissage | 41 |
| 2.4.2 Inspection visuelle | 43 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.4.3 | Test d'étanchéité des flacons | 45 |
| 2.5 | Contraintes liées à la production de vaccins lyophilisés | 46 |
| 2.5.1 | Les locaux | 47 |
| 2.5.2 | Le personnel | 48 |
| 2.5.3 | Les équipements | 49 |
| 2.5.4 | La documentation..... | 50 |
| 2.5.5 | Le produit | 52 |
| 3 | Système de qualité pharmaceutique et exemple concret d'une déviation | 54 |
| 3.1 | Système de qualité pharmaceutique | 54 |
| 3.1.1 | Prévention des contaminations croisées | 54 |
| 3.1.1.1 | Qu'est-ce qu'une contamination croisée ?..... | 54 |
| 3.1.1.2 | Méthodes de prévention d'une contamination croisée..... | 55 |
| 3.1.2 | Traitement et investigation des défauts qualité | 56 |
| 3.1.2.1 | Qu'est-ce qu'une déviation ?..... | 56 |
| 3.1.2.2 | Méthode de traitement d'une déviation | 57 |
| 3.1.3 | Actions correctives et préventives | 58 |
| 3.1.3.1 | Définitions | 58 |
| 3.1.3.2 | Pourquoi mettre en place des actions correctives et préventives..... | 58 |
| 3.2 | Exemple concret d'une déviation..... | 59 |
| 3.2.1 | Investigation | 60 |
| 3.2.1.1 | Définir | 60 |
| 3.2.1.2 | Mesurer | 61 |
| 3.2.1.3 | Analyser | 61 |
| 3.2.1.4 | Améliorer..... | 67 |
| 3.2.1.5 | Contrôler | 67 |
| 3.2.2 | Evaluation d'impact..... | 68 |
| 3.2.3 | Recherche de récurrence | 69 |
| 4 | Conclusion | 70 |
| | Annexes | 71 |
| | Annexe 01 : Processus de répartition et de lyophilisation..... | 71 |
| | Annexe 02 : Processus de déchargement des flacons de vaccins lyophilisés | 72 |
| | Annexe 03 : Exemple de production d'une cuve de vaccin formulé destinée au chargement de 4 lyophilisateurs | 73 |
| | Table des illustrations..... | 74 |
| | Bibliographie | 75 |

Glossaire

ADN : Acide désoxyribonucléique

AlPO₄ : phosphate d'aluminium

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

AQL : acceptance quality limit = limite de qualité acceptable

AS01 : Adjuvant system number 01 = Formulation d'adjuvant de la famille 01

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

CIP : clean-in-place = nettoyage en place

CQA : attributs de qualité critiques

DFT : Deforming table = table de remise en ligne des flacons

DPTE : Double Porte de Transfert Etanche

GSK : GlaxoSmithKline

Hib : vaccin conjugué contre l'Haemophilus influenza de type b

HMI : Human Machine Interface = Interface Humain/Machine

HVAC : heating, ventilation and air-conditioning = système de chauffage, ventilation et climatisation

IPC : In Process Control = Contrôle en cours de fabrication

LAL : Lysat d'amœbocyte de limule

MFT : Media Fill Test

MPL : 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A

PMS : préparation du matériel stérile

PRP : polyribosylribitolphosphate

QS-21 : fraction 21 du *Quillaja saponaria*

SHT : steril hold time = temps de maintien de la stérilité

SIP: sterilization-in-place = stérilisation en place

TSB: Tryptic Soy Broth

UTCAR : Unloading Transfer Car = Chariot de déchargement des lyophilisateurs

VZV : Varicella Zoster Virus = Virus de la varicelle-zona

WFI : water for injection = eau pour préparation injectable

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

La lyophilisation est applicable dans beaucoup de domaines : domaine pharmaceutique (dérivés du sang, vaccins), domaine alimentaire (café, marché spécifique de l'espace), biologique (fleurs, animaux), autres domaines (livres, tissus archéologiques). Cette alternative étant complexe et coûteuse, la lyophilisation est plus répandue dans le domaine pharmaceutique, et en particulier les produits d'origine biologique (exemple : vaccins).

Depuis la création de lyophilisateurs pour l'industrie agro-alimentaire par Flosdorff dans les années 40(1), la lyophilisation n'a cessé d'évoluer et a permis dans les années 1960 de développer des vaccins qui n'auraient pas pu avoir l'efficacité attendue sans cette méthode de production(2).

En effet, la lyophilisation présente de nombreux avantages en termes de conservation et de stabilité du produit. S'ajoutent à la complexité de cette technologie, les contraintes réglementaires liées à la production de vaccins. Administré au patient par voie injectable, le produit devra être stérile, apyrogène et sans particule(3). Tout au long de la production, de la réception de la cuve de vaccin jusqu'à la dernière étape avant conditionnement, tout est mis en œuvre pour démontrer que le vaccin respecte bien ces critères. La libération des vaccins en dépend afin de permettre la vaccination de la population.

GlaxoSmithKline (GSK) fait partie des industries pharmaceutiques qui produisent des vaccins lyophilisés. Seront présentés dans ce travail ces différents vaccins, la complexité de leur production et les systèmes qualité mis en place pour encadrer la production de ces médicaments stériles. Parmi les différentes contraintes, seront abordées plus particulièrement les contraintes liées au vide de ligne du lyophilisateur(3). Une problématique de contamination croisée sera développée afin de présenter un exemple concret en lien avec la complexité à produire des vaccins lyophilisés.

1 Présentation de GSK Vaccines

1.1 GlaxoSmithKline dans le monde

GSK est une entreprise mondiale de recherche, développement et production de médicaments dont des vaccins et produits de santé grand public(4).

GSK Vaccines est l'une des 3 branches de ce géant industriel implanté mondialement, qui se focalise sur la recherche et le développement de vaccins ainsi que leur production lorsque ces derniers obtiennent une autorisation de mise sur le marché.

Cette filiale distribue des vaccins dans plus de 125 pays dans le monde.

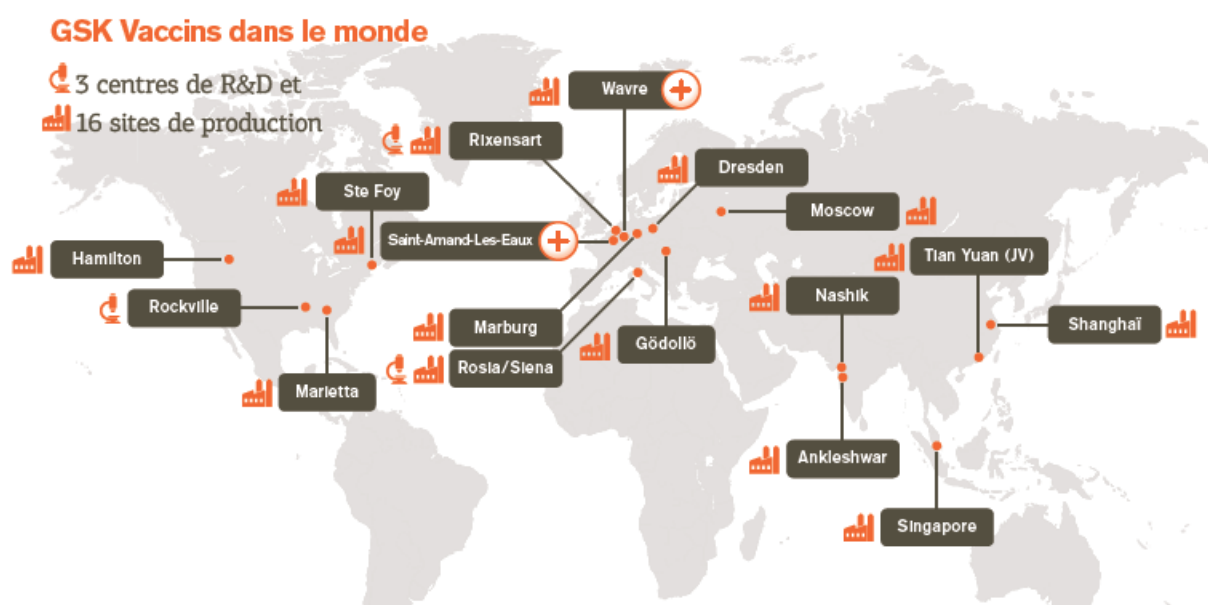


Figure 1(5) : GSK Vaccines dans le monde

1.2 GSK Saint-Amand-les-Eaux

GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux, est un site de production secondaire de vaccins. Sont réceptionnés les antigènes venant de Belgique (production primaire) pour ensuite fabriquer (formulation, remplissage aseptique et lyophilisation) et conditionner le produit final(6).

Ce site d'environ 930 personnes permet de répondre aux principaux enjeux de santé publique grâce à ses technologies récentes et à un personnel formé et expérimenté. Son chiffre d'affaire en 2020 s'élève à 171 367 300 d'euros(7).



Figure 2 (8) : Site de saint Amand-les-Eaux

Les antigènes bruts vont ensuite être formulés sous isolateur pour garantir la stérilité du produit : de l'eau pour préparation injectable est utilisée pour diluer le produit, des adjuvants sont éventuellement intégrés, c'est ce qui va permettre pour certains vaccins d'augmenter la réponse immunitaire et l'effet du vaccin dans le temps. D'autres excipients peuvent être mélangés avec l'antigène pour stabiliser la préparation (régulateur de pH et/ou tensioactifs)(9).

Il existe 3 secteurs de remplissage aseptique permettant de distribuer 3 types de conditionnement différents :

- Vaccins en seringue
- Vaccins en flacons destinés à rester sous forme liquide
- Vaccins en flacons destinés à être lyophilisés puis reconstitués juste avant administration



Figure 3 (10) : photo de flacons de vaccin lyophilisé

1.3 Les vaccins lyophilisés à Saint-Amand-les-Eaux

Les vaccins destinés à être lyophilisés à Saint-Amand-les-Eaux sont les suivants :

- Shingrix®
- Hiberix®
- Mosquirix®

1.3.1 Composition des vaccins

Les vaccins vont être composés de l'antigène, de sucrose ou de lactose, éventuellement d'un tampon phosphate et/ou d'un surfactant et de l'eau pour préparation d'injectable.

Le sucrose ou le lactose auront la fonction de diluant et permettront de protéger l'antigène durant la lyophilisation, cela permettra aussi d'avoir assez de matière pour former un cake étant donné que l'antigène dans chaque flacon est de l'ordre du μg . Les tampons phosphate quant à eux permettent de stabiliser le pH. Le surfactant, le plus utilisé étant le polysorbate 80, est utilisé pour garder le mélange formulé homogène et éviter la formation d'agrégats lors des différentes étapes de production (filtration, remplissage, lyophilisation) (11).

1.3.2 Fonction des vaccins lyophilisés

1.3.2.1 Shingrix®

Le Shingrix est un vaccin qui prévient le zona et les névralgies post-zostériennes chez les personnes de plus de 50 ans(12).

Le zona est causé par la réactivation d'une infection primaire par le virus de la varicelle-zona. Après une infection primaire, le virus reste en dormance dans les ganglions de la racine dorsale ou des nerfs crâniens. La réactivation provoque une éruption cutanée douloureuse chez le patient. Il peut également y avoir des complications comme des névralgies post-herpétiques, entraînant des douleurs sévères pendant plusieurs mois, voire des années. Cette maladie peut être létale(13).



Figure 4 (14): image de vésicules du zona

Il s'agit d'un vaccin recombinant inactif qui contient une glycoprotéine E (gE) du virus de la varicelle-zona (VZV = Varicella Zoster Virus). La glycoprotéine E (gE) est produite par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois. Sous forme lyophilisée, il sera reconstitué au moment de son utilisation avec une suspension adjuvante d'AS01_B(15).

L'AS01_B est une formulation d'adjuvant à base de liposome contenant 2 immunostimulants : 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) et QS-21 (extrait purifié de l'écorce d'arbre *Quillaja saponaria*). Le MPL active l'immunité innée, ce qui entraîne la production de cytokines et agit en synergie avec le QS-21 qui stimule les lymphocytes T CD4 et CD8. Il a été démontré que le système adjuvant AS01_B stimule les réponses immunitaires innées et adaptatives(16).

L'adjuvant va être conditionné en flacon sous forme liquide et va permettre la reconstitution du cake avant administration.



Figure 5(17) : Shingrix®

Afin d'atteindre 97% d'efficacité pour une durée de près de 4 ans, il est nécessaire d'administrer 2 doses à 6 mois d'intervalle maximum(13).

1.3.2.2 Hiberix®

L'Hiberix® est un vaccin qui prévient les maladies causées par l'Haemophilus influenza de type b (méningite, infection des articulations, des poumons, etc...) chez les nourrissons et les enfants âgés de 2 mois à 5 ans(18).

Il s'agit d'un vaccin conjugué contre l'Haemophilus influenza de type b (Hib) sous forme lyophilisée. Cet Hib est purifié et le polysaccharide appelé polyribosylribitolphosphate (PRP) présent dans la capsule bactérienne va être conjugué à une anatoxine tétanique, une protéine porteuse qui va améliorer l'efficacité du vaccin chez les enfants.

Il existe 2 types de vaccin Hiberix® :

- Adsorbé sur phosphate d'aluminium (AlPO₄) qui va faciliter la présentation de l'antigène
- Non adsorbé

Le flacon d'Hib sous forme lyophilisée sera commercialisé :

- Soit seul (Hiberix®) associé à une seringue de 0,5ml d'une solution saline stérile à 0.9% afin de solubiliser le cake lyophilisé avant administration chez le patient par voie intramusculaire. Ce produit ne contient pas de phosphate d'aluminium.



Figure 6 (19) : Hiberix®

- Soit combiné avec une seringue préremplie d'Infanrix qui servira de liquide reconstituant le cake d'Hib avant administration pour donner de l'Infanrix Hexa®.



Figure 7 (20): Infanrix Hexa®

L'Haemophilus influenza de type b est une bactérie qui se transmet dans les postillons de personnes infectées. La cible de population la plus à risque sont les enfants de moins de 5 ans.(18) Il s'agit d'une bactérie de la famille Pasteurellaceae. Il existe plusieurs types de bactéries du genre Haemophilus :

- Sans capsule
- Avec capsule allant du type "a" jusqu'au type "f", le type "b" étant la souche la plus virulente(21).

1.3.2.3 Mosquirix®

Le Mosquirix® est le nom commercial du vaccin RTS,S/AS01 qui prévient le paludisme aussi appelé malaria. C'est une maladie parasitaire qui se transmet par le moustique (par piqûre d'anophèle femelle) et qui provoque chez l'Homme de la fièvre, des vomissements, des douleurs musculaires, pouvant aller jusqu'au décès. L'insecte injecte le parasite du genre Plasmodium sous forme de sporozoïte dans le flux sanguin de l'Homme.

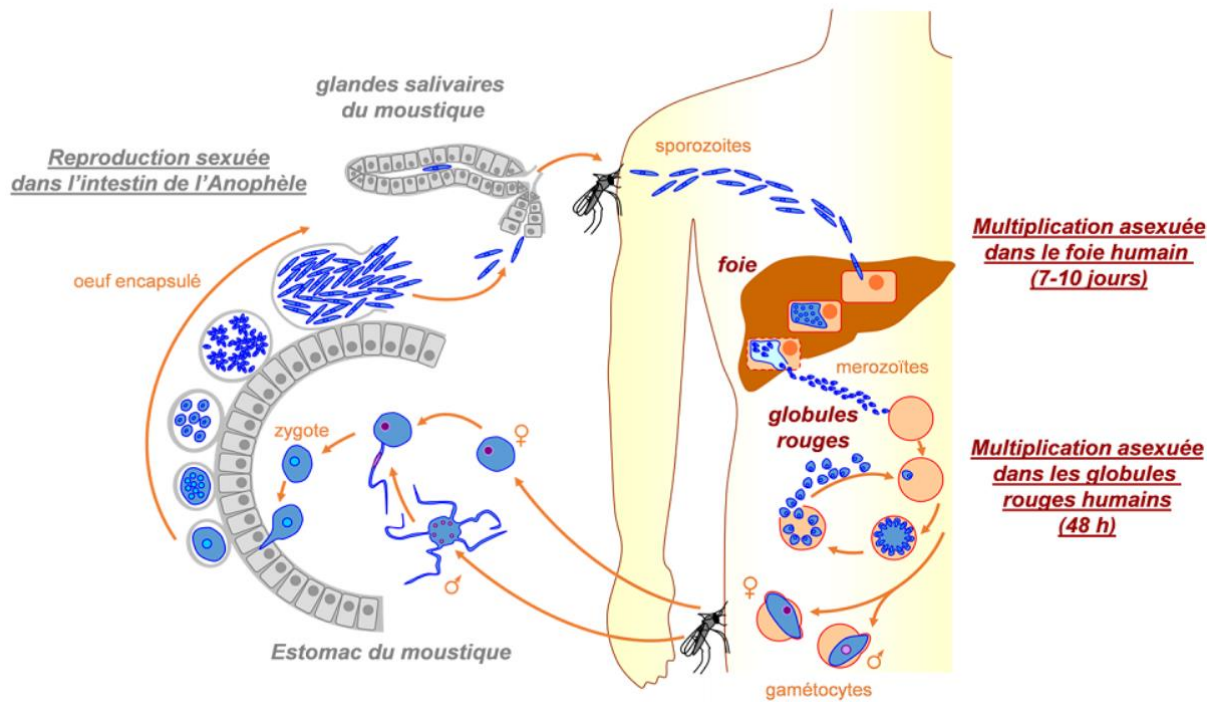


Figure 8 (22) : cycle parasitaire du *Plasmodium falciparum*

Le RTS,S cible une protéine se trouvant sur la surface du sporozoïte et permet d'éliminer le parasite avant même qu'il n'atteigne les cellules hépatiques. Il s'agit d'un vaccin de type pré-érythrocytaire (23).

Ce vaccin sera réparti et lyophilisé en flacon de 3ml et sera reconstitué avec l'adjuvant AS01 pour améliorer son immunogénicité et augmenter la réponse immunitaire(24). Cet adjuvant contient du MPL et du QS-21 (comme pour le Shingrix®) et sera sous forme liquide dans un autre flacon de 3ml.

4 injections sont nécessaires : la première étant administrée vers l'âge de 5 mois et la 3^{ème} vers 9 mois. Ensuite, une 4^{ème} dose devrait être effectuée entre 15 et 18 mois chez l'enfant. L'efficacité du vaccin est de 56% entre l'âge de 5 et 17mois et de 31% entre l'âge de 6 et 12 semaines. Cette efficacité diminue après 1 an mais reste acceptable au vu de certaines zones très à risque dans certains pays africains(24).

2 Production de vaccins lyophilisés : de la réception d'une cuve formulée au test d'étanchéité des flacons, dernière étape avant le conditionnement

2.1 Préparation avant répartition

2.1.1 Réception de la cuve formulée

A Saint-Amand-les-Eaux, le secteur PMS (préparation du matériel stérile) fournit au secteur de production le matériel lavé et stérile (cuve et montage associés). Le secteur formulation prépare les milieux : pèse, met en solution et stérilise ou filtre le produit. Le personnel du secteur formule sous isolateur stérile et le produit est transféré dans une cuve inox comme ci-dessous.



Figure 9: Photo d'une cuve inox
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021)

La cuve est ensuite envoyée au secteur de production (où elle va être connectée à un réseau d'air comprimé ou d'azote selon le produit) pour être maintenue en pression en attente d'être connectée aseptiquement à un isolateur pour être répartie en flacons.

2.1.2 Préparation du matériel et des équipements de production

Avant de démarrer la production d'un lot, le secteur de production doit s'assurer d'avoir l'ensemble du matériel nécessaire et que le statut de ce matériel soit conforme. Le matériel est soit stérilisé en autoclave sur site soit il arrive déjà stérilisé par gamma irradiation par une société extérieure. Le matériel stérile réceptionné sur site est soumis à un contrôle avant son utilisation. Une vérification du maintien de la stérilité des éléments gamma-irradiés est également effectuée par la production juste avant son introduction dans l'isolateur. Un indicateur de couleur est indiqué sur la sachet afin d'informer l'utilisateur que le matériel a bien été stérilisé par exposition aux rayons gamma.

Les matériels nécessaires à une production sont :

- La charge de l'isolateur (pièces de formats et autres petits matériels utiles à la production) qui sera nettoyée, désinfectée et soumise à une décontamination au peroxyde d'hydrogène.
- Les consommables : boîtes de pétri, géloses de contact, lingettes, etc...
- Le filtre et les montages irradiés pour la filtration stérilisante selon le produit
- Les flacons vides
- Les bouchons qui arrivent siliconés, lavés et stériles dans une cuve qui sera connectée aseptiquement à l'isolateur de répartition

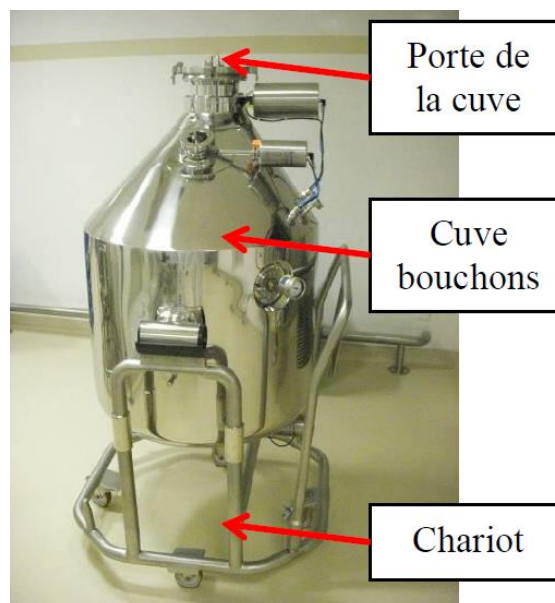


Figure 10: Photo d'une cuve de bouchons stériles
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021)

- La charge stérile de l'isolateur qui arrive en DPTE (pompe, aiguilles, manifold, boîtes de pétri, lingettes, sachets de prélèvement)



Figure 11: Photo d'un DPTE connecté à un isolateur
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en aout 2021)

2.1.3 Lavage, dépyrogénéation des flacons vides

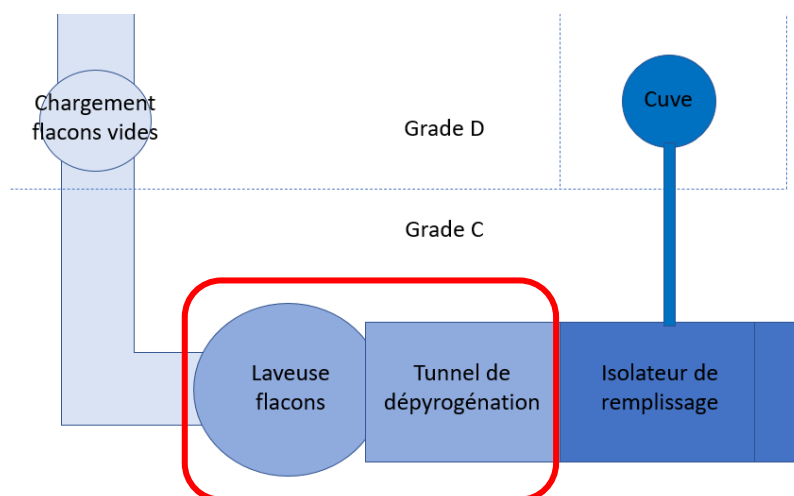


Figure 12 : Extrait du schéma du processus en annexe 01
(source : auteur)

Les flacons vides qui arrivent en boîtes Akylux® sont chargés à la station de chargement des flacons pour être convoyés jusqu'à un bac à ultrasons (prélavage). Ils passent ensuite dans la laveuse qui va effectuer un lavage intérieur et extérieur des flacons, ils vont être séchés puis siliconés à l'intérieur et à l'extérieur (pour limiter les frottements entre les flacons en verre).

Ensuite, ils vont être convoyés dans le tunnel de dépyrogénéation dans lequel les flacons vont avancer successivement dans plusieurs zones :

- Préchauffage des flacons
- Séchage, stérilisation et dépyrogénéation des flacons grâce à de l'air pulsé entre 180 et 350°C
- Refroidissement des flacons à température ambiante

A cette étape, sont contrôlés le taux de siliconisation interne ainsi que la température dans le tunnel. La siliconisation interne a un impact sur la lyophilisation du produit :

- Flacon non siliconé : Le liquide rempli dans le flacon forme un ménisque convexe et lors de la lyophilisation il risque d'y avoir apparition d'un lyophilisat de forme torique, qui serait rejeté lors de l'inspection visuelle. Dans les critères attendus, le contenu du flacon devrait prendre la forme d'une pastille blanche à bord régulier.
- Flacon siliconé : Le liquide rempli dans le flacon forme un ménisque concave, dû aux molécules hydrophobes sur les parois en verre. Cela permet lors de la lyophilisation d'obtenir un cake conforme à l'attendu et qui ne colle pas aux parois du flacon.

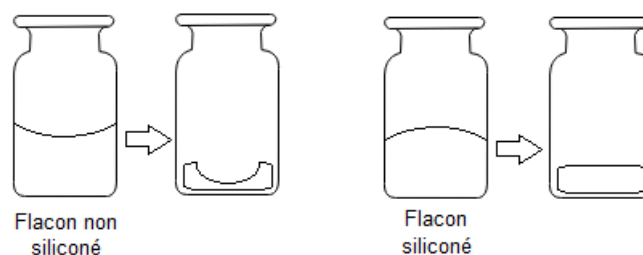


Figure 13: Schéma de flacons siliconés ou non
(source : auteur)

La température dans le tunnel doit être suffisante de façon à éliminer les potentielles endotoxines présentes sur les flacons, et qui peuvent donner des effets indésirables graves chez le patient si elles ne sont pas éliminées. Le test LAL permet de s'assurer sur un échantillonnage de flacons de l'absence d'endotoxine pour chaque lot (25), les endotoxines étant issues de germes de gram négatif et pouvant être responsables de fièvre chez le patient(26).

2.2 Processus de répartition aseptique et chargement des flacons remplis

2.2.1 Répartition

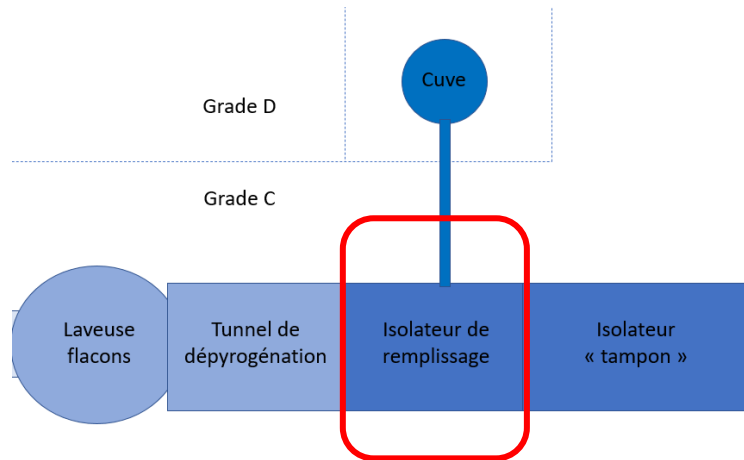


Figure 14 : Extrait du schéma du processus en annexe 01
(source : auteur)

Les flacons sortant du tunnel de dépyrogénéation vont arriver sur la table d'accumulation dans l'isolateur de remplissage et vont être convoyés en une ligne de flacons pour être remplis de vaccin à l'aide d'aiguilles de remplissage connectées à un manifold qui vont, grâce aux pompes volumétriques, répartir uniformément le produit venant de la cuve dans les flacons vides stériles.

Des contrôles en cours de production (IPC) sont effectués automatiquement pour vérifier que le volume de remplissage est dans les limites d'acceptation, le volume rempli faisant partie des paramètres critiques du processus de répartition des flacons. L'IPC tare effectue la pesée de flacons vides et l'IPC brute, la pesée de ces mêmes flacons après remplissage. Les valeurs s'affichent en temps réel sur le HMI.

Les pompes volumétriques de remplissage sont configurées au lancement de la recette de remplissage aseptique selon le produit, pour avoir des flacons avec un volume de remplissage au plus proche de la cible. Avant de démarrer la production, il est nécessaire d'avoir plusieurs lignes de flacons bons pour commencer à charger les flacons dans le lyophilisateur. Les flacons non conformes sont rejetés automatiquement par la machine.

Une fois que l'isolateur a un statut stérile, une cuve contenant des bouchons stériles (voir partie 2.1.2 "préparation du matériel et des équipements de production") est connectée aseptiquement à l'isolateur afin de déverser les bouchons stériles dans le bol bouchons.

Une fois les flacons remplis, les bouchons y sont déposés de façon à ce qu'ils soient semi-bouchés. Pour le cycle de lyophilisation, il est nécessaire d'avoir des bouchons spécifiques qui laissent le solvant s'évaporer lors de l'étape de dessiccation du cycle de lyophilisation. Un contrôle du taux d'humidité résiduel des bouchons est effectué sur un échantillon de chaque cuve de bouchons stériles utilisée, grâce à un test de Karl-Fisher. Il s'agit d'un test garantissant la stabilité du cake lyophilisé au cours du temps. Un taux d'humidité du bouchon trop élevé peut avoir un impact sur le produit lyophilisé(27).



Figure 15(27): Image de flacons et bouchons pour lyophilisation

Lors de la répartition, un filtre stérilisant de 0,22 μ m est installé entre la cuve et les aiguilles de façon à répartir du produit exempt de particules et de micro-organismes. Un test de biocharge sur le produit issu de la cuve est effectué afin de garantir que la charge microbienne n'était pas trop importante pour la filtration et un test d'intégrité de ce filtre est effectué après répartition de façon à démontrer que le filtre était bien intègre au cours de la répartition et que le produit réparti est stérile(28).

2.2.2 Chargement des flacons remplis

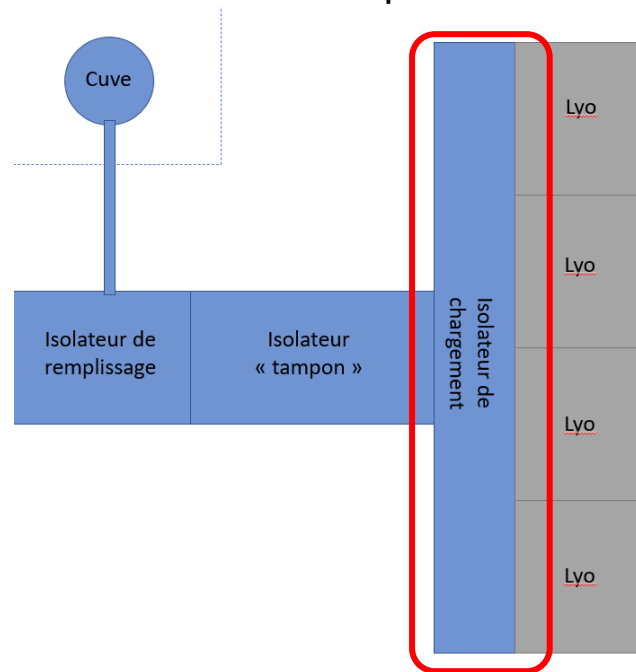


Figure 16 : Extrait du schéma du processus en annexe 01
(source : auteur)

Les flacons sont convoyés dans l'isolateur tampon en attente de chargement, puis passent dans la partie "isolateur de chargement". Une ligne de flacons se forme de façon à avoir suffisamment de flacons pour former une ligne complète qui sera acheminée par une roue en étoile. Les flacons vont former une ligne de flacons complète qui sera poussée légèrement vers le lyophilisateur de façon à ce qu'une autre ligne se crée et se place en quinconce, et ainsi de suite jusqu'à constituer un paquet de plusieurs lignes. Une fois ce paquet créé, il est poussé complètement dans le lyophilisateur par un bras pousseur situé devant le convoyeur.



Figure 17 : porte de chargement fermée avec pont levé
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021)

Cela est possible grâce au pont levis qui vient faire la jonction entre l'isolateur de chargement et la plaque intermédiaire du lyophilisateur.

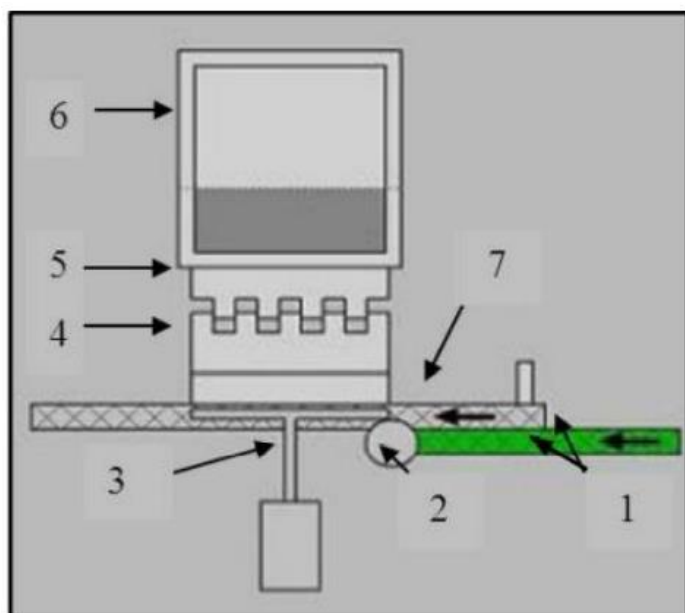


Figure 18: schéma de la partie chargement dans le lyophilisateur
(Source : procédure interne de GSK)

- 1 - convoyeur d'alimentation
- 2 - roue en étoile
- 3 - pousseur
- 4 - pont-levis
- 5 - plateau intermédiaire
- 6 - étagère du lyophilisateur
- 7 - convoyeur du pousseur

Une fois l'étagère complète, celle-ci remonte pour démarrer la phase de congélation. L'étagère du dessous monte et se place devant la porte au niveau du plateau intermédiaire pour être chargée, et ainsi de suite jusqu'à ce que le lyophilisateur soit complètement chargé.

La porte du lyophilisateur va ensuite se fermer et le cycle de lyophilisation va démarrer.

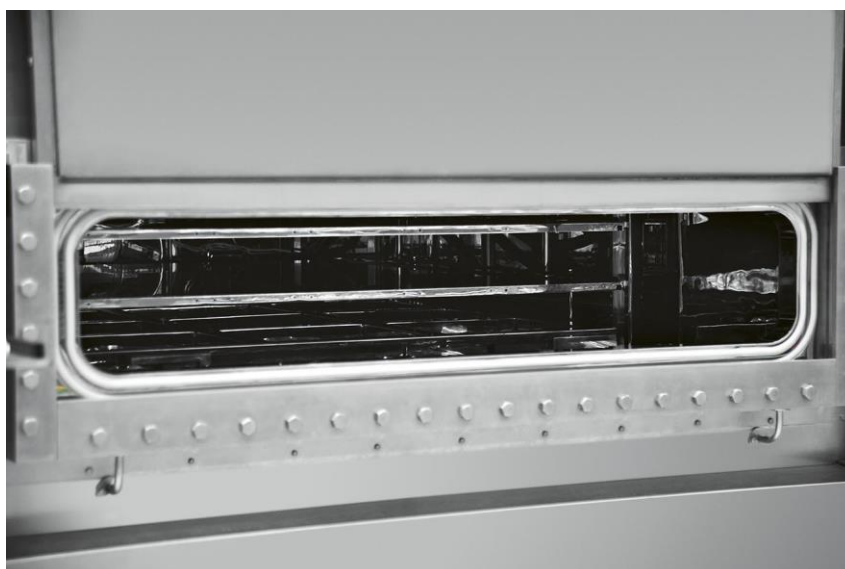


Figure 19 (29) : porte de chargement ouverte

2.3 La Lyophilisation

La lyophilisation est un procédé de fabrication pharmaceutique utilisé pour éliminer le solvant d'une formulation de médicament dans le but d'améliorer la stabilité du stockage et de réduire les coûts de transport tout en maintenant l'efficacité du produit. Il s'agit d'un processus long, énergivore et coûteux, qui nécessite une surveillance constante du système et des variables du processus.

Dans le processus de lyophilisation, chaque composant, tels que les compresseurs ou les pompes à vide, a un impact direct sur les attributs de qualité critiques (CQA) du produit pharmaceutique. Les paramètres du processus tels que la température étagère et la pression de la chambre ont un lien avec la qualité du produit. Il en est de même avec les paramètres liés au produit :

- Le volume de remplissage
- Le placement du bouchon
- L'absence de goutte de produit dans le col du flacon
- Le contact du flacon avec l'étagère
- Le taux de siliconisation interne du flacon
- La durée de remplissage (sédimentation)
- L'homogénéité du produit
- La formulation
- La température de remplissage

Avant d'être chargé de flacons remplis de produit, le lyophilisateur doit être préparé au préalable : il est lavé, stérilisé et son étanchéité est testée. Ce processus est long mais indispensable : les flacons sont semi-bouchés à cette étape et doivent rester stériles tout au long de la production.

2.3.1 Nettoyage en place

Afin de garantir la stérilité du produit tout au long du processus de lyophilisation, la chambre du lyophilisateur est lavée, stérilisée et son étanchéité est testée avant ouverture sur l'isolateur stérile pour chargement des flacons. Cela a lieu une fois que le lyophilisateur est vide, après déchargement des flacons et vide de ligne par le personnel en zone de production.

Un nettoyage en place (CIP) va être lancé afin d'éliminer sur toutes les surfaces de l'enceinte du lyophilisateur, les éventuels résidus de vaccin, à l'aide de buses qui vont injecter de l'eau pour préparation injectable (WFI) à une température contrôlée. Lors de cette étape, les étagères vont faire des mouvements de montée et descente. Il y a plusieurs phases : rinçage, lavage, drainage, rinçage final, séchage. Cette étape de CIP intègre la chambre et le piège du lyophilisateur. Le lyophilisateur aura un statut "Lyophilisateur propre" en fin de CIP. Dans certains cas, il est possible de nettoyer manuellement les étagères avant de lancer un CIP.

2.3.2 Stérilisation en place

Un cycle de stérilisation du lyophilisateur (SIP) est ensuite lancé au maximum 24h après CIP afin d'éliminer les éventuels micro-organismes présents. Ce cycle de stérilisation se déroule en plusieurs phases :

- Phase d'évacuation de la vapeur : mise sous vide et injection de vapeur pour réchauffer le lyophilisateur.
- Phase de chauffage : montée en pression et en température
- Phase de stérilisation : une fois que la température de consigne est atteinte, le début de la stérilisation commence.
- Phase de décharge vapeur et séchage des filtres : une fois le temps de stérilisation terminé, la vapeur est évacuée et les filtres sont séchés à l'aide de pompes à anneaux liquides et d'aspiration d'air vers la classe C.
- Phase de séchage : la chambre, le condenseur et les filtres sont séchés grâce à la pompe à anneau liquide

- Phase de refroidissement : la chambre du lyophilisateur et le condenseur sont refroidis grâce à la circulation d'huile silicone à des températures et durées déterminées.
- Phase d'aération : aération jusqu'à pression atmosphérique.

2.3.3 Test d'intégrité des filtres et contrôle d'étanchéité

2.3.3.1 Test d'intégrité des filtres des lyophilisateurs

Le test d'intégrité des filtres par intrusion d'eau (WIT) est un test permettant de vérifier que les filtres utilisés pour le circuit de gaz (air/azote) injecté dans le lyophilisateur permettent de maintenir la stérilité (30).

Ce test consiste à remplir le carter contenant le filtre d'eau, à le mettre sous pression pendant un temps donné et à calculer la différence de pression entre le début et la fin du test.

2.3.3.2 Test de fuite

Le test de fuite d'un lyophilisateur consiste à tirer au vide la chambre du lyophilisateur d'un certain volume (V), à mesurer une pression P1 et, après un temps donné (t), une pression P2 (31).

Le calcul de ce taux de fuite (en $\mu\text{bar.l/s}$) est le suivant :

$$\text{Taux de fuite} = \frac{(P2 - P1) \times V}{t}$$

Si ce taux de fuite est conforme alors le lyophilisateur a un statut stérile et étanche après la fin de cette phase et peut être chargé de flacons remplis semi-bouchés (voir partie 2.2.2. "Chargement des flacons remplis").

2.3.4 Cycle de lyophilisation

Une fois chargés, les flacons vont subir un cycle de lyophilisation.

Le cycle de lyophilisation s'opère en plusieurs étapes qui s'enchaînent :

- Congélation
- Dessiccation primaire (sublimation)
- Dessiccation secondaire (désorption)
- Bouchage
- Déchargement
- Processus de vide de ligne (Vidange, 2 contrôles de vide de ligne)

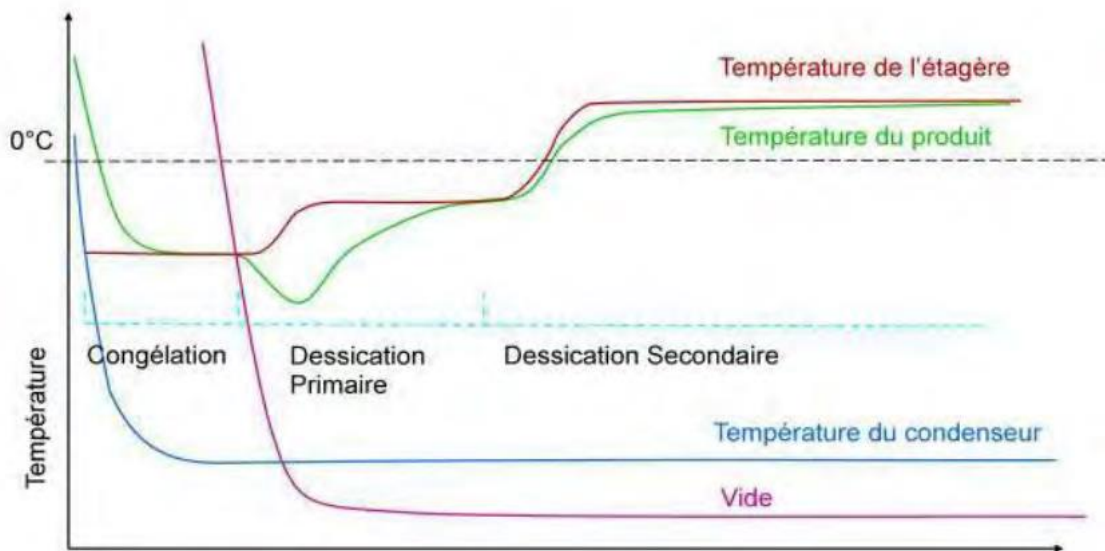


Figure 20 (32): cycle de lyophilisation simplifié

Le diagramme du point triple nous permet de visualiser les étapes du cycle de lyophilisation : Le produit sous forme liquide est congelé afin d'obtenir un produit sous forme solide, qui va être sublimé de façon à faire évaporer le solvant et ne garder que l'antigène et ces excipients sous la forme d'un cake.

2.3.4.1 Congélation

La congélation est une étape du cycle de lyophilisation qui consiste à refroidir l'enceinte du lyophilisateur pour passer le produit sous forme liquide vers une forme solide (voir Figure 21).

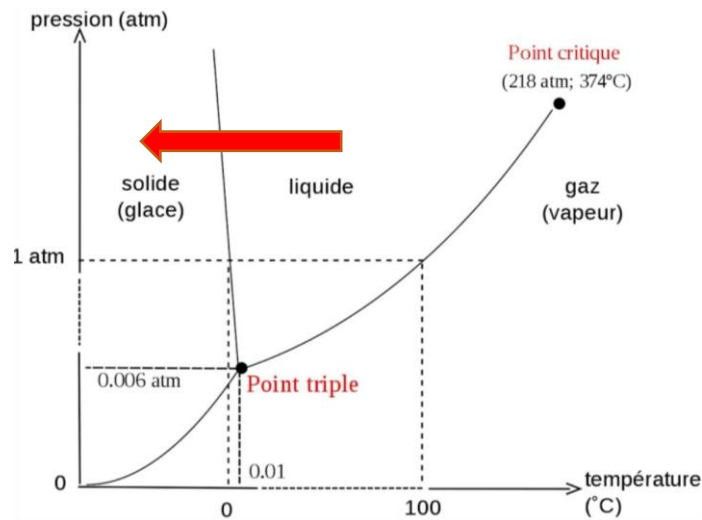


Figure 21(28) : Etape de congélation dans le diagramme du point triple de l'eau

Les flacons chargés sur l'étagère dans le lyophilisateur vont être refroidis grâce à la baisse de température des étagères. Pour se faire, des compresseurs vont se mettre en marche afin de faire circuler de l'azote dans les étagères via un échangeur qui va alimenter chaque étagère chargée de flacons remplis de vaccin.

Il existe 2 types de congélation :

- Rapide : plus la congélation est rapide et plus les cristaux seront petits et la sublimation sera lente.
- Lente : plus la congélation est lente et plus les cristaux seront gros et la sublimation sera rapide(33).

Les volumes de vaccins à lyophiliser étant très faibles chez GSK, la congélation est rapide. Pour des volumes plus importants, le choix de l'industriel entre la congélation lente et rapide dépend du produit formulé et de l'attente du client (avec une congélation rapide, le cake sera plus dense et plus esthétique).

Un temps minimal de congélation est important pour permettre de réduire la mobilité du produit. Dès qu'une étagère est chargée, elle entre en congélation de façon à éviter la sédimentation du produit en attente de chargement des autres étagères. Le solvant cristallise lors de la diminution de température du produit jusqu'à atteindre la température de l'étagère.

Selon la température de la surface froide où les flacons se trouvent, les cristaux seront plus ou moins gros :

- Sur une surface très froide, les cristaux restent petits
- Sur une surface moins froide, les cristaux ont plus de temps pour grossir avant que le produit ne se rigidifie(33)

Une étagère non chargée restera à température d'environ +4°C alors qu'une étagère chargée devra être à une température négative. Cette différence de température pourrait impacter la congélation du produit, c'est pourquoi il existe un système de refroidissement plus rapide avec azote liquide pour éviter un réchauffement des étagères en cours de congélation. Cela est le cas lorsque toutes les étagères du lyophilisateur ne sont pas chargées.

Lorsque la congélation est terminée, le lyophilisateur est mis sous vide. Le système de pompe à vide permet de passer de la pression atmosphérique à une pression de l'ordre du μbar . Ensuite, le cycle de lyophilisation passe automatiquement à l'étape suivante si tous les paramètres de pression et température pendant un temps donné sont respectés. Cela est suivi grâce à des sondes qui permettent une remontée des informations liées au cycle de lyophilisation en temps réel.

2.3.4.2 Dessiccation primaire

La dessiccation primaire, aussi appelée sublimation, consiste à monter en température et diminuer en pression de façon à se trouver en dessous du point triple et permettre au produit de passer de l'état solide à l'état gazeux (voir Figure 22). Cette étape sert à retirer du flacon les molécules de solvant non liées.

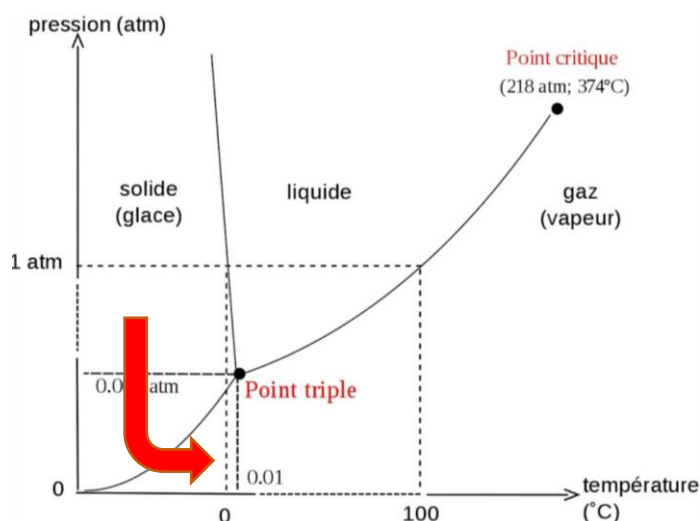


Figure 22 (28) : Etape de sublimation dans le diagramme du point triple de l'eau

Pendant cette étape, le vide est maintenu grâce à des capteurs de mesure qui, selon les variations de pression lors de la sublimation du produit, vont permettre au système de pompe à vide combiné à une injection d'azote sous forme de gaz, de réguler le niveau de vide de l'enceinte du lyophilisateur. Cette mise sous vide permet de diminuer la tension de vapeur de surface et donc d'utiliser moins d'énergie dans la phase de sublimation du produit.

Le piège est une surface qui va rester froide de façon à capter les molécules de solvant évaporées qui vont se condenser dessus.

2.3.4.3 Dessiccation secondaire

La dessiccation secondaire, aussi appelée désorption, consiste à monter un peu plus en température et diminuer encore en pression de façon à éliminer les molécules de solvant liées et avoir un produit dont l'humidité résiduelle est inférieure à 3%.

L'eau favorisant la dégradation du produit, moins il y en a et mieux le produit se conserve au cours du temps.

2.3.4.4 Bouchage

L'enceinte du lyophilisateur revient à une pression d'environ 800mbar, proche de la pression atmosphérique, pour procéder au bouchage grâce au mouvement des étagères qui, par diminution de l'écart inter étagère, viennent appuyer sur le bouchon des flacons sur chacune des étagères. La température est toujours élevée à ce moment-là pour éviter que les bouchons ne restent collés à l'étagère lorsque les étagères reviennent à leur hauteur initiale pour l'étape de déchargement.

2.3.4.5 Déchargement

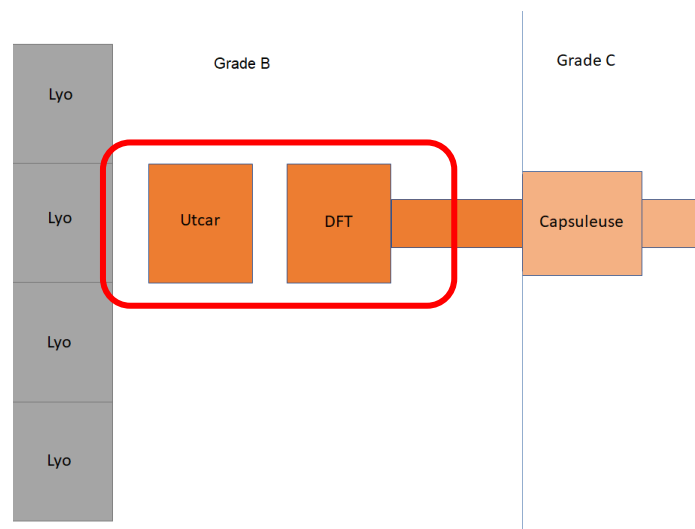


Figure 23 : Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02
(source : auteur)

Les flacons bouchés en attente de déchargement sont à pression atmosphérique et à une température d'environ +4°C.

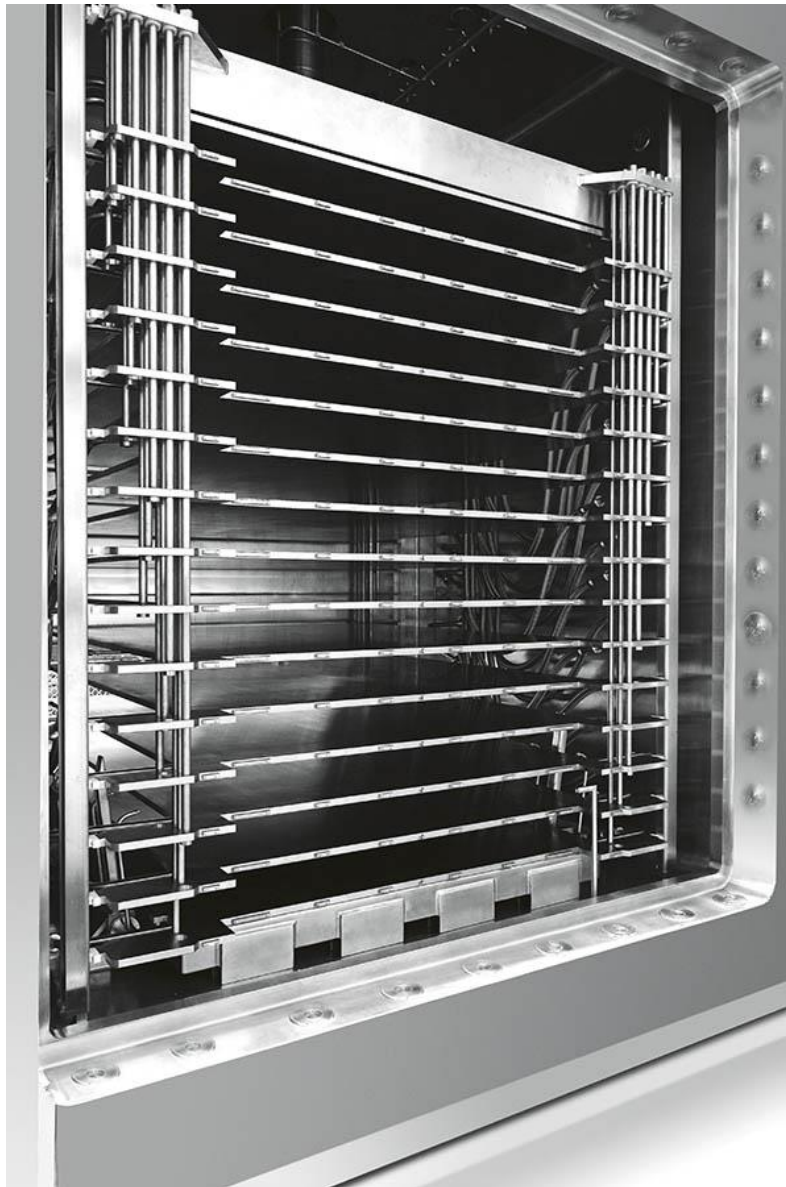


Figure 24 (29) : vue de l'intérieur d'un lyophilisateur

Les étagères sont récupérées une à une par l' UTCar. L' UTCar est un chariot mobile avec une plateforme pourvue d'un cadre permettant de prendre les flacons dans le lyophilisateur, et de les déposer ensuite sur la DFT, équipement fixe qui permet le convoyage des flacons vers la capsuleuse.

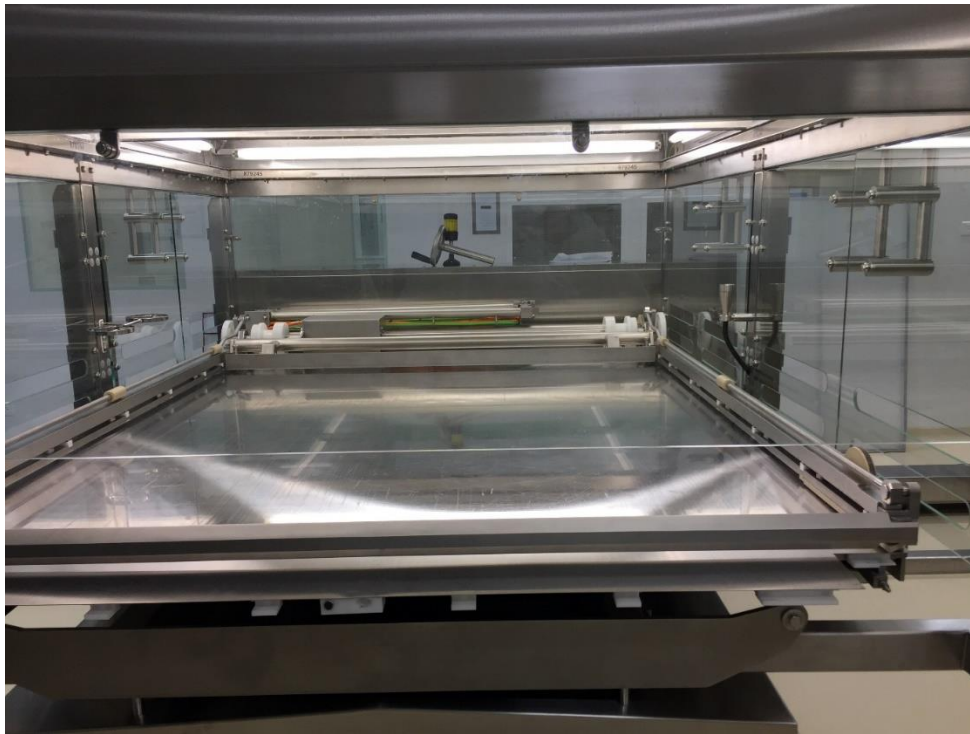


Figure 25 : Photo de l'équipement mobile UTCar
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en août 2021)

Une fois que la première étagère s'est positionnée devant la porte du lyophilisateur, la porte s'ouvre et l'équipement mobile (UTCAR) avance un bras à l'intérieur du lyophilisateur qui abaisse son volet pour ramener les flacons de l'étagère sur sa plateforme. Des guides latéraux permettent aux flacons de ne pas tomber sur les côtés. Entre le lyophilisateur et l'équipement mobile se trouve un flux laminaire de classe A. Les flacons positionnés sur cet équipement mobile sont ensuite déchargés sur la DFT, puis convoyés jusqu'à la capsuleuse toujours sous flux de classe A.

2.3.4.6 Vidange et contrôle de vide de ligne

Entre chaque lot, il est nécessaire de prévenir le risque de contamination croisée. Pour cela il est nécessaire d'effectuer un vide de ligne, un nettoyage et une stérilisation(3).

Cela consiste à retirer tout élément qui a un lien avec le lot précédent : documentation (dossier de lot, check-lists associées, étiquettes d'identification), élément ayant un contact direct avec le produit (bouchons, flacons), éléments ayant un contact indirect avec le produit (étagères du lyophilisateur, parois de la chambre du lyophilisateur).

Le personnel en fin de déchargement ouvre complètement la porte du lyophilisateur qui donne sur une zone de classe B. A l'aide d'un outil adapté et d'une lampe, une personne formée à l'activité vient vérifier étagère par étagère s'il y a présence ou non d'éléments du lot précédent. Cette personne vérifie également les autres zones du lyophilisateur qui auraient été classées critiques dans l'analyse de risque associée, reportée dans les procédures internes. Une deuxième personne va ensuite effectuer un deuxième contrôle.

La porte est ensuite refermée et les techniciens de lyophilisation prennent la main pour lancer les recettes de lavage et stérilisation, permettant de retirer les éventuels résidus de produit du lot précédent et micro-organismes.

2.4 Capsulage, sertissage, inspection visuelle et test d'étanchéité des flacons

2.4.1 Capsulage et sertissage

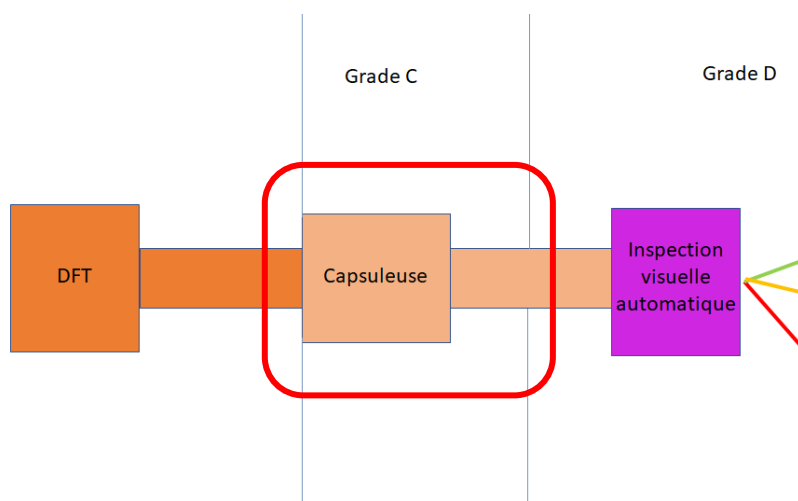


Figure 26 : Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02
(source : auteur)

La capsuleuse sert à capsuler et sertir les flacons bouchés qui arrivent de la table de déformatage (DFT).

Les capsules sont déversées dans un bol qui va vibrer et les amener dans la trémie pour être déposées sur les flacons bouchés, qui vont ensuite être sertis à l'aide d'une tête de sertissage.

Une capsule est constituée de 2 parties : une jupe en aluminium et un flip-off qui, avant injection chez le patient, va être retiré de façon à laisser apparaître le bouchon et insérer l'aiguille qui va permettre la remise en solution et l'injection au patient.



Figure 27(34) : Capsule de flacon

Chaque produit a une couleur de jupe et de flip-off différente de façon à éviter le risque de contamination croisée.



Figure 28 (17)(19)(20) : Images de flacons avec capsules de couleur différente

2.4.2 Inspection visuelle

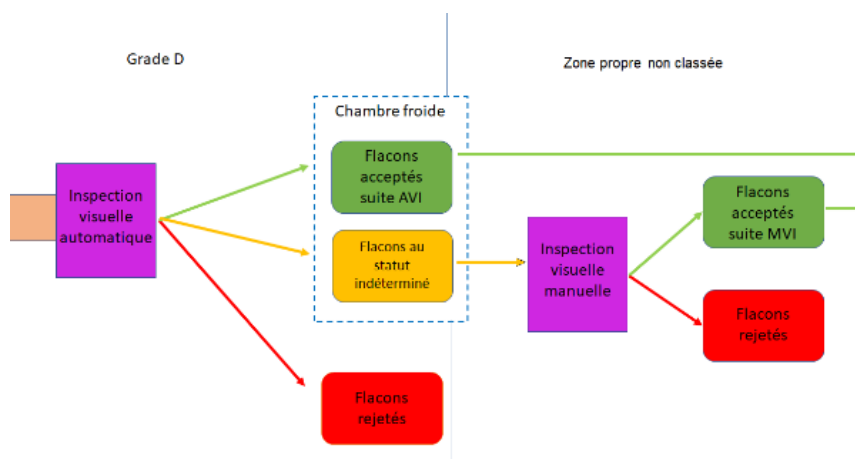


Figure 29 : Extrait du schéma du processus de déchargement de l'annexe 02
(source : auteur)

Une fois capsulés et sertis, les flacons sont acheminés vers la mireuse automatique qui, à l'aide de caméras allant dans toutes les directions, contrôle la présence ou non de défaut au niveau des flacons et de leur contenu, lors de leur passage dans la machine.

Les flacons sont répartis en 3 catégories :

- Les acceptés : flacons conformes
- Les rejetés : flacons non conformes (exemples : défaut critique, absence de cake)
- Les indéterminés : flacons dont la machine ne sait pas dire s'ils sont conformes ou non conformes.

Les indéterminés sont ensuite envoyés au mirage manuel pour être identifiés comme conformes ou non conformes par du personnel formé et certifié à cette activité.

Lors de ces étapes d'inspection visuelle, un échantillonnage est effectué selon un pas de prélèvement défini avant démarrage pour mirer manuellement une partie du lot et déterminer la limite de qualité acceptable du lot (AQL). La taille de l'échantillon est définie selon les normes internationales ANSI/ASQ Z1.4 "*sampling procedures and tables for inspection by attributes*" et ISO2859-1 "*sampling procedures for inspection by attributes - Part 1 : sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection*". Les défauts sont classés en 3 catégories : critiques, majeurs et mineurs selon l'impact chez le patient.

De plus, c'est à cette étape que sont prélevés des échantillons pour le QC afin de réaliser les tests suivants :

- Test de stérilité,
- Identification du produit (présence d'un cake blanc),
- Présence d'antigène en quantité suffisante,
- Test de quantité de polysaccharide : si trop importante, alors cela signifie que les protéines de vaccin ont été trop cisillées et n'auront plus l'efficacité requise,
- Test de distribution de la taille des agrégats,
- Test d'endotoxine (LAL) sur des prélèvements effectués au début du lot, au milieu du lot et en fin de lot,
- Le pH,
- Le taux d'humidité du cake,
- La concentration en polysorbate 80 (selon le produit),
- La concentration en aluminium (selon le produit),
- L'osmolalité pour vérifier que le produit est isotonique.

Les tests diffèrent légèrement d'un produit à l'autre selon ce qui a été déposé dans le dossier d'enregistrement du produit pour l'autorisation de mise sur le marché. Les résultats de ces tests seront vérifiés par les pharmaciens libérateurs avant de libérer un lot pour être envoyé dans les différents pays du monde.

Les flacons rejetés sont détruits, les flacons conformes sont mis en chambre froide et les flacons indéterminés sont envoyés au mirage manuel. Une fois que le mirage manuel est terminé, les flacons avec défauts sont rejetés et les flacons conformes sont mis en chambre froide avec ceux issus de l'inspection visuelle automatique (voir schéma du processus en annexe 01).

2.4.3 Test d'étanchéité des flacons

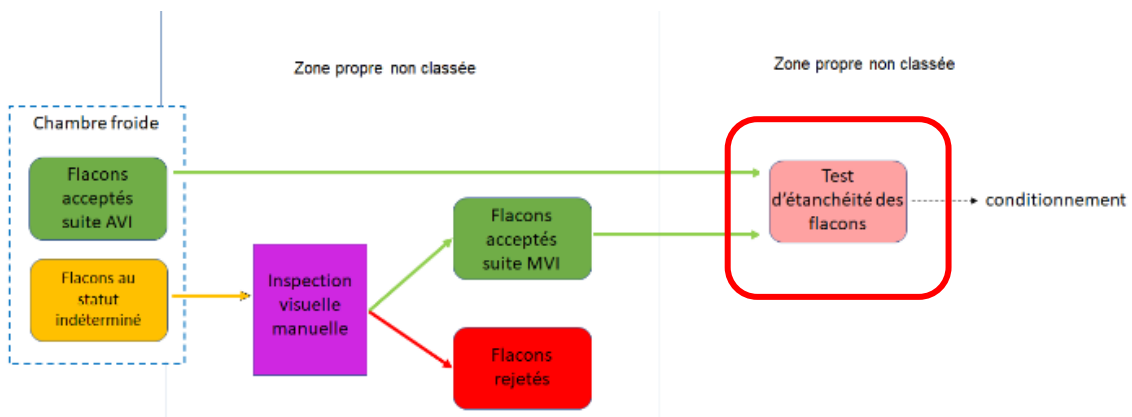


Figure 30: Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02
(source : auteur)

La totalité des flacons statué conformes après inspection visuelle passent un test d'étanchéité. En effet, les flacons étant bouchés à l'intérieur du lyophilisateur à une pression inférieure à la pression atmosphérique, il y a un risque plus élevé de perte d'intégrité. De plus, les flacons lyophilisés sont soumis à plus de variations de température et le risque de fêlure du verre est plus important.



Figure 31 : Photo de la machine de test d'étanchéité
(source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juin 2021)

Les flacons sont déposés sur une table d'accumulation et convoyés dans la machine afin d'être testés unité par unité en intégrité. Un vide est généré et les flacons sont testés jusqu'à 3 fois sauf si une fuite est détectée avant, dans ce cas le flacon est rejeté.

Les flacons sont répartis en 3 catégories :

- Conformes
- Non conformes
- À retester

Des kits tests composés de flacons non conformes sont introduits dans la machine avant de démarrer un lot afin de démontrer que la machine est fonctionnelle et rejette bien les flacons du kit qui sont non conformes.

2.5 Contraintes liées à la production de vaccins lyophilisés

Dans les sous-parties précédentes, nous avons pu voir la complexité du processus de répartition et de lyophilisation des vaccins. Un résumé des étapes de ce processus est schématisé en Annexes 01 et 02. A cela, s'ajoutent d'autres contraintes liées aux Bonnes Pratiques de Fabrication qui imposent des règles de travail strictes.

Les vaccins sont des médicaments stériles destinés à être injectés aux patients. L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication est dédiée à la fabrication de médicaments stériles afin de garantir la stérilité et la qualité de ces médicaments(3).

2.5.1 Les locaux

La production de vaccin est réalisée dans ce qu'on appelle des zones à atmosphères contrôlées (ZAC). Il existe 4 classes allant de A à D, "A" étant une zone stérile et "D" une zone propre. Plus les opérations sont risquées pour le produit et plus la classe sera élevée.

La qualité de l'air est contrôlée à l'aide d'une centrale de traitement d'air, appelée aussi HVAC, et plus la classe sera critique plus le taux de particules devra être bas, les seuils étant différents lorsqu'il y a de l'activité ou non dans le local. La pression joue également un rôle important. Entre différentes classes sont mises en place des cascades de pressions de façon à limiter l'entrée de contaminants vers une zone plus critique.

Tout au long de la répartition, des contrôles environnementaux sont effectués en continu dans les isolateurs de classe A à l'aide de boîtes de géloses, d'échantillons volumétriques d'air, d'écouvillons, de géloses de contact à des points donnés afin de confirmer le maintien de l'asepsie de l'environnement des équipements dans lesquels circulent les flacons(28). Des contrôles particuliers en pied cube et mètre cube sont également effectués, avec des spécifications d'alerte et d'action. La classe A est maintenue grâce à un flux d'air laminaire pour plaquer les éventuelles particules présentes vers le bas et éviter la contamination des éléments critiques (produit ou éléments en contact avec le produit : flacons, bouchons). A cela, s'ajoute un suivi des paramètres environnementaux via des capteurs de mesure de la température, de l'humidité et de la pression de l'intérieur de l'isolateur, mais également du local dans lequel circule le personnel de production pour manipuler dans l'isolateur via des gants intégrés à l'équipement. Ces gants vont eux-mêmes être contrôlés en étanchéité à la fin d'une campagne de production et par gélose de contact pour contrôler qu'il n'y a pas eu de contamination microbienne au niveau des doigts de tous les gants, qui ont servi ou non à effectuer des manipulations sous isolateur. Les prélèvements effectués avec des géloses et écouvillons sont envoyés au contrôle qualité pour être incubés puis analysés.

La température est importante à réguler de façon à limiter la croissance microbienne, l'humidité doit également être contrôlée afin de limiter le développement microbien et la pression est légèrement plus élevée dans les isolateurs par rapport au local

permettant aux éventuelles contaminations du local de ne pas entrer dans l'isolateur, bien qu'il soit étanche.

Tant que le flacon n'est pas capsulé et serti, il n'est pas considéré intègre. Le flacon, bien que bouché, doit être maintenu stérile jusqu'à l'étape de capsulage. Au chargement, les flacons circulent dans des isolateurs et au déchargement, les flacons circulent sous RABS, pour être constamment sous classe A jusqu'à la capsuleuse.

Des sas spécifiques sont dédiés au flux de matériel et au flux de personnes. Le matériel qui circule doit subir une désinfection au préalable avant d'entrer dans un local plus hautement gradé. Il en est de même pour le personnel qui doit s'habiller de façon différente selon le type de zone à atmosphère contrôlée. Dans ces sas, il n'est possible d'ouvrir qu'une seule porte à la fois pour respecter les cascades de pression. Les flux doivent être clairement définis afin de limiter les risques de contamination croisée : afin de ségréguer le matériel propre ou stérile du matériel utilisé "sale", il existe des sas pour l'entrée de matériel et des sas pour la sortie du matériel pour chaque local de production.

Les surfaces des locaux doivent être lisses afin de faciliter le nettoyage et éviter des zones de rétention de particules ou de micro-organismes. La méthode de nettoyage ainsi que les désinfectants utilisés sont validés afin de démontrer leur efficacité contre les germes et moisissures, et une fréquence de nettoyage est définie afin de maintenir les zones propres.

2.5.2 Le personnel

Selon l'activité, le taux de renouvellement d'air et la capacité du local, il est défini un nombre de personnes maximum dans un local.

Le personnel doit être formé à l'entrée en zone à atmosphère contrôlée (habillage, lavage des mains) et doit être sensibilisé aux bonnes pratiques et bons comportements en zones aseptiques. Selon la classe du local, l'habillage est plus ou moins couvrant. En classe D, le personnel porte une charlotte, des lunettes de protection, un pyjama et une tenue de classe D par-dessus ainsi que des chaussures de sécurité, uniquement utilisés pour l'entrée en zone à atmosphère contrôlée. Alors qu'en classe

B, le personnel met une tenue encore plus filtrante avec une cagoule, des surbottes, 2 paires de gants et des lunettes qui couvrent le visage. La présence de l'opérateur en classe B est limitée à 4h, cela est fonction de la capacité filtrante de la tenue et de l'activité effectuée. Des prélèvements de contact avec géloses sont effectués avant la sortie du personnel du classe B pour s'assurer que le personnel n'a pas transféré de contamination dans la zone.

Avant d'effectuer des opérations aseptiques, le personnel doit être formé et certifié à manipuler. Plus l'opération est critique et plus la fréquence de re-certification est proche dans le temps. Une personne manipulant sous isolateur met en moyenne 1 an avant d'obtenir sa certification.

Il est également formé systématiquement aux bonnes pratiques documentaires et à l'intégrité des données afin de tracer toute opération effectuée en temps réel dans la documentation à sa disposition.

Pour chaque activité, il existe une procédure associée dont le personnel devra avoir pris connaissance avant d'intervenir sur l'activité en question.

Il existe également des contraintes organisationnelles : au secteur de lyophilisation, il y a plusieurs équipes qui sont réparties en semaine du matin, de l'après-midi, de nuit et également de week-end, afin d'avoir une présence continue de personnel compétent et formé sur ligne. Cependant, il faut également assurer une présence en continu de fonctions support de la production comme l'assurance de la qualité, la logistique, le contrôle de la qualité ou encore la maintenance.

2.5.3 Les équipements

Les équipements utilisés en production sont validés au préalable avant une utilisation en routine. Ils sont également soumis à des vérifications de la maintenance dans le cadre de maintenances préventives et pour les outils de mesures, ceux-ci sont contrôlés à fréquence régulière par le service de calibrage et mesure afin de garantir un bon fonctionnement de l'équipement au cours du temps.

Quelques exemples d'équipements :

- La cuve :

La cuve remplie de vaccin, réceptionnée par la production après avoir été formulée, est connectée à un réseau de gaz afin d'être maintenue en pression pour limiter le risque de contamination. Il existe une surveillance de ce paramètre en temps réel ainsi que pour la température et la durée de stockage. En cas de non-conformité, une alarme s'active et permet au personnel de réagir.

- Le lyophilisateur :

Parmi les inconvénients de la lyophilisation, le lyophilisateur possède une capacité maximale, le nombre de doses prévues doit donc être fonction de la capacité des lyophilisateurs et de leur temps de préparation.

Autre inconvénient, le cycle de lyophilisation dure plusieurs jours, il faut du temps avant de permettre le déchargement du lyophilisateur et sa re-préparation pour le lot suivant (voir schéma explicatif en annexe 03).

2.5.4 La documentation

Les procédures sont en lien avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et permettent de décrire quels sont les standards en lien avec les activités effectuées sur le site de production. Il existe d'autres documents rattachés à ces procédures, comme les instructions de travail qui décrivent plus précisément une activité spécifique. Cette documentation est disponible au poste de travail pour permettre au personnel de la consulter à tout moment lors de la réalisation de son activité.

Les autres documents sont ceux qui sont utilisés pour tracer l'ensemble de opérations effectuées : cahier de suivi des équipements ou des locaux, dossier de lot, formulaires.

- Les cahiers de suivi sont destinés à rester dans un local et retracent toutes les interventions effectuées dans le local (exemple : nettoyage, production, maintenance...),

- Les formulaires sont imprimés et remplis lorsque cela est nécessaire selon l'évènement à tracer (exemples : présence d'alarme humidité haute, demande d'accès, prise de connaissance),
- Le dossier de lot permet de tracer toutes les opérations en lien avec la production d'un lot et permet de savoir tout ce qu'il s'est passé sur ce lot. Ce document papier qui comprend une centaine de pages est revu par la production et l'assurance de la qualité.

Au secteur de lyophilisation, le dossier de lot se découpe en plusieurs parties :

- **Le dossier chapeau** : qui regroupe toutes les informations en lien avec la plage aseptique, c'est-à-dire, le nettoyage, la stérilisation et la préparation des isolateurs, les contrôles environnementaux, les tests d'intégrité des gants des isolateurs, les boîtes de pétri utilisées, les DPTE connectés.
- **Le dossier de chargement** : qui comprend toutes les opérations de chargement des flacons vides, lavage et dépyrogénéation des flacons vides, la cuve, la répartition, le chargement des flacons pleins.
- **Le dossier de déchargement** : qui comprend toutes les opérations de déchargement des flacons après lyophilisation, capsulage, inspection visuelle automatique. Le dossier de lyophilisation comprend la préparation du lyophilisateur ainsi que le cycle de lyophilisation et sont intégrés également au dossier de déchargement.

Les rapports d'équipements et paramètres environnementaux sont des documents annexes qui sont imprimés à la fin de la production pour être joints au dossier de lot.

La numérotation des lots est spécifique au secteur de lyophilisation et contribue à la complexité de production de vaccins lyophilisés car un lot correspond à un lyophilisateur. Cependant, lors du chargement il n'y a qu'un seul numéro de lot correspondant à la cuve de produit qui peut être répartie dans 4 lyophilisateurs différents successivement sur une même plage aseptique (voir figure 32).

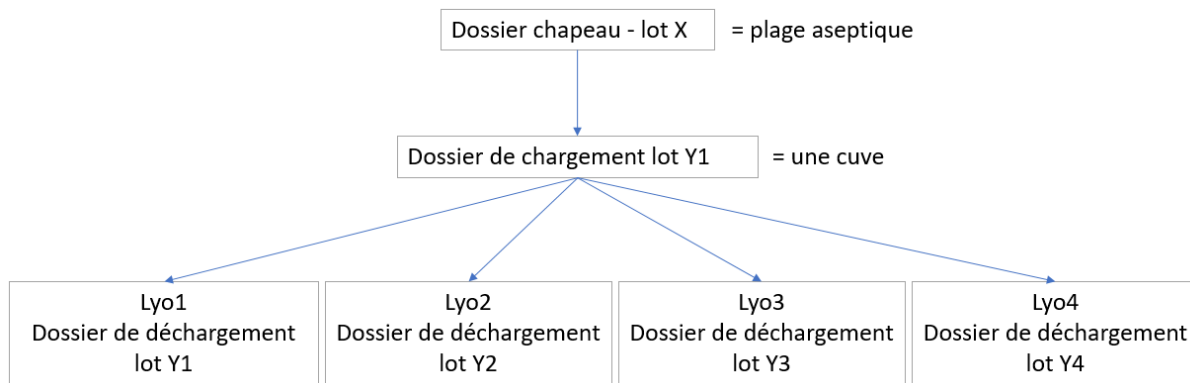


Figure 32: Schéma explicatif dossier de lot
(source : auteur)

Ce qu'il faut comprendre c'est que ce dossier d'une centaine de pages ne comprend qu'une seule partie de la production. La revue finale du dossier par les pharmaciens libérateurs comprend l'ensemble de la production secondaire de vaccins de la formulation jusqu'au conditionnement. Afin de mettre à disposition rapidement les vaccins aux patients, les délais de revue de ces dossiers doivent être les plus courts possible.

2.5.5 Le produit

Le produit va être contrôlé à chacune des étapes de production. Une fois formulé, le vaccin va avoir une péremption et devra être chargé dans le lyophilisateur avant cette date. Pour certains produits, cette date de péremption peut être assez courte, ce qui est parfois contraignant au niveau organisationnel.

De plus, le produit sera contrôlé en température à chaque étape :

- En cuve, il sera stocké en chambre froide à environ +4°C
- Au cours de la répartition les flacons sont acheminés dans les isolateurs à une température ambiante, dans le lyophilisateur après cycle de lyophilisation les flacons sont maintenus à une température d'environ +4°C en attente de déchargement, lors du déchargement ils sont à température ambiante et ensuite sont stockés en chambre froide.
- Lors de l'inspection visuelle manuelle, les flacons sont à température ambiante et repartent ensuite en stockage en chambre froide
- Lors du test d'étanchéité les flacons sont à température ambiante.

Au cours de la production, le temps hors réfrigération (THR) est calculé et le temps cumulé ne doit pas dépasser un certain nombre d'heures. Une bonne gestion de la chaîne du froid permet de garantir la stabilité et l'efficacité du vaccin tout au long du processus de fabrication jusqu'à l'administration au patient(35).

Autre exemple de contraintes liées au produit : le vaccin formulé pour obtenir de l'Hibérix® adsorbé sur phosphate d'aluminium est une suspension qui sédimente rapidement. Le produit sera agité en continu lors de la répartition afin d'avoir un produit homogène avec une durée maximum d'agitation définie pour ne pas risquer un cisaillement des protéines et donc une potentielle diminution de l'efficacité du produit. Des contrôles de l'homogénéité du produit tout au long du processus de répartition sont effectués par des producteurs formés à l'aide d'un néphélomètre, équipement permettant d'analyser à fréquence régulière que la teneur en particules dans la suspension de vaccin répartie dans les flacons est stable durant toute la durée de répartition(36).

En résumé, la fabrication de vaccins lyophilisés est complexe de par le nombre important d'étapes de production pour lesquelles un personnel aux compétences suffisantes sont nécessaires au bon fonctionnement du secteur. Le lyophilisateur impose une quantité maximale de doses à produire. La stérilité doit être maintenue du remplissage au sertissage des flacons à l'aide de barrières permettant de diminuer le risque de contamination au plus proche de zéro avec une mise en place de contrôles fréquents liés au type de vaccins à lyophiliser. La documentation doit être adaptée au processus. Il y a également des contraintes techniques en ce qui concerne les équipements, qui nécessitent une maintenance préventive à fréquence régulière.

3 Système de qualité pharmaceutique et exemple concret d'une déviation

Le système de qualité pharmaceutique est un concept qui permet de garantir la qualité du produit fabriqué. Pour ce faire, un certain nombre de bonnes pratiques doivent être respectées(3).

Dans un premier temps, seront développés dans cette partie quelques exemples de systèmes en place chez GSK, en lien avec les Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments destinés à être injectés chez le patient, pour garantir la qualité des vaccins produits. Dans un second temps, un exemple concret d'une déviation montrant la complexité de production sera exposé.

3.1 Système de qualité pharmaceutique

3.1.1 Prévention des contaminations croisées

3.1.1.1 Qu'est-ce qu'une contamination croisée ?

Une contamination est « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport » (BPF chapitre II).

Il existe plusieurs types de contamination :

- Contamination croisée
- Contamination particulaire
- Contamination microbiologique
- Contamination chimique(37)

Une contamination croisée c'est "la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit"(3).

Concrètement, lors d'une production de médicaments, cela s'apparente à un mélange entre un lot et un autre, que le mélange concerne la documentation (page de dossier de lot), le produit (lot A dans un lot B, quel que soit le produit) ou les articles de conditionnement (exemple : capsules de couleur différente).

3.1.1.2 Méthodes de prévention d'une contamination croisée

Une contamination croisée non détectée avant libération du lot peut avoir de conséquences graves : rappel de lot, perte de confiance des autorités qui sont responsables de la santé publique qui peuvent demander la suspension des activités de production. Cela a un coût financier mais c'est également l'image de l'entreprise qui est atteinte(37).

Des contrôles sont donc en place pour prévenir l'apparition de ces contaminations croisées(3) :

- **Locaux adaptés** : chaque local a une fonction, les locaux sont rangés et le matériel stocké est identifié, l'activité en cours est identifiée sur la porte du local (vide de ligne en cours, production en cours, nettoyage en cours). Les flux de personnel et de matériels sont définis.
- **Personnel formé** : le personnel est sensibilisé aux contaminations croisées et aux impacts potentiels. Lors des formations, il doit être en mesure de savoir comment éviter que cela arrive et, s'il détecte une anomalie, il doit savoir comment réagir.
- **Méthode de vide de ligne décrite** : cette opération est réalisée en 2 étapes. D'abord le vide de ligne en tant que tel, c'est-à-dire, se débarrasser de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Puis, avant le démarrage du lot suivant, réaliser un contrôle de vide de ligne qui consiste à vérifier que cette première opération a bien été réalisée. Ce contrôle de vide de ligne est ensuite réitéré par une autre personne.
- **Matériel identifié** : le matériel utilisé et propre à un lot doit être clairement identifié, étiqueté. Le matériel possède un code article qui lui est propre.

- **Produit identifié** : un lot de vaccins possède un numéro de lot unique. Les cage-palettes de vaccins ont un numéro enregistré dans le système informatique et lié à un local afin de savoir où est localisé le produit et permettre son suivi. Cela permet de bloquer des lots en attente d'investigation par exemple. Les échantillons ont des étiquettes spécifiques et suivent un flux défini et des points de contrôles afin d'être transférés au contrôle qualité pour analyse.
- **Documentation claire** : le dossier de lot est imprimé par un secteur dédié à l'impression des dossiers de lot qui vérifie selon le planning défini quel lot est prévu. Une fois imprimé, le dossier est envoyé à la production avec un liseré portant le numéro de lot sur l'ensemble des pages du dossier. Pour les formulaires annexes au dossier de lot, les pages sont imprimées par la production et une étiquette y est apposée avec le numéro du dossier et une réconciliation des documents est effectuée lors de la revue du dossier.

Afin d'éviter toute problématique de mélange, des contrôles sont effectués à chaque étape. En début de production, le personnel s'assure d'avoir le bon matériel selon le lot produit (ex : bon code article de capsules) et en fin de production il effectue un vide de ligne pour chaque local. Ensuite, avant le début de production d'un nouveau lot, 2 contrôles de vide de ligne sont effectués par des personnes formées et certifiées à cette activité, chaque contrôle étant réalisé par 2 personnes différentes, afin de diminuer le risque d'erreur.

3.1.2 Traitement et investigation des défauts qualité

3.1.2.1 Qu'est-ce qu'une déviation ?

Une déviation est un évènement non planifié qui survient au cours d'un processus en écart avec un référentiel qualité donné (exemples : Procédures internes, Bonnes Pratiques de Fabrication). Il s'agit également d'un outil d'amélioration continue.

Cet évènement non planifié va être investigué pour expliquer pourquoi il est survenu en identifiant les causes racines, et des actions seront proposées, afin d'éviter que cet évènement ne survienne une nouvelle fois. Ces actions sont appelées CAPA : "corrective actions and preventive actions" (voir 3.1.3. "Actions correctives et préventives").

Il est également développé une évaluation de l'impact produit si nécessaire, si l'écart impacte un paramètre critique du procédé ou la stabilité du produit. Plusieurs impacts seront évalués et justifiés selon l'évènement : impact qualité, impact stabilité, impact validation, impact réglementaire, impact transversal.

3.1.2.2 Méthode de traitement d'une déviation

Les déviations chez GSK sont pilotées selon la méthodologie DMAIC (Define, Measure, Analyze, Improve, Control), méthode de résolution de problème qui propose un certain nombre d'outils permettant de mener à bien une investigation et d'identifier la cause racine.

Chaque lettre de DMAIC représente une étape :

- **D pour Définir** : Décrire la problématique de la manière la plus précise possible à l'aide du QQQCCP (QUOI QUI OU QUAND COMMENT COMBIEN POURQUOI) et réaliser une cartographie du processus impliqué
- **M pour Mesurer** : Collecter les données, regarder la tendance au cours du temps, prioriser les problèmes à l'aide d'un diagramme de Pareto (20% des causes produisent 80% des problèmes ou des effets)
- **A pour Analyser** : Analyse des données récoltées afin d'obtenir la cause racine (regarder le processus lors de Gemba, utiliser le diagramme d'Ishikawa en arêtes de poisson, 5 Pourquoi, diagramme de cause/effet, AMDEC)
- **I pour Improve** (en anglais), qui signifie **Améliorer** : mise en place d'actions d'amélioration visant à éliminer la cause racine et évaluer le résultat
- **C pour Contrôler** : vérifier que les actions mises en place ont permis de ne pas voir réapparaître la problématique, standardiser et mettre en place un moyen de contrôle.

Selon le sujet, une équipe sera formée avec les experts, la production et l'assurance de la qualité afin d'investiguer ensemble sur une problématique survenue en écart avec un référentiel qualité.

3.1.3 Actions correctives et préventives

3.1.3.1 Définitions

Selon la norme ISO 9001:2015, une action corrective est définie comme « action visant à éliminer la cause d'une non-conformité et à éviter qu'elle ne réapparaisse » et cela n'est possible que si la cause racine de la non-conformité a été identifiée lors de l'investigation d'une déviation.

Une action préventive, quant à elle, permet d'anticiper l'apparition d'une non-conformité. Par exemple, une cause racine a été identifiée suite à une problématique survenue lors de la répartition de flacons dans un secteur, la mise en place d'actions préventives devra être évaluée dans les autres secteurs de remplissage pour lesquels la problématique n'est pas apparue.

3.1.3.2 Pourquoi mettre en place des actions correctives et préventives

Lorsqu'une problématique est détectée, et qu'au cours de l'investigation une cause racine est identifiée, afin d'éviter que la problématique ne réapparaisse il est nécessaire de mettre en place des actions correctives et préventives. Cela permet de démontrer que le processus de mise sous contrôle de la qualité est en place et que l'entreprise est constamment dans une démarche d'amélioration continue.

Si une problématique est récurrente (c'est-à-dire qu'elle survient au moins 2 fois sur une période donnée) alors c'est probablement soit parce que :

- l'analyse n'a pas été poussée assez loin et que la cause racine identifiée n'est pas la bonne
- les actions mises en place n'étaient pas assez robustes ou ne permettaient pas d'éliminer la cause racine
- les délais de mise en place des actions n'ont pas été respectés
- il y a un manque de suivi des actions
- les actions seraient en place mais non utilisées sur le terrain

D'où la nécessité d'avoir un standard de traitement des déviations et une méthode de suivi des actions en cours afin d'éviter la réapparition de problématiques connues.

3.2 Exemple concret d'une déviation

La problématique qui est abordée dans cette sous-partie est une problématique de contamination croisée où des flacons d'un lot A ont été retrouvés au cours du déchargement des flacons d'un lot B (voir explication du processus en partie 2.3.4.5 "Déchargement") :

- Les flacons du lot A, après analyse, sont issus d'un lot non commercial. Le produit est du TSB, qui est utilisé lors des Media Fill Test (MFT), il ne contient pas d'antigène mais les constituants s'apparentent au vaccin formulé réparti sur les mêmes lignes.
- Le lot B est un lot de vaccin destinés à être commercialisé.

Un MFT permet de démontrer la capacité de tout procédé à produire de façon reproductible des produits stériles, de démontrer que les pratiques, interventions et opérations nécessaires à la mise en œuvre du procédé sont appropriées, de démontrer que les changements de procédé implémentés sont acceptables, et de compléter l'identification des faiblesses potentielles des procédés pouvant entraîner une contamination des produits.

Cela permet également d'évaluer la maîtrise des opérations par le personnel dans des conditions normales de production et de démontrer la capacité de l'opérateur à effectuer les opérations qu'il effectue en routine sans entraîner de contamination.

Lors d'un MFT, les flacons ne sont pas lyophilisés, ils sont chargés puis déchargés sans subir de cycle de lyophilisation. Les flacons de TSB sous forme liquide vont être capsulés et sertis, puis mirés manuellement. Ensuite, les flacons sont incubés à 2 températures puis analysés par le contrôle qualité pour vérifier que l'ensemble des unités produites sont stériles. Un test de fertilité est également effectué pour prouver que le milieu de culture (TSB) ne présente pas de propriétés inhibitrices pour le développement de micro-organismes. Ce sont ces résultats conformes ainsi que le respect des critères de scénario du MFT qui permettent la validité du MFT.

3.2.1 Investigation

3.2.1.1 Définir

La problématique est définie comme suit :

QUOI : 2 flacons d'aspect atypique ont été retrouvés lors du déchargement par le personnel présent en classe B.

Les 2 flacons présentaient des traces marron foncé sans présence de cake de vaccin après cycle de lyophilisation.

QUI : L'évènement a été détecté par 2 opérateurs senior de production

QUAND : Lors du déchargement de la dernière étagère du lyophilisateur

OÙ :

- Un flacon sans bouchon sur l'étagère 1 du lyophilisateur sur la première rangée de flacons, à l'extrémité de la rangée au déchargement sur la table de déformatage
- Un flacon bouché a été retrouvé dans le fond du lyophilisateur lors du débarrassage

COMMENT :

Détecté visuellement en temps réel

COMBIEN :

2 flacons avec un aspect atypique

POURQUOI :

Les flacons présentent un aspect atypique avec des traces marron foncé. De plus, les cakes de vaccin lyophilisés ne sont pas présents.

Actions immédiates :

- Retrait des flacons atypiques présentant des traces marrons pour investigation.
- Demande d'analyse des flacons atypiques

3.2.1.2 Mesurer

Utilisation d'une ligne du temps pour visualiser l'ensemble des évènements survenus sur le lot ainsi que les précédents. On s'aperçoit au cours de cette investigation que le lot produit avant le lot commercial est un Media Fill Test. Il se pourrait donc que les flacons retrouvés viennent du lot précédent. Ce qui se confirme avec les résultats d'analyse qui démontrent que le produit est du TSB utilisé lors des MFT.

Description du processus complet de chargement, lyophilisation et déchargement des flacons pour identifier les étapes d'où pourrait venir l'écart (comme cela a été décrit plus haut dans la partie 2.).

Une collecte des données est effectuée : récupération des informations dans le dossier de lot, des ordres de travail de la maintenance pour vérifier les différentes interventions au cours des productions, déroulement de Gemba pour observer les pratiques, vérification des preuves de formation du personnel.

Gemba est un mot japonais qui signifie le "vrai lieu". Il s'agit d'un principe Lean pour aller voir le processus sur le terrain, comprendre le travail effectué, poser des questions et échanger avec le personnel qui réalise les actions(38). Cela permet aussi de comparer la théorie (décrite dans les procédures internes) et la réalité (l'activité effectuée sur le terrain).

3.2.1.3 Analyser

Au travers de ces premiers éléments, il est possible d'apporter des précisions sur le positionnement des flacons de TSB entre le lot de MFT et le lot de vaccin.

En effet, lors de la réalisation d'un cycle de MFT, il n'y a pas de lyophilisation réalisée, il ne s'agit que d'une simulation d'une étape de lyophilisation. Or, l'aspect des flacons de TSB ayant été retrouvés lors de la production commerciale, suggère qu'ils ont subi un processus de lyophilisation.

Il est donc impossible qu'ils se soient retrouvés présents sur les équipements en classe B après le lyophilisateur, sinon le TSB serait resté sous forme liquide.

Les différents Gemba et interviews effectués sur l'intérieur des isolateurs lors des

étapes de vides de ligne montrent que la présence de TSB aurait été détectée par les différentes personnes durant les contrôles 1 et 2 de vide de ligne. L'isolateur est intégralement démonté, il ne reste que le convoyeur. De ce fait, il est donc impossible que ces deux flacons se soient retrouvés présents dans les isolateurs.

Un Gemba réalisé côté déchargement du lyophilisateur a permis de constater la difficulté d'avoir une vue complète sur le plateau intermédiaire au fond du lyophilisateur. De plus, les étagères sont déplacées et écrasées les unes sur les autres durant le cycle de CIP, des flacons présents sur les étagères auraient été détruits.

La seule zone où des flacons pourraient rester entre deux productions ne pouvant être écartée demeure le plateau intermédiaire situé entre l'isolateur de chargement et les étagères.

L'investigation a donc été orientée afin de répondre à la question suivante : Comment des flacons de TSB se sont retrouvés sur le plateau intermédiaire du lyophilisateur ?

L'outil 6M a été utilisé pour conduire cette investigation. 6M signifie 6 causes possible de défauts dans la méthode dite d'Ishikawa (Milieu, Main d'œuvre, Méthode, Matériel, Matière, Mesure).

- Milieu :

Conditions de réalisation des opérations du lot commercial :

Entre la production du MFT et le lot commercial, huit jours se sont écoulés, ce qui est un temps habituel entre deux productions.

De plus, lors de la réalisation du lot MFT et du lot commercial, les équipes étaient au complet.

Les conditions de réalisation des opérations du lot commercial n'ont donc pas généré de stress sur les opérateurs en charge de la production du lot commercial.

=> Cause écartée.

Visibilité à l'intérieur du Lyophilisateur :

La visibilité à l'intérieur du lyophilisateur n'est pas optimale pour effectuer facilement l'inspection visuelle lors de la vidange, permettant de s'assurer que le plateau

intermédiaire est vide.

=> Cause potentielle.

Visibilité du plateau intermédiaire côté isolateur :

Une inspection visuelle du plateau intermédiaire est réalisée avant le chargement du lyophilisateur afin de s'assurer de l'absence de flacons restants.

L'absence d'éclairage à l'intérieur du lyophilisateur lors de l'inspection visuelle ne permet pas d'obtenir une visibilité optimale du plateau intermédiaire.

=> Cause potentielle.

Conditions lors de la réalisation de la vidange :

Lors de la revue du dossier de lot du MFT concernant le déchargement du lyophilisateur, il a été constaté que 250 unités ont été découvertes dans le fond du lyophilisateur.

Les opérateurs n'étant pas habitués à devoir vidanger une telle quantité de flacons, il est possible que cette condition ait déstabilisé les opérateurs en charge de la vidange du lyophilisateur pouvant ainsi expliquer la présence des deux flacons restant de TSB.

=> Cause potentielle.

- Main d'œuvre :

Certification des opérateurs en charge des opérations de vide de ligne :

L'ensemble des activités de vide de ligne (contrôle 1 et contrôle 2), isolateur de remplissage, isolateur tampon, isolateurs de chargements, UTCar et DFT a été réalisé par des opérateurs certifiés au vide de ligne.

=> Cause écartée.

Contrôle du plateau intermédiaire avant démarrage du chargement du lot :

Le contrôle du plateau intermédiaire a été réalisé et documenté dans le dossier de lot. Toutefois, aucune procédure n'explique la méthodologie de réalisation du contrôle du plateau intermédiaire. Il est donc possible que le contrôle du plateau intermédiaire n'ait pas été réalisé de façon optimale.

=> Cause potentielle.

- Méthode :

Méthodologie de vide de ligne :

Les différents contrôles de vide de ligne ont été réalisés par du personnel certifié. Lors de chaque vide de ligne, deux opérations de contrôle sont effectuées par deux personnes différentes à deux moments différents. De plus, des Gemba sur des thématiques définies sont réalisés régulièrement par les équipes de l'assurance de qualité opérationnelle et permettent de garantir une confiance dans cette activité.

La procédure décrivant cette activité est claire et détaillée.

La méthodologie de vide de ligne n'est donc pas remise en cause.

=> Cause écartée.

Réconciliation des unités du MFT :

Suite à un incident lors du déchargement ayant provoqué la chute de 250 flacons dans le fond du lyophilisateur, il n'a pas été possible de réconcilier l'ensemble des unités.

La réconciliation était non conforme et une déviation a été initiée. Cette réconciliation non conforme n'a pas permis de s'assurer qu'aucun flacon n'était resté dans le lyophilisateur après la vidange.

=> Cause potentielle.

Méthodologie de vidange :

La procédure de débarrassage des lyophilisateurs ne détaille pas la méthode de contrôle de l'absence de corps étrangers sur les étagères ou le plateau intermédiaire. Lors des interviews, les personnes en charge de l'activité de vidange ont mentionné que le cycle CIP allait évacuer d'éventuels corps étrangers restés sur le plateau intermédiaire, ce qui n'est pas le cas.

Il y a donc une mauvaise compréhension des différents cycles qui composent la lyophilisation et les conséquences d'une vidange non optimale.

De plus, il n'existe pas de formation associée à cette procédure.

=> Cause potentielle.

Opérations de maintenance :

Il n'y a pas eu d'activité de maintenance sur la ligne pouvant expliquer la présence de flacons de TSB entre le lot de MFT et le lot de commercial.

=> Cause écartée.

- Matériel :

Outil utilisé pour la vidange du plateau intermédiaire :

La procédure de débarrassage des lyophilisateurs demande d'utiliser un balai de nettoyage en classe B pour évacuer les flacons situés sur le plateau intermédiaire. Cet outil n'est pas optimal pour réaliser les opérations de vidange dans de bonnes conditions. Il est donc possible que des flacons n'aient pas été retirés lors de la vidange.

=> Cause potentielle.

Positionnement de l' UTCar lors du déchargement :

De nombreux dysfonctionnements techniques ont été tracés dans le dossier de lot MFT et dans l'ordre de travail de la maintenance faisant état de difficultés de déchargement du lyophilisateur.

Il a été constaté qu'il y a eu des difficultés pour rabattre le volet de l'équipement mobile utilisé pour le déchargement pouvant ainsi conduire à pousser des flacons de l'étagère vers le plateau intermédiaire.

=> Cause potentielle.

La Matière et la Mesure ne sont pas remises en cause dans cette investigation.

Analyse des causes potentielles identifiées :

Les causes suivantes ont été considérées comme étant des facteurs aggravants puisqu'elles ne permettent pas à elles seules d'expliquer pourquoi des flacons sont restés sur le plateau intermédiaire :

- La visibilité à l'intérieur du lyophilisateur n'est pas optimale pour effectuer de manière adéquate l'inspection visuelle lors de la vidange.
- L'absence d'éclairage à l'intérieur du lyophilisateur lors de l'inspection visuelle ne permet pas d'obtenir une visibilité optimale du plateau intermédiaire.
- L'incident survenu lors du MFT a généré des conditions inhabituelles qui ont possiblement déstabilisé les opérateurs en charge de la vidange du lyophilisateur, pouvant ainsi expliquer la présence résiduelle des deux flacons de TSB.

- Aucune procédure n'explique la méthodologie de réalisation du contrôle du plateau intermédiaire.
- La réconciliation non conforme du MFT n'a pas permis de s'assurer qu'aucun flacon n'était resté dans le lyophilisateur après la vidange.
- La procédure de débarrassage des lyophilisateurs ne détaille pas la méthode de contrôle de l'absence de corps étrangers sur les étagères ou le plateau intermédiaire.
- L'outil utilisé lors de la vidange n'est pas optimal pour réaliser les opérations de vidange dans de bonnes conditions.

Une analyse 5 pourquoi a été réalisée sur la cause potentielle suivante :

Des difficultés ont été constatées pour rabattre le volet de l'équipement mobile utilisé pour le déchargement pouvant ainsi conduire à pousser des flacons de l'étagère vers le plateau intermédiaire.

1/ Pourquoi des difficultés ont-elles été constatées pour rabattre le volet de l'équipement mobile utilisé pour le déchargement ?

Lors du déchargement du lyophilisateur, l'équipement mobile n'a pas réussi à décharger l'étagère 3.

2/ Pourquoi n'a-t-il pas réussi à décharger l'étagère 3 ?

Le technicien de maintenance a constaté une mauvaise disposition des flacons sur l'étagère 3 empêchant ainsi le volet de se rabattre.

3/ Pourquoi les flacons étaient mal disposés sur l'étagère 3 ?

Lors du chargement du lyophilisateur, de nombreux dysfonctionnements de la roue en étoile dans l'isolateur de chargement ont été constatés.

Ces dysfonctionnements de la roue en étoile n'ont pas permis de réaliser des lignes de flacons rectilignes telles qu'attendues.

Ces lignes non rectilignes qui ont été poussées sur l'étagère 3 n'ont pas permis d'obtenir la disposition attendue des flacons sur l'étagère.

Conclusion de l'investigation :

La cause racine retenue est : Le dysfonctionnement de la roue en étoile à l'entrée du lyophilisateur.

Le dysfonctionnement de la roue en étoile à l'entrée du lyophilisateur a occasionné une mauvaise disposition des flacons sur l'étagère 3 rendant ainsi difficile le déchargement de l'UTCAR. C'est lors de ce déchargement de l'étagère 3 que des flacons ont été poussés sur le plateau intermédiaire du lyophilisateur.

3.2.1.4 Améliorer

Suite à l'identification de la cause racine, des actions d'amélioration visant à éliminer la cause racine ont été mises en place pour éliminer les dysfonctionnements des roues en étoile sur les lignes de flacons à lyophiliser.

De plus, il a été ajouté des actions visant à améliorer la détectabilité en amont avec la définition d'une méthodologie de vidange des lyophilisateurs et de contrôle du plateau intermédiaire avant démarrage de la production.

3.2.1.5 Contrôler

Dans la phase de contrôle, il est question de mettre en place des actions visant à contrôler que les actions réalisées sont bien efficaces et qu'il n'y a pas réapparition d'écart similaire à la suite de l'implémentation des actions.

Il a donc été intégré au planning la vérification de la nouvelle méthodologie de vidange du lyophilisateur par l'assurance de qualité opérationnelle, tous les 3 mois.

3.2.2 Evaluation d'impact

En ce qui concerne cette problématique, il y a un risque de contamination croisée pour l'ensemble des lots produits avec un risque de rappel de lots. Il y a un impact potentiel car les flacons retrouvés présentent un aspect atypique et le contenu doit être caractérisé.

Après caractérisation de la substance marron dans les flacons, il s'avère qu'il ne s'agit pas de vaccin mais du TSB (Tryptic Soy Broth) un milieu nutritif utilisé lors de la réalisation des Media Fill Tests (MFT).

De plus, la cause racine démontre qu'il s'agit de flacons restés sur le plateau intermédiaire du lyophilisateur sur le MFT précédent et qui ont donc subi un cycle de lavage, de stérilisation, un test d'étanchéité avec des températures élevées et variations de pression importantes, avant de subir un cycle de lyophilisation.

Les flacons ont été soumis à des températures supérieures à la température de transition vitreuse des produits utilisés chez GSK lors de la stérilisation de l'enceinte du lyophilisateur. D'où l'apparition d'une substance fondue comme du "caramel" dans les flacons, puisque les produits sont essentiellement composés de sucre (lactose/sucrose).

Lors de l'évaluation d'impact, il a été mis en évidence que le flacon sans bouchon aurait été détecté lors du capsulage grâce à la cellule de vérification de la hauteur du bouchon qui permet de rejeter tous les flacons qui sont mal bouchés ou sans bouchon. De plus, les flacons atypiques retrouvés auraient été rejetés à 100% lors de l'inspection visuelle automatique car il n'y avait pas présence de cake dans le flacon.

Le risque de contamination croisée peut donc être écarté sur l'ensemble des lots produits dans ces lyophilisateurs. Les lots liés à cet évènement non planifié ont été libérés sur base de ces arguments.

3.2.3 Recherche de récurrence

La recherche de récurrence est réalisée avant investigation pour regarder s'il n'y a pas eu de problématiques similaires survenues sur le site et après investigation pour vérifier qu'il n'y a pas eu de cause racine similaire sur le site éventuellement survenue via une autre problématique. Cela permet d'identifier s'il existe une récurrence ou non. S'il y a récurrence, alors il sera nécessaire d'approfondir l'analyse pour étudier la génération de plusieurs écarts similaires. Avant clôture de la déviation, cette analyse est réalisée une 2^{ème} fois pour vérifier s'il existe d'autres déviations avec la même cause racine.

En ce qui concerne la présente déviation, la problématique et la cause racine sont non récurrentes sur la période d'analyse de 6 mois, définie dans les procédures associées.

4 Conclusion

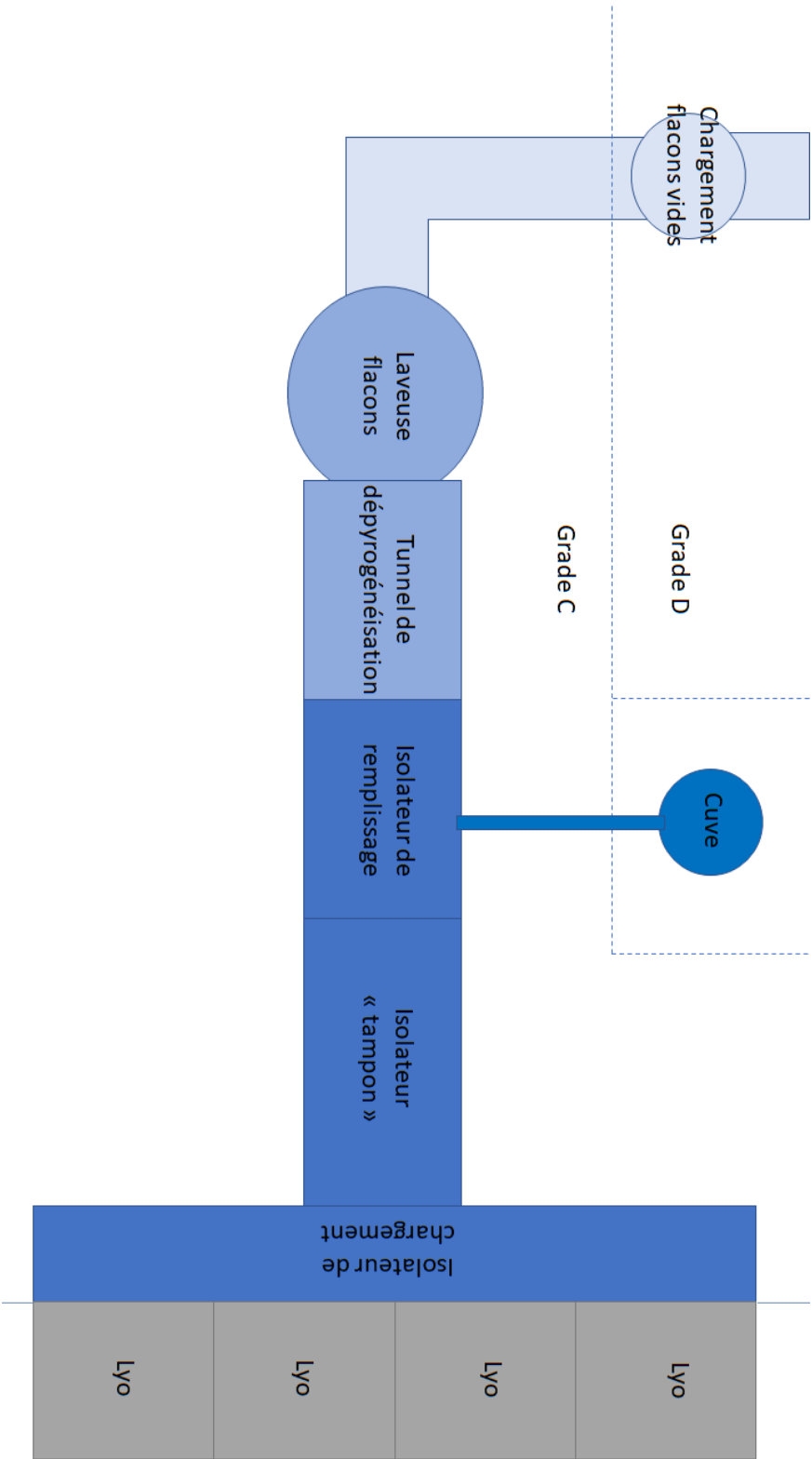
Nous avons vu précédemment que la production de médicaments stériles est complexe, et encore plus lorsqu'il s'agit de vaccins destinés à être lyophilisés.

Il est important d'avoir une bonne compréhension des systèmes, des équipements et de leurs alarmes, de l'identification du produit à chacune des étapes avec une numérotation particulière, des locaux adaptés permettant de ségréguer en minimisant le risque de contamination croisée. Cela est possible grâce aux systèmes mis en place pour garantir la qualité du produit avec l'investigation des déviations, le suivi des changements et des actions correctives et préventives, la formation continue du personnel pour avoir les compétences nécessaires permettant de délivrer une quantité suffisante de vaccins de la qualité attendue par le patient, et ce, de manière reproductible dans le temps.

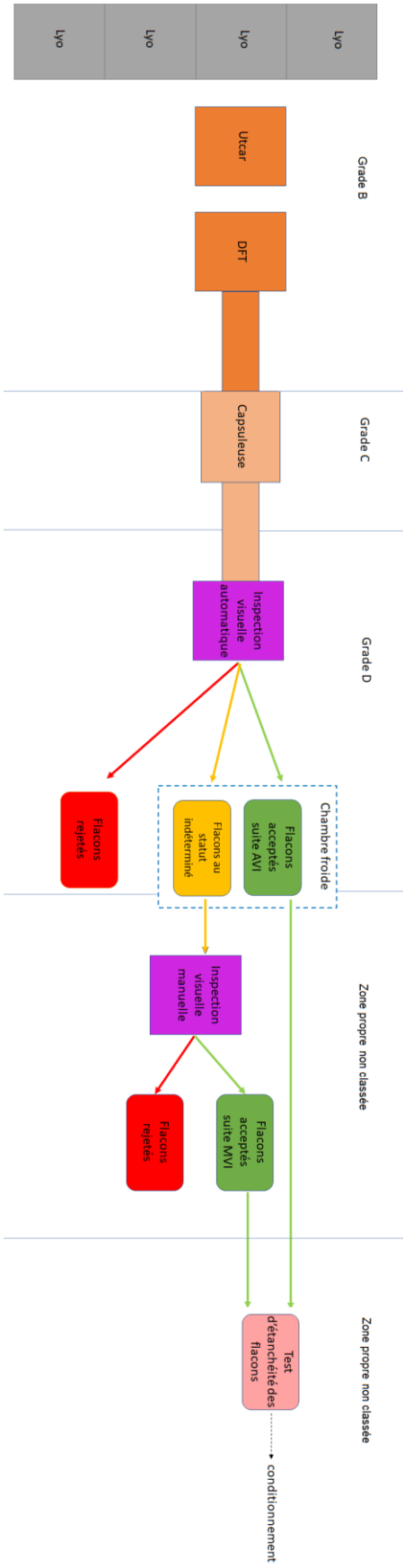
GSK accorde beaucoup d'importance aux valeurs de respect, d'intégrité, de transparence et de l'attention au patient. C'est lorsque l'on comprend ce qu'il se passe que l'on est en mesure de prendre les bonnes décisions et de réaliser les actions appropriées. La complexité ne doit en aucun cas nous empêcher de maîtriser nos processus et de les garder sous contrôle.

Annexes

Annexe 01 : Processus de répartition et de lyophilisation



Annexe 02 : Processus de déchargement des flacons de vaccins lyophilisés



Annexe 03 : Exemple de production d'une cuve de vaccin formulé destinée au chargement de 4 lyophilisateurs

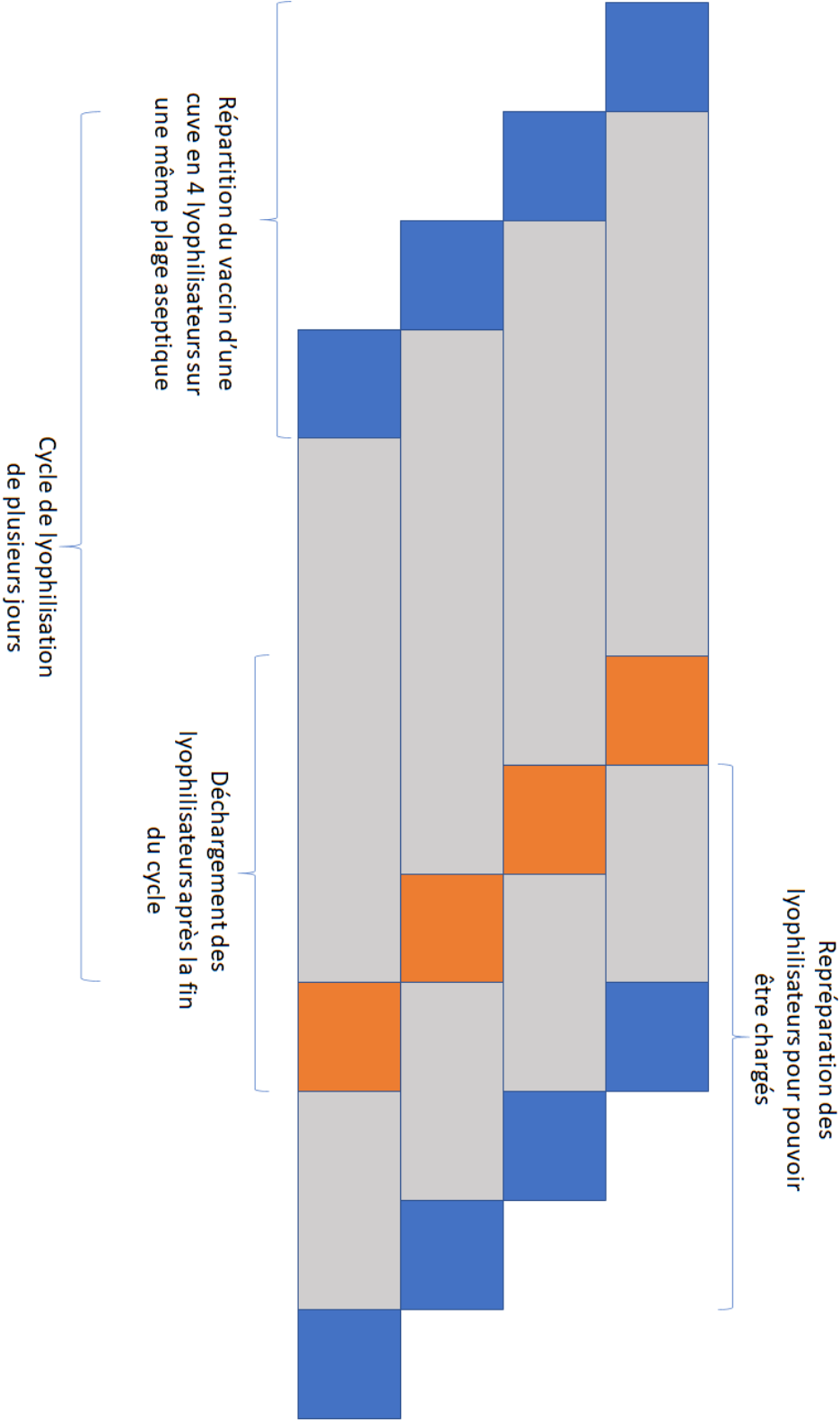


Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1(5) : GSK Vaccines dans le monde | 16 |
| Figure 2 (8) : Site de saint Amand-les-Eaux..... | 17 |
| Figure 3 (10) : photo de flacons de vaccin lyophilisé | 17 |
| Figure 4 (14): image de vésicules du zona..... | 19 |
| Figure 5(17) : Shingrix® | 19 |
| Figure 6 (19) : Hiberix® | 20 |
| Figure 7 (20): Infanrix Hexa® | 21 |
| Figure 8 (22) : cycle parasitaire du Plasmodium falciparum | 22 |
| Figure 9: Photo d'une cuve inox (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021)..... | 23 |
| Figure 10: Photo d'une cuve de bouchons stériles (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021) | 24 |
| Figure 11: Photo d'un DPTE connecté à un isolateur (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en août 2021) | 25 |
| Figure 12 : Extrait du schéma du processus en annexe 01 (source : auteur)..... | 25 |
| Figure 13: Schéma de flacons siliconés ou non (source : auteur) | 26 |
| Figure 14 : Extrait du schéma du processus en annexe 01 (source : auteur)..... | 27 |
| Figure 15(27): Image de flacons et bouchons pour lyophilisation | 28 |
| Figure 16 : Extrait du schéma du processus en annexe 01 (source : auteur)..... | 29 |
| Figure 17 : porte de chargement fermée avec pont levis levé (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juillet 2021) | 29 |
| Figure 18: schéma de la partie chargement dans le lyophilisateur (Source : procédure interne de GSK) | 30 |
| Figure 19 (29) : porte de chargement ouverte..... | 30 |
| Figure 20 (32): cycle de lyophilisation simplifié | 34 |
| Figure 21(28) : Etape de congélation dans le diagramme du point triple de l'eau | 35 |
| Figure 22 (28) : Etape de sublimation dans le diagramme du point triple de l'eau | 37 |
| Figure 23 : Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02 (source : auteur) | 38 |
| Figure 24 (29) : vue de l'intérieur d'un lyophilisateur | 39 |
| Figure 25 : Photo de l'équipement mobile UTCar (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en août 2021) | 40 |
| Figure 26 : Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02 (source : auteur) | 41 |
| Figure 27(34) : Capsule de flacon | 42 |
| Figure 28 (17)(19)(20) : Images de flacons avec capsules de couleur différente..... | 42 |
| Figure 29 : Extrait du schéma du processus de déchargement de l'annexe 02 (source : auteur) | 43 |
| Figure 30: Extrait du schéma du processus de déchargement en annexe 02 (source : auteur)..... | 45 |
| Figure 31 : Photo de la machine de test d'étanchéité (source : photo prise par l'auteur chez GSK Saint-Amand-les-Eaux en juin 2021) | 45 |
| Figure 32: Schéma explicatif dossier de lot (source : auteur) | 52 |

Bibliographie

1. Inventions E. Lyophilisation (1906) [Internet]. EurekaWEB - Les grandes inventions et innovations en continu. 2018 [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://eurekaweb.fr/wp/lyophilisation-1906/>
2. Karger S. International Symposium on freeze-drying of biological products. In Washington D.C.; 1976. p. 291-6.
3. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
4. About us | GSK [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.gsk.com/en-gb/about-us/>
5. Ameye J. Mémoire de Master 2 - Responsabilités et Management de la Qualité dans les Industries de Santé. 2018.
6. Site industriel de Saint-Amand-les-Eaux | GlaxoSmithKline France [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <http://fr.gsk.com/fr-fr/a-propos-de-gsk/nos-sites-en-france/site-industriel-de-saint-amand-les-eaux/>
7. GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS (SAINT-AMAND-LES-EAUX) Chiffre d'affaires, résultat, bilans sur SOCIETE.COM - 338460017 [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.societe.com/societe/glaxosmithkline-biologicals-338460017.html>
8. Présentation du site [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://myconnect.gsk.com/sites/sae/Pages/presentation.aspx>
9. Les étapes de fabrication [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://myconnect.gsk.com/sites/sae/Pages/Les-%C3%A9tapes-de-fabrication2.aspx>
10. Les produits [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://myconnect.gsk.com/sites/sae/Pages/Les-produits.aspx>
11. Best Practices in formulation and lyophilization development [Internet]. BioPharma Solutions. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://biopharmasolutions.baxter.com/resources>
12. About Herpes Zoster Shingrix Vaccine: For Providers | CDC [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/about-vaccine.html>
13. Le P, Rothberg M. Herpes zoster infection. BMJ. 10 janv 2019;364:k5095.
14. Zona - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/zona.html>
15. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/567-shingrix>
16. James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: the new adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine. Ann Pharmacother. 2018;52(7):673-80.

17. New shingles vaccine is far more effective [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.statesboroherald.com/local/new-shngles-vaccine-far-more-effective/>
18. Le vaccin contre Hæmophilus (Hib) [Internet]. VIDAL. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/vaccins/vaccin-haemophilus-hib.html>
19. 58160-818-11 - Henry Schein Medical [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: https://www.henryschein.com/us-en/Shopping/ProductDetails.aspx?productid=1263278&cdivId=340B&CatalogName=B_C340B&did=340B&ShowProductCompare=true&FullPageMode=true
20. Infanrix-Hexa-Title-image-.jpg (882×441) [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://healthacademyonline.co.uk/wp-content/uploads/2020/03/Infanrix-Hexa-Title-image-.jpg>
21. Haemophilus influenzae [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://microbe-canvas.com/Bacteria.php?p=1258>
22. Symbiose et parasitisme [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2016 [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/systemes-symbiotiques-parasites/>
23. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. Hum Vaccines Immunother. 3 mars 2020;16(3):480-9.
24. Avis européen favorable pour Mosquirix, un nouveau vaccin contre le paludisme et l'hépatite B [Internet]. VIDAL. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15977-avis-europeen-favorable-pour-mosquirix-un-nouveau-vaccin-contre-le-paludisme-et-l-hepatite-b.html>
25. Affairs O of R. Bacterial Endotoxins/Pyrogens. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 18 août 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/bacterial-endotoxinspyrogens>
26. Limulus Lysate Test - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/limulus-lysate-test>
27. Saleur D. Bouchons en élastomères pour la lyophilisation. Evaluation de l'humidité résiduelle et impact sur le lyophilisat. La Vague - Technologie/Process.
28. DAUE R. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
29. LYOFAS: Industrial Freeze Dryer [Internet]. Pharma. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://ima.it/pharma/machine/lyofast/>
30. pharma I. Un test d'intégrité inclus au cycle de lyophilisation. 1 avr 2010 [cité 24 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/un-test-d-integrite-inclus-au-cycle-de-lyophilisation,35544>
31. Test d'aucun taux de fuite de charge de lyophilisateur - Cas - Beijing Jiahe Ruitong Equipment Co.,Ltd [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <http://fr.ruitong-freezedryers.com/info/test-of-no-load-leakage-rate-of-lyophilizer-55166787.html>
32. Biopharma Technologies France. Introduction à la lyophilisation. www.biopharmatech.fr. 2020;

33. Le Floch' L. Traité pratique de lyophilisation. 3^e éd. QUALECO Editions; 2011. 354 p. (Génie des procédés; vol. confirmé).
34. categorie-pdt-caps-32FLO.jpg (2048×1249) [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.actioneurope.fr/wp-content/uploads/2020/09/categorie-pdt-caps-32FLO.jpg>
35. Vaccine instability in the cold chain: Mechanisms, analysis and formulation strategies | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1045105614000487?token=DA2E24B7343A8456BDD045488F1074396FDB997291D519F1A395ACB86CE98C29EF25AE4B37543BB596CC6B2CAC17F1A0&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211031110546>
36. Nilsson LÅ. Nephelometry. In: Delves PJ, éditeur. Encyclopedia of Immunology (Second Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 1998 [cité 31 oct 2021]. p. 1822-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122267656004722>
37. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. :115.
38. Gemba – Lean Manufacturing and Six Sigma Definitions [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.leansixsigmadefinition.com/glossary/gemba/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : CERIANI

Prénom : Estelle

Titre de la thèse : Gestion de la complexité de production de vaccins lyophilisés : exemple d'une déviation

Mots-clés : vaccin, lyophilisation, remplissage aseptique, déviation, vide de ligne, Bonnes Pratiques de Fabrication, production, contraintes, complexité, industrie pharmaceutique, lyophilisateur

Résumé :

La lyophilisation présente de nombreux avantages en termes de conservation et de stabilité du produit. La production de vaccins lyophilisés sur le site de GSK à Saint-Amand-les-Eaux, la complexité de cette technologie, et les impératifs liés aux contraintes réglementaires de production d'un médicament stérile sont présentés. Une problématique de contamination croisée sera développée afin de présenter un exemple concret en lien avec la complexité à produire des vaccins lyophilisés.

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Juergen Siepmann, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mounira Hamoudi, Maître de Conférences des Universités à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : François Delval, Pharmacien Responsable chez GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux