

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

**Soutenu publiquement le 14/01/2026
Par M BOTTICCHIO Thomas**



Mise en application d'un processus Qualité de préparation à une Inspection
pharmaceutique au sein d'un secteur de production aseptique :
Exemple d'une préparation à une inspection FDA pour un vaccin lyophilisé stérile

Membres du jury :

Président : Florence Siepmann, Professeur des Universités à l'UFR3S département de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur de thèse : Mounira Hamoudi, Maître de Conférences des Universités à l'UFR3S département de Pharmacie de l'Université de Lille

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES


Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024



Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024



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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024



M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

Hospitalo-Universitaire (PHU)


	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

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
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

A Madame Mounira Hamoudi pour son accompagnement qui m'a aiguillé tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci également de m'avoir accordé du temps pour sa relecture.

A Madame Florence Siepmann, d'avoir accepté de me guider dans l'écriture et la soutenance de mon travail.

A Monsieur François Delval, merci de m'avoir fortement incité dans la rédaction de ma thèse. Merci pour la patience, ainsi que pour le temps accordé dans le suivi et les conseils.

A mes parents, merci pour votre soutien infaillible. Votre accompagnement durant ses nombreuses années d'étude aura permis la finalisation de cette thèse après un long moment d'attente.

A ma compagne Charlotte, merci pour tes encouragements et ton soutien sans limite.

A ma famille, merci pour votre soutien au cours de mes études.

A mes amis, merci pour votre soutien et votre présence ce jour ainsi que pour l'ensemble des bons moments passés ensemble.

A Madame Hélène Zentar et Madame Justine Dadez-Cardon, merci pour l'ensemble du savoir transmis durant ces années de travail ensemble qui m'a permis de rédiger cette thèse.

A mes collègues, merci pour votre soutien ainsi que pour les échanges qui m'ont permis d'aboutir à cet écrit.

Table des matières

INTRODUCTION	16
PARTIE 1- EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET ENVIRONNEMENT DE PRODUCTION DES VACCINS LYOPHILISES	18
1. CADRE NORMATIF APPLICABLE	18
1.1 L'agence américaine des produits alimentaire et médicamenteux : Rôle et lignes directrices	18
1.1.1 Les différents types d'inspections de la FDA	19
1.1.2 La classification des réponses possibles à une inspection.....	20
1.1.3 Les lignes directrices (21CFR).....	22
1.2 GMP et BPF : fondements et évolutions récentes	23
1.3 Intégrité des données et culture de conformité : le principe ALCOA+	24
2. SPECIFICITES POUR LES PRODUITS STERILES ET LYOPHILISES.....	25
2.1 Les environnements de production aseptiques.....	26
2.2 La lyophilisation : un procédé critique	29
2.3 Le conditionnement et le bouchage aseptique.....	29
2.4 Les spécificités du contrôle qualité	30
PARTIE 2 – LE GROUPE GSK : SON HISTOIRE ET L'EXPERIENCE FDA DU SITE DE SAINT-AMAND-LES-EAUX	31
1. HISTOIRE ET STRUCTURE DE GSK	31
2. SITE DE GSK VACCINES A SAINT-AMAND-LES-EAUX	32
2.1 Les principales étapes de fabrication du vaccin réalisé sur ce site	33
2.2 Les vaccins présents sur le site de Saint-Amand-Les-Eaux.....	35
<i>Vaccins monovalents pour adolescents et adultes :</i>	<i>35</i>
<i>Vaccins contre les hépatites :</i>	<i>35</i>
<i>Vaccins contre d'autres pathologies infectieuses :</i>	<i>35</i>
PARTIE 3 – DEMARCHE DE PREPARATION A L'INSPECTION FDA.....	36
1. PROCESSUS D'UN ETAT DE PREPARATION PERMANENT AUX INSPECTIONS	36
1.1 Définition et principes de la préparation permanente aux inspections FDA	36
1.1.1 Définition d'un processus.....	36
1.1.2 Définition d'un processus qualité pharmaceutique.....	36
1.2 Outil de pilotage: Integrated Control Framework.....	37
1.3 Identification et analyses des risques	38
1.4 Formation des équipes et préparation comportementale	40
1.5 Maîtrise documentaire et Intégrité des données (ALCOA+)	42
1.6 Système de surveillance continue et pilotage de la conformité réglementaire	43
1.6.1 Management Monitoring – Auto-Inspection	45
1.6.2 Audits internes.....	45

1.6.3	<i>Audits indépendants</i>	45
1.6.4	<i>Inspection des autorités</i>	45
2.	INSPECTION MANAGEMENT : STRATEGIE DE GESTION ACTIVE DE L'INSPECTION	46
2.1	Gouvernance de l'inspection : rôles et responsabilités	46
2.2	Préparation organisationnelle et planification	48
2.3	Préparation opérationnelle.....	49
2.4	Gestion en temps réel.....	50
2.4.1	<i>Front-room : Salle d'échange avec l'inspecteur</i>	50
2.4.2	<i>La back-room : salle de logistique</i>	50
2.4.3	<i>Gestion des requêtes</i>	51
2.4.4	<i>Coordination durant l'inspection</i>	51
2.5	Simulation d'inspections (mock inspection)	52
2.6	Clôture, suivi post-inspection et réponse FDA.....	53
	CONCLUSION	56
	LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	57
	BIBLIOGRAPHIE	58

Glossaire

BLA : Biologics License Applications = Demandes de licence de produits biologiques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA: Corrective Action and Preventive Action = Action Corrective et Action Preventive

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

GSK : GlaxoSmithKline

HEPA : High Efficiency Particulate Air = Filtre à air à haute efficacité pour les particules

ICH : International Council for Harmonisation = Le conseil International pour l'harmonisation

ICF : Integrated Control Framework = Cadre de contrôle intégré

QbD : Quality by Design = Qualité par la Conception

NAI : No Action Indicated = Aucune action indiquée

NDA : New Drug Application = Demande de nouveau médicament

OAI : Official Action Indicated = Action officielle indiquée

PAI : Pre-Approval Inspection

SAE : Saint-Amand-les-Eaux

SOP : Standard Operating Procedure = Procédure opérationnelle standard

VAI : Voluntary Action Indicated = Action volontaire indiquée

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlé

Introduction

Dans un contexte pharmaceutique mondialement marqué par un renforcement continu des exigences réglementaires et, une vigilance accrue des agences sanitaires, la conformité aux standards de qualité n'est plus simplement une exigence, mais une condition sine qua non à la mise sur le marché et au maintien des autorisations de production de médicament.

L'inspection des sites de production de médicaments par des autorités telles que la FDA, représente des moments déterminants dans la vie d'un site pharmaceutique. Notamment lorsqu'il s'agit de produits à haute valeur ajoutée et à forte sensibilité, comme les vaccins lyophilisés.

La fabrication aseptique de ces produits implique une complexité technique élevée, des contraintes environnementales strictes et un risque permanent de contamination. Cette réalité impose une rigueur absolue dans l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP). Dans ce contexte, la préparation à une inspection réglementaire ne peut se réduire à une simple revue documentaire ou à une mise en conformité ponctuelle. Elle requiert la mise en place d'un système de management de la qualité robuste, dynamique et intégré, centré sur l'anticipation, la maîtrise du risque, la traçabilité des données et l'engagement collectif du personnel.

Le vaccin lyophilisé, en particulier, combine les exigences des formes stériles à celles du procédé de lyophilisation. Ce double enjeu introduit des défis spécifiques en matière de contrôle de procédés, de validation et de gestion des déviations. Dans ce cadre, une inspection FDA vise non seulement à vérifier la conformité réglementaire, mais aussi à évaluer la maturité du système qualité, la fiabilité des données et la culture qualité au sein du site.

L'objectif de cette thèse est de décrire et d'analyser la mise en œuvre d'un processus qualité structuré de préparation à une inspection FDA au sein d'un secteur de production aseptique dédié à un vaccin lyophilisé. À travers un exemple concret, cette étude présentera :

- les outils de pilotage qualité et de gestion des risques utilisés ,
- les modalités d'entraînement et de préparation des équipes à la culture d'audit ,

- ainsi que les résultats observés en termes de performance, de maturité qualité et de préparation aux inspections.

En intégrant les exigences réglementaires, les principes de management de la qualité et les réalités industrielles, ce travail s'inscrit dans une perspective d'amélioration continue et d'alignement stratégique avec les standards internationaux. Il contribue ainsi à garantir la sécurité du patient, la conformité réglementaire et la pérennité de la production pharmaceutique stérile en France.

Partie 1- Exigences réglementaires et environnement de production des vaccins lyophilisés

1. Cadre normatif applicable

1.1 L'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux : Rôle et lignes directrices

La FDA (Food and Drug Administration) qui est l'agence américaine des produits alimentaire et médicamenteux. Cette agence est l'autorité réglementaire américaine chargée de protéger la santé publique aux États-Unis en veillant à la sécurité, à l'efficacité et à la qualité des produits de santé et alimentaires. Son champ de compétence couvre les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits biologiques, les aliments, les cosmétiques, et certains produits électroniques à usage médical.

Cette autorité supervise le processus préalable à la commercialisation des produits de santé.

Cette supervision repose sur deux procédures majeures :

- **NDA (New Drug Application)** : obligatoire pour tout nouveau médicament. Cette procédure permet au laboratoire de démontrer, à partir de données cliniques et de fabrication, que le produit répond aux exigences de qualité, d'efficacité thérapeutique et de sécurité d'emploi (1).
- **BLA (Biologics License Applications)** : spécifiquement dédiée aux produits biologiques, tels que les vaccins, elle vise à confirmer leur innocuité, leur efficacité et leur conformité stricte aux normes de fabrication en vigueur (2).

Ces démarches incluent une évaluation scientifique approfondie, des inspections des sites de production et la vérification du respect des GMP avant toute autorisation de mise sur le marché américain.

De plus, la FDA définit des exigences réglementaires précises en matière de fabrication, de conditionnement, d'étiquetage et de distribution des produits de santé. Ces normes visent à garantir que chaque étape, depuis la production jusqu'à la livraison au patient. Leur

application est assurée par des inspections régulières, des audits documentaires et, le cas échéant, des mesures coercitives.

1.1.1 Les différents types d'inspections de la FDA

La FDA effectue plusieurs types d'inspections afin de faciliter l'accès aux produits médicaux nécessaires et de protéger les consommateurs et les patients contre les produits dangereux.

Inspection pré-approbation (Pre-Approval Inspection – PAI)

Les inspections basées sur les demandes d'autorisation représentent environ 20 % des examens de demandes d'autorisation effectués par l'agence. Ces inspections font partie du processus d'examen des demandes de mise sur le marché d'un nouveau médicament, dispositifs médicaux ou produit biologique afin de déterminer si le nouveau produit est fabriqué conformément aux GMP. De plus, elles permettent de s'assurer que l'établissement est capable de fabriquer le produit de manière cohérente et que les données soumises sont exactes et complètes. Lors de ce type d'inspection, il est observé la validation des procédés afin de montrer une maîtrise des processus de fabrication.

En outre, l'agence procède à des inspections des installations de production de médicaments dans le cadre de l'examen préalable avant l'autorisation de mise sur le marché (3).

Inspection de routine (Surveillance Inspection)

Les inspections de surveillance sont menées pour évaluer la conformité continue d'un site déjà autorisé.

La FDA hiérarchise celles-ci en utilisant un modèle basé sur les risques. La fréquence à laquelle une installation est prioritaire pour une inspection est basée sur de multiples facteurs de risque (bien que le fait d'être sélectionné pour une inspection ne signale pas nécessairement un problème de qualité) (3).

Inspection de cause spécifique (For-Cause Inspection)

Les inspections pour cause permettent d'enquêter sur un problème particulier. Elles sont déclenchées lorsque l'agence a des raisons de penser qu'un établissement présente des problèmes de qualité, pour donner suite à un signalement ou d'un rappel produit. Elles peuvent également survenir à la suite d'inspection précédente ou d'inspection d'une autre autorité. Il s'agit d'inspections très ciblées mais elles peuvent s'étendre si d'autres non-conformités sont découvertes (3).

Inspection de suivi (Follow-Up Inspection)

Les inspections de suivi ont pour objectifs de vérifier la mise en place et l'efficacité des actions correctives suite à une précédente visite ayant révélé des écarts. Ces inspections sont ciblées sur les points d'écart identifiés précédemment mais, les inspecteurs peuvent élargir leur champ d'examen si de nouvelles non-conformités sont détectées. Une inspection de suivi infructueuse peut conduire à des mesures coercitives supplémentaires, voire à la suspension de l'autorisation de fabrication ou à des restrictions d'importation vers les États-Unis (3).

Inspection de réinspection pour lever d'alerte (Re-Inspection for Import Alert Removal)

Ce type d'inspection intervient à la suite d'inspection précédente ayant entraîné des mesures administratives pour un site de production interdisant l'importation de ses produits sur le territoire américain. L'objectif de la réinspection pour lever d'alerte est de démontrer que les écarts à l'origine de cette mesure ont été pleinement corrigés et que le site est revenu à un niveau de conformité réglementaire satisfaisant (3).

La démarche peut être complète (couvrant l'ensemble du système qualité et des opérations) ou partielle (focalisée sur les domaines directement concernés par l'alerte initiale). L'évaluation porte non seulement sur la mise en œuvre des actions correctives, mais aussi, sur leur efficacité, leur pérennité et leur intégration dans une culture qualité robuste. Une issue favorable à cette inspection est la condition indispensable à la levée des mesures administratives et à la reprise des exportations vers le marché américain.

1.1.2 La classification des réponses possibles à une inspection

À l'issue d'une inspection, la FDA communique ses conclusions selon un système de classification qui reflète le niveau de conformité observé et, l'urgence des actions à entreprendre. Cette classification repose principalement sur la nature et la gravité des écarts constatés par les inspecteurs.

Aucune action indiquée (NAI)

Ce statut est attribué lorsque l'inspection n'a révélé aucune non-conformité significative aux réglementations de la FDA. Les éventuelles observations sont mineures et ne présentent pas de risque pour la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit (4).

Le site est jugé conforme aux exigences en vigueur. Aucune action corrective immédiate n'est requise et les activités peuvent se poursuivre sans restriction, y compris l'exportation vers le marché américain.

Action volontaire indiquée (VAI)

Ce classement est attribué lorsque l'inspection met en évidence des écarts ou manquements aux exigences réglementaires mais, d'une gravité insuffisante pour entraîner immédiatement une action de la FDA. Les observations relèvent généralement de points perfectibles plutôt que de violations majeures (4).

L'entreprise est incitée à corriger ces écarts de manière volontaire, sans contrainte réglementaire directe. Bien que non obligatoires, les actions correctives sont vivement conseillées afin de renforcer la conformité, prévenir la réapparition des écarts et, éviter qu'une inspection future ne débouche sur des mesures plus strictes.

Action officielle indiquée (OAI)

Cette classification est appliquée lorsque l'inspection révèle des non-conformités majeures aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP) ou aux réglementations de la FDA. Ces non-conformités présentent un risque significatif pour la qualité, la sécurité ou l'efficacité des produits. Ces écarts exigent une intervention réglementaire officielle et immédiate (4).

Le site peut alors faire l'objet de mesures telles que l'émission d'un formulaire FDA 483, d'une Warning Letter, ou de sanctions plus sévères incluant l'injonction judiciaire, la saisie de lots ou l'interdiction d'importation. L'entreprise doit soumettre dans les délais impartis un plan d'actions correctives détaillé, accompagné de preuves documentées démontrant le retour à la conformité, sous peine de voir la FDA renforcer ses sanctions.

La FDA s'efforce de terminer sa classification BPF des inspections des installations de médicaments à usage humain dans les 90 jours suivant la fin de l'inspection. L'agence envoie à l'établissement une lettre avec la classification et publie la classification.

1.1.3 Les lignes directrices (21CFR)

La Food and Drug Administration (FDA) est l'agence fédérale américaine en charge de la protection de la santé publique aux États-Unis. Elle supervise la réglementation des médicaments, des produits biologiques, des dispositifs médicaux et des denrées alimentaires. Pour les médicaments biologiques, et notamment les vaccins, son rôle est central dans la surveillance de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des produits mis sur le marché américain.

Les exigences réglementaires de la FDA sont codifiées dans le Title 21 of the Code of Federal Regulations (21 CFR), un ensemble de textes définissant les obligations à respecter pour toute entreprise souhaitant produire et commercialiser des produits pharmaceutiques ou biologiques aux États-Unis. Quatre parties de ce code sont particulièrement importantes dans le cadre de la production aseptique de vaccins :

- 21 CFR Part 210 : définit les dispositions générales relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) (5).
- 21 CFR Part 211 : précise les exigences de fabrication, de traitement, d'emballage et de conservation des médicaments (6).
- 21 CFR Part 600 : concerne spécifiquement les produits biologiques, leur autorisation de mise sur le marché et leur conformité continue (7).
- 21 CFR Part 680 : détaille les conditions particulières pour certains produits biologiques, notamment les vaccins (8).

Ces réglementations couvrent un large spectre : infrastructures, équipements, validation des procédés, contrôles qualité, documentation, et gestion du personnel. Toute entreprise exportant des vaccins vers les États-Unis est tenue de démontrer une conformité stricte à ces standards, lors des inspections FDA.

La FDA adopte une approche basée sur les risques dans ses activités réglementaires en tenant compte des besoins médicaux, du risque de pénurie et de la capacité à assurer la qualité des médicaments.

1.2 GMP et BPF : fondements et évolutions récentes

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), ou Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais, constituent un ensemble de règles, de lignes directrices et de procédures visant à garantir que les produits pharmaceutiques sont fabriqués de manière cohérente et contrôlée, en conformité avec les normes de qualité exigées par les autorités réglementaires. Elles couvrent l'ensemble du cycle de production, depuis la réception des matières premières jusqu'à la libération des produits finis et, intègrent aussi bien les aspects techniques qu'organisationnels.

Les BPF ont pour objectifs principaux d'assurer la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques afin de protéger la santé des patients et des utilisateurs finaux. Elles visent à réduire les risques de contamination, d'erreurs, de variations de fabrication ou de défauts qui pourraient compromettre l'efficacité ou la sécurité des produits. Par ailleurs, elles garantissent la traçabilité des opérations et la fiabilité des données à travers des enregistrements complets, précis et conformes aux exigences réglementaires.

Pour atteindre ces objectifs, les BPF reposent sur plusieurs principes fondamentaux. Le personnel doit être formé et qualifié, avec des compétences régulièrement mises à jour par des formations continues. Les infrastructures doivent être adaptées, incluant des bâtiments conçus pour assurer des zones aseptiques, des systèmes de traitement d'air performants, ainsi que des équipements calibrés et entretenus. Des procédures documentées, sous forme de SOPs claires et accessibles, doivent être respectées à chaque étape. Le contrôle des matières premières passe par la vérification, les tests et la validation des fournisseurs. Le processus de fabrication est rigoureusement maîtrisé via la validation et la qualification des équipements et des procédés, tout en prévenant la contamination croisée grâce à des flux séparés et des protocoles de nettoyage validés. Enfin, le contrôle qualité s'applique à toutes les étapes, avec des analyses intermédiaires et finales avant libération des lots. La documentation doit respecter le principe ALCOA+ pour garantir l'intégrité des données.

Les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication évoluent constamment afin d'intégrer les avancées technologiques et méthodologiques. Cela inclut notamment l'adoption de nouvelles technologies de production telles que les isolateurs, les systèmes à usage unique (single-use systems) et l'automatisation qui permettent d'améliorer la sécurité et la reproductibilité des procédés. Par ailleurs, les concepts de Quality by Design (QbD) et d'analyse de risques, tels que définis dans les référentiels ICH Q9 et Q10, sont désormais au cœur de la démarche qualité, favorisant une culture d'amélioration continue et de gestion proactive du risque.

De plus, les bonnes pratiques en matière d'intégrité des données (Data Integrity) sont devenues un enjeu majeur lors des inspections réalisées par la FDA, renforçant la confiance dans la fiabilité des informations enregistrées tout au long du cycle de vie du produit. Ainsi, les BPF ne se limitent pas à un cadre réglementaire obligatoire mais, constituent un véritable système de management de la qualité. Elles garantissent que chaque produit commercialisé est sûr, efficace et conforme aux exigences en vigueur, assurant ainsi la protection des patients et des utilisateurs finaux.

1.3 Intégrité des données et culture de conformité : le principe ALCOA+

L'intégrité des données est un pilier fondamental des exigences réglementaires modernes. Pour la FDA, toute donnée générée dans le cadre de la fabrication, du contrôle ou de la libération d'un produit doit refléter avec exactitude la réalité observée et ce, de manière permanente.

Le concept ALCOA, étendu en ALCOA+, est devenu la référence en matière de bonnes pratiques de gestion des données. Il stipule que toute donnée doit être (9) :

- **Attribuable** (Attributable) : reliée à son auteur (identification claire de la personne responsable).
- **Lisible** (Legible) : lisible et compréhensible.
- **Contemporaine** (Contemporaneous) : enregistrée au moment de son exécution.
- **Originale** (Original) : conservée sous sa forme première ou une copie certifiée.
- **Exacte** (Accurate) : fidèle, exempte de toute altération.

Les critères additionnels du « + » incluent :

- **Complète** (Complete) : reflétant l'ensemble des résultats, qu'ils soient conformes ou non.
- **Cohérente** (Consistent) : cohérente dans le temps (horodatages, séquence logique).
- **Durable** (Enduring) : conservée pour la durée réglementaire.
- **Disponible** (Available) : facilement accessible pour revue ou audit.

Dans les environnements fortement digitalisés, tels que ceux du secteur aseptique, ces principes se concrétisent par plusieurs mesures essentielles. Parmi elles, la validation rigoureuse des systèmes informatisés garantit leur fiabilité et leur conformité aux exigences réglementaires. La gestion stricte des droits d'accès ainsi que le suivi des logs d'activité permettent de contrôler et de tracer toutes les opérations réalisées. De plus, la revue régulière des audit trails assure une surveillance continue des modifications et interventions sur les données. Enfin, l'automatisation des contrôles qualité, couplée à une vérification électronique systématique, renforce la précision et la reproductibilité des analyses, contribuant ainsi à la sécurité et à l'intégrité des produits.

Enfin, au-delà de l'aspect technique, l'intégrité des données est le reflet d'une culture qualité ancrée. La FDA évalue la capacité d'une entreprise à promouvoir une culture de conformité, où chaque acteur comprend l'impact de ses actions sur la qualité, agit avec rigueur, et n'hésite pas à signaler les écarts. Cette culture est un levier essentiel pour garantir la fiabilité des données, la robustesse des procédés et, *in fine*, la sécurité du patient.

2. Spécificités pour les produits stériles et lyophilisés

La fabrication des produits stériles et, en particulier des vaccins lyophilisés, est soumise à des exigences réglementaires encore plus strictes que pour les produits pharmaceutiques non stériles. La raison principale est l'impossibilité de stériliser le produit fini sans en altérer l'efficacité, ce qui implique que la stérilité doit être garantie tout au long du procédé de fabrication et jusqu'au conditionnement final.

2.1 Les environnements de production aseptiques

La fabrication aseptique repose sur le maintien d'environnements stériles strictement contrôlés, afin de minimiser tout risque de contamination particulaire ou microbiologique. Les zones critiques, correspondant aux classes les plus exigeantes (ZAC classe A), sont réservées aux opérations sensibles telles que le remplissage de produits stériles, la connexion aseptique ou la préparation des composants stériles. Elles doivent être protégées par des zones de soutien classées B, C ou D selon le type d'opération réalisée et le niveau de risque associé. Les opérations de fabrication des vaccins sont réalisées au sein de zones à atmosphère contrôlée (ZAC), où la qualité de l'air est rigoureusement maintenue.

Cette maîtrise repose sur un flux d'air unidirectionnel (laminaire) dont la vitesse et l'homogénéité sont validées par des études de visualisation de flux. L'air y est filtré par des filtres HEPA, garantissant une filtration optimale des particules et micro-organismes. Par ailleurs, un contrôle permanent des différentiels de pression est assuré afin de prévenir tout risque de flux d'air inversés entre des zones de classes différentes, assurant ainsi la conformité environnementale et la protection du produit (10).

Tableau 1 : Exemple d'opérations réalisables en fonction de la classification de la zone à atmosphère contrôlé (11).

<u>Classe</u>	<u>Type d'activité autorisé</u>
Classe A	<ul style="list-style-type: none"> • Assemblage aseptique des équipements de remplissage. • Connexions réalisées dans des conditions aseptiques (lorsque des surfaces en contact avec le produit stérile sont exposées) après le dernier filtre stérilisant. • Mélange et préparation aseptiques. • Reconstitution ou ajout de vrac stérile, de contenants et de systèmes de fermeture. • Retrait et refroidissement d'articles non protégés (par exemple, sans emballage) sortant des stérilisateur. • Acheminement et mise en place des composants d'emballage primaire stériles sur la ligne de remplissage aseptique lorsqu'ils ne sont pas conditionnés. • Remplissage aseptique, fermeture des contenants (ampoules, flacons), transfert de flacons ouverts ou partiellement bouchés. • Chargement d'un lyophilisateur.
Classe B	<ul style="list-style-type: none"> • Zone d'arrière-plan servant de soutien au Grade A (hors isolateurs). • Acheminement ou mise en place, sous protection contre l'environnement ambiant, des équipements, composants et articles annexes destinés à être introduits en zone Grade A.
Classe C	<ul style="list-style-type: none"> • Préparation de solutions devant être filtrées, incluant les opérations d'échantillonnage et de distribution • Zone d'arrière-plan d'isolateur
Classe D	<ul style="list-style-type: none"> • Nettoyage des équipements. • Manipulation des composants, équipements et accessoires avant nettoyage. • Zone support à la production • Assemblage de systèmes à usage unique (SUS) fermés et stérilisés, au moyen de dispositifs de connexion intrinsèquement stériles.

Le contrôle de la contamination repose également sur une stratégie de surveillance environnementale intégrant des mesures particulières et microbiologiques. Les exigences réglementaires imposent une classification pour les particules non viables, avec des seuils de conformité précis pour chaque classe. Les exigences réglementaires imposent également des limites de contamination microbiologique.

Tableau 2 : Maximum de particule autorisé selon la classe(12).

Classe	Nombre maximal autorisé de particules $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Nombre maximal autorisé de particules $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	au repos	en activité	au repos	en activité
A	3 520	3 520	Non spécifié ^(a)	Non spécifié ^(a)
B	3 520	352 000	Non spécifié ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini ^(b)	29 300	Non prédéfini ^(b)

Tableau 3 : Limites de contamination microbiologique selon la classe (13).

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures ^(a)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A	Pas de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

La surveillance microbiologique recommande une approche basée sur l'évaluation du risque et l'analyse de tendances plutôt qu'une simple conformité ponctuelle aux limites (14).

2.2 La lyophilisation : un procédé critique

Le procédé de lyophilisation est essentiel pour assurer la stabilité à long terme des vaccins. Il implique le passage d'une solution congelée à un produit sec par sublimation, ce qui permet de conserver l'intégrité des antigènes.

Les exigences spécifiques liées à la lyophilisation imposent une maîtrise rigoureuse de l'ensemble du procédé. Chaque cycle doit être validé afin de garantir la robustesse et la reproductibilité des étapes critiques, notamment la congélation, la sublimation primaire et la sublimation secondaire. Cette validation repose sur une définition claire des paramètres critiques des procédés et leur justification scientifique, avec des données expérimentales permettant de démontrer que le produit conserve sa qualité, sa stabilité et sa stérilité tout au long du processus.

Par ailleurs, la prévention des contaminations croisées constitue un enjeu majeur, en particulier lors du transfert aseptique des flacons vers la chambre de lyophilisation. Ce transfert doit être réalisé en conditions de Grade A. Idéalement, à l'aide de systèmes automatisés ou de barrières physiques afin de limiter au maximum l'intervention humaine. Enfin, le procédé doit être accompagné d'une surveillance en continu des paramètres essentiels tels que la température, la pression et l'humidité. Ces mesures permettent de garantir la conformité des cycles en temps réel, de détecter rapidement toute déviation et d'assurer ainsi la sécurité et l'efficacité du produit final (15).

2.3 Le conditionnement et le bouchage aseptique

Le conditionnement des vaccins lyophilisés, lorsqu'il est réalisé à l'aide d'un isolateur de répartition, constitue une étape critique garantissant la stérilité, la sécurité et la qualité du produit. L'isolateur de répartition offre un environnement totalement fermé et contrôlé, de classe A, où le contact humain direct avec le produit est impossible, réduisant ainsi le risque de contamination microbienne ou particulaire. Tous les composants de conditionnement, tels que flacons, bouchons et capsules en aluminium, sont stérilisés avant introduction dans l'isolateur et manipulés selon des procédures aseptiques strictes.

Le procédé de conditionnement débute par la répartition du vaccin liquide dans les flacons au sein de l'isolateur. Le bouchon est partiellement inséré sous conditions aseptiques avant toute

lyophilisation afin de permettre l'évacuation contrôlée de l'humidité et de garantir l'intégrité du produit. Après cette étape, le bouchage définitif et le sertissage final des flacons sont réalisés pour assurer l'étanchéité et la protection physique du vaccin. L'isolateur permet le maintien d'un flux d'air laminaire filtré, garantissant la classe A à l'intérieur de la zone de travail et la protection contre toute contamination croisée (16).

2.4 Les spécificités du contrôle qualité

Les vaccins lyophilisés requièrent des contrôles qualité particulièrement rigoureux en raison de la complexité du procédé de lyophilisation et de la sensibilité des antigènes aux conditions environnementales. Ces contrôles sont essentiels pour garantir que chaque lot mis sur le marché conserve sa stérilité, sa stabilité et son efficacité thérapeutique.

Parmi les principaux tests, les essais de stérilité (17) visent à détecter toute contamination microbienne et à s'assurer que le produit final est exempt d'agents pathogènes. Le contrôle de l'humidité résiduelle (18) constitue un paramètre critique : une teneur en eau trop élevée peut compromettre la stabilité du vaccin et accélérer la dégradation des antigènes. La vérification de l'efficacité de la reconstitution est également indispensable : le vaccin doit se dissoudre rapidement et de manière homogène dans son diluant avant administration, garantissant ainsi une distribution uniforme des antigènes. Enfin, des tests de puissance biologique ou immunologique sont réalisés afin de confirmer que la lyophilisation n'a pas altéré l'efficacité du vaccin.

En complément de ces analyses, la validation des procédés aseptiques repose sur la réalisation d'Aseptique Process Simulation (APS), également appelé essais de remplissage aseptique simulé. Ce test constitue une preuve expérimentale essentielle de la maîtrise du procédé de remplissage aseptique. Il consiste à simuler les conditions réelles de production, en remplaçant le produit pharmaceutique par un milieu de culture stérile. Ce milieu est ensuite incubé afin de vérifier l'absence de croissance microbienne.

Les APS permettent ainsi d'évaluer :

- la performance du personnel opérant en environnement aseptique,
- la conformité de l'équipement et des isolateurs,
- la robustesse des pratiques de manipulation et des procédures de nettoyage et de désinfection,
- et la capacité globale du procédé à prévenir toute contamination.

Conformément aux exigences de l'annexe 01 des BPF, la réussite régulière des APS est une condition préalable à la libération des lots produits dans un environnement aseptique. Elle constitue un indicateur clé de performance qualité pour le site, garantissant la fiabilité et la reproductibilité du procédé dans le temps.

Partie 2 – Le groupe GSK : son histoire et l'expérience FDA du site de Saint-Amand-les-Eaux

1. Histoire et structure de GSK

GlaxoSmithKline est un groupe issu de la fusion, en décembre 2000, de deux entreprises pharmaceutiques britanniques, Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham.

Dès ses débuts, GSK a fait de la prévention et du traitement des maladies infectieuses une de ses priorités, en particulier via la recherche vaccinale.

Aujourd'hui, le groupe figure parmi les leaders mondiaux dans le domaine de la santé, avec un portefeuille couvrant les vaccins, les médicaments innovants, ainsi que les produits de santé grand public.

L'entreprise place au cœur de sa stratégie l'innovation, la qualité et l'accès à la santé. Elle s'appuie sur un vaste réseau de sites de production, de centres de recherche et de filiales commerciales répartis dans plus de 100 pays.

L'organisation actuelle de GSK repose sur une stratégie recentrée sur les biotechnologies et les vaccins, à la suite de la scission avec sa branche "Consumer Healthcare" (Haleon), intervenue en 2022. Le groupe opère en trois axes majeurs :

- **GSK Pharmaceuticals** : développement et commercialisation de médicaments innovants, principalement dans les domaines des maladies infectieuses, de l'immunologie, de l'oncologie et des pathologies respiratoires.
- **GSK Vaccines** : conception, production et distribution de vaccins pour toutes les tranches d'âge, avec une forte capacité de réponse aux besoins épidémiologiques mondiaux. Cette division regroupe la majorité des activités industrielles en France, Belgique, Italie et dans plusieurs autres pays.
- **Haleon** : développement et mise sur le marché de produits de santé accessibles sans prescription, couvrant notamment les domaines de l'analgésie, de la santé bucco-dentaire, de la nutrition et du bien-être. Cette division s'appuie sur des marques mondialement reconnues telles que Sensodyne, Panadol ou encore Centrum et, vise à améliorer la santé quotidienne des consommateurs grâce à des solutions fiables et largement disponibles.

2. Site de GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux

Implanté dans les Hauts-de-France depuis 2005, le site de GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux (SAE) est l'un des sites industriels les plus modernes du groupe GSK. Il joue un rôle central dans la chaîne de production mondiale de vaccins, avec une spécialisation dans le remplissage aseptique, la lyophilisation et le conditionnement secondaire de vaccins stériles.

Doté d'équipements de haute technologie, le site emploie près de 1 000 collaborateurs et produit chaque année plusieurs centaines de millions de doses destinées à plus de 90 pays. Il est notamment soumis aux référentiels de l'EMA, de la FDA, de l'OMS et de l'ANSM.



Figure 1 : Le site GSK de Saint-Amand-les-Eaux en septembre 2025 (19).

Le site de GSK à Saint-Amand-les-Eaux réalise les étapes de production dites "secondaires". Contrairement aux étapes dites « primaires », réalisées sur d'autres sites spécialisés et, qui consistent à produire les antigènes vaccinaux à grande échelle, les étapes secondaires regroupent l'ensemble des opérations permettant la transformation de ces antigènes en vaccins finis, prêts à l'emploi.

2.1 Les principales étapes de fabrication du vaccin réalisé sur ce site

Formulation : Cette phase permet de transformer les antigènes « en vrac » en une forme injectable. Les antigènes produits sur un autre site, sont dilués dans des solutions salines afin de les rendre compatibles avec l'organisme humain. Plusieurs antigènes peuvent être combinés pour produire des vaccins multivalents. Un adjuvant peut également être ajouté pour renforcer, accélérer ou prolonger la réponse immunitaire.

Répartition liquide : Le vaccin est reparti, sous isolateur, en flacons ou en seringues, dans des conditions d'asepsie stricte afin de garantir sa stérilité. Avant chaque cycle de remplissage, le matériel est introduit dans l'isolateur puis, un cycle de stérilisation est lancé. Des contrôles qualité sont effectués tout au long du processus afin de valider la conformité du produit à chaque étape. L'ensemble de la répartition liquide s'effectue sous classe A avec la présence

d'un monitoring environnemental présent permettant de démontrer le maintien stérile des isolateurs de répartition.

Production lyophilisée : Cette étape permet de retirer l'eau contenue dans le vaccin via un processus de lyophilisation afin d'en garantir une meilleure stabilité et conservation dans le temps. Ce procédé est particulièrement utilisé pour les vaccins destinés à être expédiés dans des environnements à fortes contraintes logistiques. Les lyophilisateurs sont des équipements complexes nécessitant un haut niveau de qualification.

Inspection visuelle : Chaque unité produite fait l'objet d'un contrôle individuel visant à détecter la présence éventuelle de particules, à vérifier le volume de remplissage, l'intégrité des flacons, le bon positionnement des joints ou des capsules. Aucun produit injectable ne peut être libéré sans avoir été jugé conforme à ces critères.

Conditionnement secondaire : Après remplissage, les produits sont étiquetés et emballés selon les exigences spécifiques de chaque marché. Le site de Saint-Amand-les-Eaux dispose de lignes de conditionnement flexibles, capables de gérer une large variété de formats et d'étiquetages selon les standards locaux et internationaux.

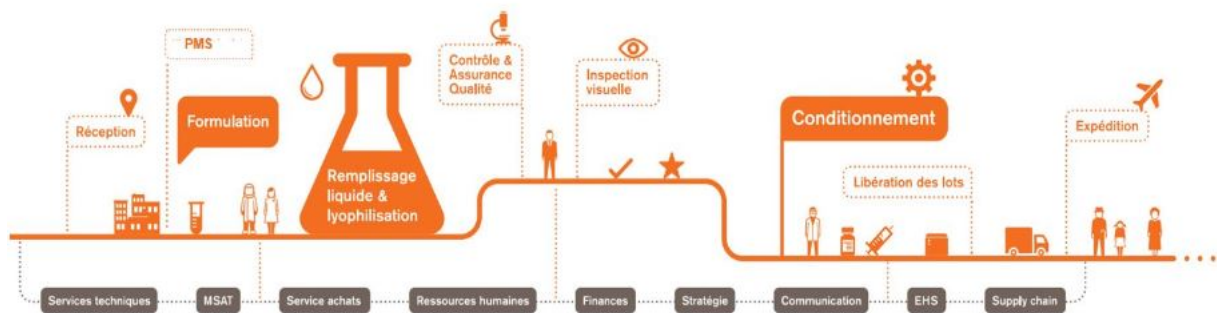


Figure 2 : Process flow de la production de vaccin sur le site de Saint-Amand-les-Eaux (20).

Il existe également une multitude de services support regroupant l'ensemble des fonctions nécessaires au fonctionnement d'un site de production afin d'assurer une production optimale et de la meilleure qualité possible des vaccins.

2.2 Les vaccins présents sur le site de Saint-Amand-Les-Eaux

Le site de Saint-Amand-les-Eaux, contribue à la fabrication secondaire de plus de 15 vaccins du portefeuille GSK destinés à la protection des populations de tous âges à travers le monde.

Vaccins pédiatriques combinés :

- Infanrix hexa® (DTPa-HepB-IPV-Hib) : protège les nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* de type b.
- Priorix Tetra® : vaccin combiné trivalent + varicelle pour la protection contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.
- Pediarix® (DTPa-HepB-IPV) : également vaccins combinés pour nourrissons, incluant poliomyélite inactivée.

Vaccins monovalents pour adolescents et adultes :

- Varilrix® : vaccin monovalent contre la varicelle, utilisé soit en vaccination de routine, soit en post-exposition.
- Boostrix® : rappel DT Pa chez l'adolescent et l'adulte pour maintenir l'immunité contre diphtérie, tétanos et coqueluche.

Vaccins contre les hépatites :

- Havrix® : vaccin inactivé contre l'hépatite A, destiné aux enfants et aux adultes.
- Engerix-B®, Fendrix® et Ambirix® : vaccins contre l'hépatite B utilisés selon l'âge et la zone géographique.

Vaccins contre d'autres pathologies infectieuses :

- RSV (Arexvy®) : vaccin contre le virus respiratoire syncytial
- Bexsero® (méningite B) et Menveo®, Menhibrix®, Menitorix®, Synflorix® : vaccins conjugués contre différentes formes de méningites et d'infections à pneumocoque ou *Haemophilus influenzae*.
- Fluarix® / FluLaval® : vaccins contre la grippe saisonnière, disponibles en versions trivalentes ou quadrivalentes selon les souches circulantes.

- Shingrix® : vaccin recombinant adjuvanté contre le zona, autorisé par la FDA dès 2022, destiné aux adultes.
- RTS,S (Mosquirix®) : premier vaccin antipaludique au monde, préqualifié par l’OMS en 2021–2022. Il réduit d’environ 70 % des épisodes cliniques graves chez l’enfant dans les pays africains

Partie 3 – Démarche de préparation à l’inspection FDA

1. Processus d’un état de préparation permanent aux inspections

1.1 Définition et principes de la préparation permanente aux inspections FDA

La préparation permanente aux inspections correspond à la capacité d’un site pharmaceutique à être prêt à tout moment pour une inspection réglementaire, en particulier celle de la FDA. Elle repose sur une approche proactive, intégrant la conformité continue aux Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP), une gouvernance qualité robuste et une culture d’excellence opérationnelle.

1.1.1 Définition d’un processus

Un processus est un ensemble d'activités ayant des données d'entrées pour produire un résultat. Il s'agit d'activités en interaction, orientées vers un même objectif. (21).

1.1.2 Définition d'un processus qualité pharmaceutique

Un processus qualité pharmaceutique regroupe des activités encadrées par le service Assurance Qualité, visant à garantir la conformité aux normes et directives établies par les autorités de santé. L’objectif est de garantir que chaque produit libéré répond aux trois piliers fondamentaux : qualité, sécurité et efficacité. Ce processus s’inscrit dans une approche systémique où la conformité documentaire, la gestion des risques et l’amélioration continue jouent un rôle essentiel (22).

1.2 Outil de pilotage: Integrated Control Framework

L'ICF (Integrated Control Framework) est un outil structurant de pilotage et de maîtrise de la conformité au sein du groupe GSK. Il permet d'évaluer la robustesse du système qualité et la maturité des processus en lien avec les exigences réglementaires, notamment celles de la FDA. Dans le cadre de cette thèse, l'ICF a été utilisé comme référentiel d'analyse pour mesurer le niveau de préparation du site à une inspection, identifier les zones de vulnérabilité et structurer les plans d'amélioration continue.

L'ICF repose sur plusieurs niveaux de contrôle intégrés dans l'organisation général de l'entreprise : l'Independent Business Monitoring, garantissant un suivi indépendant des processus critiques ; et l'Independent Assurance, qui offre une évaluation globale de la conformité par des auditeurs externes au site. Ces couches successives permettent une approche systémique et graduelle du risque, alignée sur les valeurs fondamentales de GSK et sur une culture de qualité partagée dans l'ensemble de l'entreprise.

Concrètement, l'ICF a servi de cadre méthodologique pour organiser la préparation à l'inspection FDA. Chaque domaine clé comme l'évaluation des risques, standards écrits, formation, communication, gestion des déviations et actions correctives a été cartographié selon le modèle de maturité de l'ICF (awareness, developing, established, advanced). Cette approche a permis de hiérarchiser les priorités, d'adapter le niveau de préparation des équipes et de garantir une conformité durable. Ainsi, l'utilisation de l'ICF ne s'est pas limitée à un outil d'audit, mais a constitué un levier stratégique d'amélioration continue et d'anticipation réglementaire car chaque pilier est évalué de manière périodique afin de garantir un état de préparation continue. Cela permet d'accès la préparation aux inspections dans les domaines nécessaires et ainsi avoir un niveau de préparation équitable dans l'ensemble de l'entreprise.

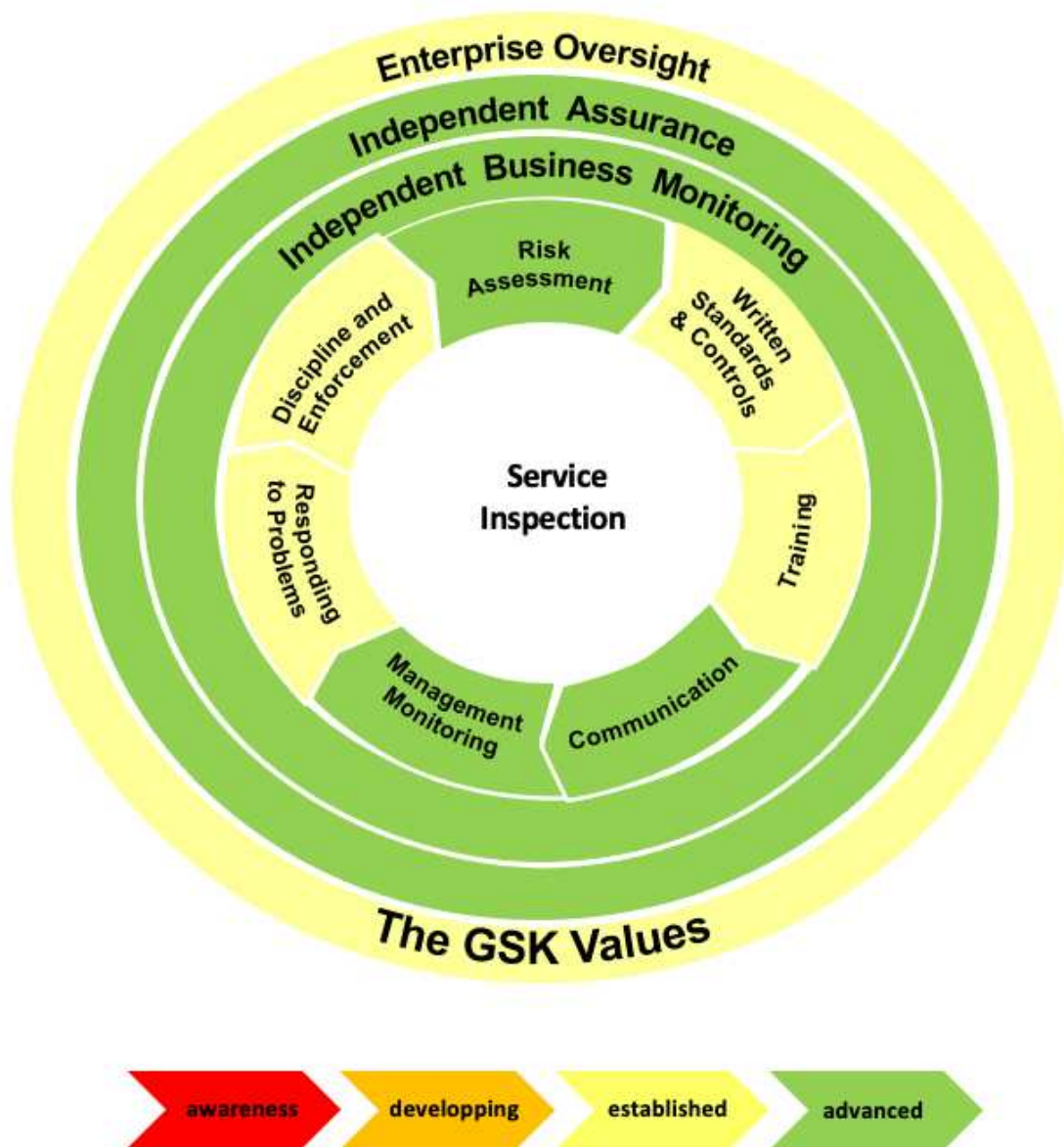


Figure 3 : Integrated Control Framework (23).

1.3 Identification et analyses des risques

L'identification et l'analyse des risques est une étape essentielle de la préparation à une inspection FDA. Elle permet de comparer l'état actuel d'un système qualité aux exigences réglementaires, d'identifier les écarts et, de prioriser les actions correctives. Elle repose non seulement sur l'analyse documentaire et des processus, mais également sur une préparation ciblée autour des sujets critiques qui seront potentiellement investigués lors de l'inspection.

La préparation se décompose en plusieurs phases. Tout d'abord, l'identification des sujets inclus dans le scope de l'inspection constitue une étape clé. Il s'agit de recenser les thématiques ayant déjà soulevé des observations lors d'inspections antérieures, celles directement liées à la ligne de production ou intervenant dans la fabrication du vaccin destiné au marché américain. Une revue systématique des déviations, CAPA et Change Controls clôturés ou en cours est menée à plusieurs niveaux : global, site et secteur de production.

Cette analyse dynamique permet d'établir un plan d'action structuré et de l'ajuster en continu afin d'intégrer, si nécessaire, de nouveaux sujets jugés sensibles.

En parallèle, l'identification des responsables de sujets est organisée au sein de chaque secteur. Pour chaque thème retenu, un binôme est constitué, associant un responsable technique du sujet et un support qualité. Ce choix stratégique permet d'assurer une couverture optimale entre expertise technique et maîtrise des exigences réglementaires. Les responsables doivent avoir une connaissance approfondie de leur domaine, une capacité à communiquer clairement et une aisance particulière en contexte d'inspection. Des responsables de visite sont également désignés pour couvrir les zones de production, en tenant compte de leurs compétences techniques et de leur aptitude à répondre rapidement aux questions des inspecteurs lors des visites sur site.

Enfin, la préparation des responsables de sujets constitue une étape déterminante pour garantir la fluidité et la crédibilité des réponses. Cette préparation suit un processus structuré : clarification des attendus réglementaires, rédaction et relecture des supports, présentation à un coach spécialisé en inspection, intégration des retours puis, seconde présentation à un coach expérimenté ayant une pratique régulière avec la FDA. Pour les sujets jugés critiques, un dernier entraînement est organisé le jour même de l'inspection afin de renforcer la confiance et l'efficacité des intervenants.

Ainsi, l'identification et l'analyse des risques va au-delà d'une simple photographie des écarts de conformité. Elle devient un outil stratégique de pilotage, intégrant à la fois l'analyse des risques qualité et une préparation organisationnelle et humaine rigoureuse. En combinant l'identification des sujets, la désignation de responsables formés et l'accompagnement ciblé,

elle permet d'anticiper les attentes des inspecteurs et de démontrer une culture de qualité proactive et maîtrisée.

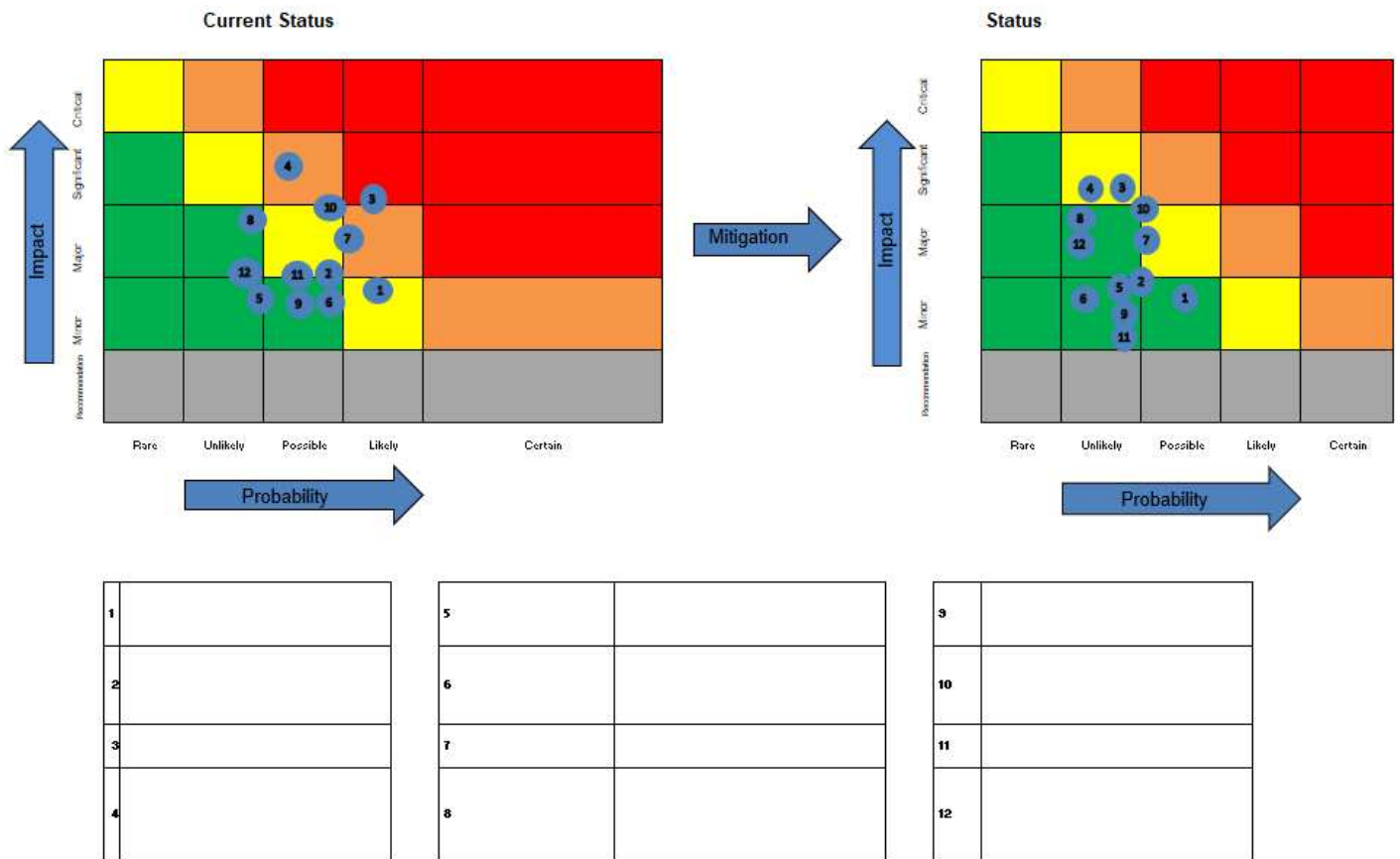


Figure 4 : Outils de définition du niveau d'un sujet (24).

1.4 Formation des équipes et préparation comportementale

La réussite d'une inspection FDA repose non seulement sur la solidité documentaire et technique, mais également sur la préparation humaine et comportementale des équipes. En effet, les inspecteurs évaluent non seulement la conformité des procédés et des enregistrements, mais aussi la culture qualité et la capacité des collaborateurs à démontrer la maîtrise de leurs responsabilités. La préparation des équipes constitue donc un pilier central du processus de préparation permanent aux inspections, visant à développer à la fois les compétences techniques et les réflexes comportementaux.

La formation commence par une sensibilisation générale de l'ensemble du personnel du site. Chaque collaborateur, qu'il soit directement impliqué dans la production ou dans une fonction support, doit comprendre le rôle et les enjeux d'une inspection FDA. Des modules de

formation propre à GSK expliquent la méthodologie d'inspection attendu par le groupe GSK, les attentes de l'autorité et les comportements à adopter : répondre de manière claire et concise, rester factuel, éviter les suppositions et, toujours s'appuyer sur la documentation. Cette sensibilisation contribue à instaurer une culture de transparence et de rigueur, indispensable pour gagner la confiance des inspecteurs.

Ensuite, une formation ciblée des responsables de sujets et des acteurs critiques est mise en place. Ces sessions sont plus approfondies et incluent des mises en situation. Les collaborateurs apprennent à présenter leur domaine de responsabilité, à justifier les choix techniques et organisationnels. Des entraînements pratiques, tels que des mises en scènes et des simulations d'inspections, sont organisés pour reproduire les conditions réelles d'une inspection, permettant aux équipes de se familiariser avec la pression et le rythme des questions-réponses.

Un volet spécifique est consacré à la préparation comportementale. Il s'agit d'apprendre à gérer le stress, à maintenir une posture professionnelle et à communiquer efficacement. Les équipes sont formées à adopter un langage corporel adapté (contact visuel, écoute active), à rester calme face à des questions complexes et à demander une reformulation si nécessaire. Cette dimension est essentielle, car un manque d'assurance ou une réponse imprécise peut être perçu par un inspecteur comme un signe de non-maîtrise du processus.

Enfin, la formation inclut un suivi continu : des refresh trainings réguliers, des rappels lors de briefings d'équipe, et des évaluations de performance pendant les simulations. Ce maintien en condition opérationnelle garantit un état de préparation permanent, en cohérence avec la philosophie FDA selon laquelle la conformité ne doit pas être un événement ponctuel mais une pratique quotidienne.

En combinant renforcement des compétences techniques et entraînement comportemental, cette approche assure que chaque collaborateur, quel que soit son rôle, est capable de démontrer une maîtrise professionnelle face à l'inspecteur. Elle illustre également l'engagement du site envers une culture qualité proactive et pérenne.

1.5 Maîtrise documentaire et Intégrité des données (ALCOA+)

La documentation et l'intégrité des données constituent l'un des points les plus sensibles lors des inspections FDA, car elles représentent la preuve tangible de la qualité des produits et du respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP). Toute information fournie aux inspecteurs doit être exacte, complète, traçable et immédiatement disponible. C'est pourquoi la maîtrise documentaire et la gestion de l'intégrité des données reposent sur une organisation robuste et des standards universels, dont le principe ALCOA+ (Attributable, Lisible, Contemporaneous, Original, Accurate, + Complete, Consistent, Enduring, Available).

La préparation commence par la mise en place d'un système documentaire hiérarchisé et contrôlé, où chaque document (procédure, enregistrement, rapport, logbook) est créé, révisé, approuvé et archivé selon un processus formalisé. Les documents doivent être facilement accessibles et présentés sans délai lors d'une inspection. Cela implique un contrôle strict des versions, l'interdiction des duplicatas non maîtrisés, et l'utilisation d'outils électroniques validés. L'accent est mis sur la cohérence entre les documents de référence comme les SOPs et les enregistrements de terrain (dossier de lot, déviations, CAPA), afin d'éviter toute incohérence qui pourrait soulever un doute de l'inspecteur.

L'intégrité des données est ensuite assurée par le respect strict des critères ALCOA+. Chaque donnée doit être attribuable à l'opérateur ou au système qui l'a générée (signature électronique, identifiant unique), lisible et compréhensible tout au long de sa conservation, enregistrée au moment exact où l'activité est réalisée, originale (pas de transcription manuelle non justifiée), et exacte, reflétant fidèlement la réalité observée. Les compléments (+) d'ALCOA exigent en plus que les données soient complètes, cohérentes dans le temps, pérennes (protégées de toute altération ou perte) et disponibles immédiatement en cas de vérification.

Dans un environnement fortement digitalisé comme celui de la production aseptique, la conformité implique des mesures spécifiques telles que la validation des systèmes informatisés, la gestion stricte des droits d'accès, la traçabilité des audits trails et la revue périodique de ces derniers. La FDA insiste particulièrement sur la transparence : toute tentative de modification ou de suppression d'une donnée est considérée comme une non-conformité critique. Ainsi, un plan de préparation à l'inspection inclut systématiquement la

vérification des systèmes électroniques et des enregistrements papier, afin de garantir l'absence de failles documentaires.

Enfin, la maîtrise documentaire et l'intégrité des données reposent également sur la formation continue du personnel. Chaque collaborateur doit comprendre l'importance de son rôle dans la création et la conservation des données, et être capable de démontrer aux inspecteurs qu'il applique correctement les standards ALCOA+. Cette approche proactive traduit une véritable culture de l'intégrité des données, perçue par la FDA comme un pilier de la qualité pharmaceutique et un indicateur de maturité organisationnelle.

1.6 Système de surveillance continue et pilotage de la conformité réglementaire

Un état de préparation permanent à une inspection FDA repose sur la mise en place d'un système de surveillance continue permettant de détecter, d'évaluer et de corriger rapidement toute déviation par rapport aux exigences réglementaires. L'objectif est de garantir que le site est toujours préparé aux inspections, c'est-à-dire capable de démontrer à tout moment la maîtrise de ses processus et la conformité de ses pratiques.

La surveillance continue s'appuie sur plusieurs outils interdépendants. Tout d'abord, la mise en œuvre de revues qualité périodique permet d'évaluer la performance des systèmes qualité et d'identifier les tendances à risque. Ces analyses couvrent notamment les déviations, CAPA, Change Controls, résultats d'audits internes, réclamations clients et OOS/OOT.

L'objectif est d'anticiper les points qui pourraient susciter des interrogations lors d'une inspection et de mettre en place des actions correctives avant qu'ils ne deviennent critiques.

En parallèle, un système de monitoring en temps réel est instauré pour assurer un suivi rapproché des indicateurs clés de compliance. Ceux-ci peuvent inclure le taux de déviations ouvertes, le délai de clôture des CAPA, le nombre de change control en cours ou encore les résultats de contrôles environnementaux. Ces indicateurs sont régulièrement présentés en comité qualité, ce qui permet un pilotage proactif de la conformité et favorise la responsabilisation de l'ensemble des équipes.

Le pilotage de la compliance s'inscrit également dans une démarche de culture qualité partagée. Chaque collaborateur doit comprendre que la surveillance continue n'est pas un exercice ponctuel lié à la proximité d'une inspection, mais bien un réflexe intégré dans le quotidien opérationnel. Cela implique la mise en place de formations régulières, de campagnes de sensibilisation et de communications internes pour renforcer l'adhésion aux principes GMP et FDA.

Enfin, pour garantir la robustesse de ce dispositif, il est essentiel de pratiquer des audits internes réguliers et ciblés. Ces audits reproduisent les conditions d'une inspection FDA et permettent de tester à la fois la solidité des processus et la réactivité des équipes. Les résultats de ces auto-évaluations alimentent le cycle d'amélioration continue, en contribuant à renforcer les procédures, combler les écarts et démontrer une gouvernance qualité solide.

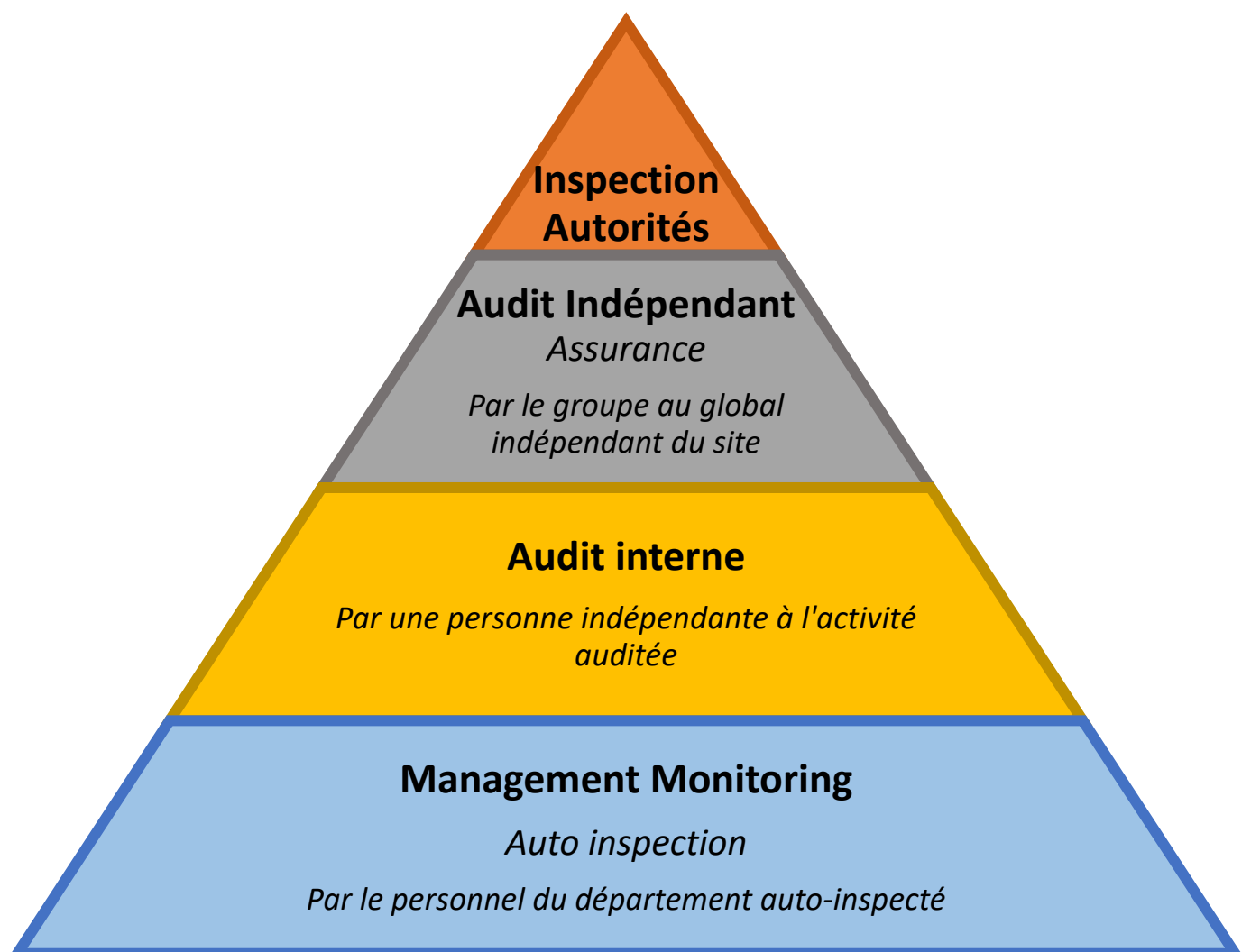


Figure 5 : Schématisation des niveaux d'inspection (25).

La pyramide des niveaux d'audit présentée ci-dessus, illustre la hiérarchie et la complémentarité des différents mécanismes de vérification de conformité réglementaire dans l'industrie pharmaceutique. Chaque niveau a une fonction spécifique, contribuant à la robustesse du système qualité global et à la conformité réglementaire.

1.6.1 Management Monitoring – Auto-Inspection

À la base de la pyramide se trouve l'auto-inspection, réalisée directement par le personnel du département concerné. Ce niveau constitue le premier rempart de la qualité. L'objectif est de permettre une auto-évaluation régulière des pratiques, de détecter rapidement les écarts potentiels et de mettre en place des actions correctives locales. Il favorise la responsabilisation des équipes et l'intégration de la qualité dans les activités quotidiennes.

1.6.2 Audits internes

Le second niveau correspond aux audits internes, pratiqués par une personne indépendante de l'activité auditée, généralement issue d'un autre service ou secteur du site. Ce type d'audit assure une vision plus objective, avec une analyse approfondie de la conformité aux procédures internes et aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP). L'indépendance des auditeurs garantit une évaluation impartiale, permettant d'identifier les lacunes et de renforcer les processus avant tout contrôle externe.

1.6.3 Audits indépendants

Le troisième niveau correspond aux audits indépendants, effectués soit par le groupe (corporate audit), soit par une entité externe indépendante du site. Leur rôle est d'assurer une vérification globale et transversale de la conformité et de l'efficacité du système qualité. Ces audits apportent une garantie supplémentaire et servent souvent de préparation à une inspection officielle. Ils mettent en lumière les écarts systémiques, les risques stratégiques et les opportunités d'amélioration continue.

1.6.4 Inspection des autorités

Au sommet de la pyramide se trouvent les inspections réglementaires menées par les autorités de santé (FDA, EMA, ANSM, etc.). Elles représentent le niveau le plus exigeant, car elles conditionnent directement l'autorisation de production et de mise sur le marché des produits pharmaceutiques. Ces inspections évaluent la conformité stricte aux exigences

réglementaires nationales et internationales. Les écarts constatés peuvent avoir des conséquences majeures, allant de l'émission d'avertissements jusqu'à la suspension d'autorisations de fabrication ou d'exportation.

Ainsi, un système de surveillance continue et un pilotage actif de la compliance offrent au site non seulement la possibilité d'être prêt pour une inspection à tout moment, mais aussi de renforcer sa crédibilité et sa confiance auprès de la FDA, en montrant que la conformité n'est pas subie mais véritablement intégrée dans le management global de la qualité.

2. Inspection Management : stratégie de gestion active de l'inspection

La gestion active d'une inspection FDA repose sur une organisation structurée et une anticipation rigoureuse. L'objectif est de démontrer, en temps réel, la conformité du site et la robustesse du système qualité tout en maintenant une communication claire et maîtrisée avec les inspecteurs. Elle implique la définition de rôles précis, la mise en place de procédures de coordination efficaces et, l'utilisation d'outils adaptés pour répondre rapidement et de manière fiable aux demandes. Plus qu'un simple exercice de conformité, l'inspection management reflète la maturité de l'organisation, sa culture qualité et sa capacité à instaurer un climat de transparence et de confiance avec l'autorité réglementaire.

2.1 Gouvernance de l'inspection : rôles et responsabilités

La gouvernance d'une inspection FDA repose sur une organisation rigoureuse définie à l'avance et partagée avec l'ensemble des parties prenantes. Elle vise à établir une structure claire permettant d'assurer la fluidité des échanges, la maîtrise des réponses et la cohérence des messages délivrés aux inspecteurs. Chaque inspection est considérée comme un exercice collectif qui nécessite l'implication coordonnée de la direction, de l'assurance qualité, des équipes opérationnelles et du support technique.

La direction du site occupe une place centrale, elle incarne l'engagement de l'entreprise envers la qualité, la sécurité et la conformité réglementaire. Son rôle n'est pas de répondre directement aux questions techniques, mais de démontrer que la culture qualité est portée au plus haut niveau hiérarchique et intégrée dans la stratégie globale de l'entreprise. Sa

présence lors des moments clés de l'inspection (réunion d'ouverture et de clôture notamment) est essentielle pour instaurer une relation de transparence et de confiance avec les autorités.

L'assurance qualité (AQ) est le pilier de la gouvernance. Elle assure la coordination globale de l'inspection, depuis la préparation documentaire jusqu'à la supervision des réponses apportées en temps réel. L'équipe AQ est responsable de la mise à disposition des documents, de la vérification de leur conformité avant présentation, et du suivi des observations. Elle joue également un rôle de facilitateur entre les inspecteurs et les experts techniques, garantissant que les échanges restent factuels, précis et alignés sur les standards GMP.

Les experts techniques (production, validation, contrôle qualité, ingénierie, supply chain, informatique, etc.) apportent leur connaissance approfondie des procédés, des équipements et des systèmes. Ils sont mobilisés pour répondre aux questions pointues ou pour présenter certaines étapes critiques du processus (par exemple : stérilisation, lyophilisation, gestion de l'intégrité des données). Ces experts sont préparés en amont pour adopter une posture professionnelle : répondre de manière claire, concise, sans interprétation ni extrapolation.

Le coordinateur d'inspection est un rôle stratégique. Véritable chef d'orchestre, il assure la liaison entre la front-room (où se trouvent les inspecteurs) et la back-room (où se prépare et se vérifie la documentation avant transmission). Il centralise toutes les demandes des inspecteurs, les consignes, et coordonne la préparation rapide et fiable des réponses. Ce rôle demande des compétences organisationnelles fortes, une capacité de gestion du stress et une parfaite connaissance du site et de ses processus.

En soutien, on retrouve également des coachs qui garantissent que le ton, la terminologie et le niveau de détail des réponses sont cohérents et conformes aux standards de l'entreprise. Leur objectif est d'éviter toute divergence ou interprétation contradictoire susceptible d'éveiller des préoccupations chez l'inspecteur.

Enfin, la gouvernance inclut un dispositif de délégation et de redondance. Chaque rôle clé (coordinateur, expert technique, AQ reviewer) doit avoir un remplaçant formé et identifié afin d'assurer la continuité de l'inspection, même en cas d'absence imprévue. Cette organisation hiérarchisée et redondante garantit que l'inspection peut être menée de manière fluide, sans

interruption ni retard, tout en donnant une image de maîtrise et de professionnalisme aux autorités.

En résumé, la gouvernance de l'inspection repose sur un équilibre entre leadership, expertise technique et maîtrise documentaire. Elle n'est pas seulement une organisation ponctuelle activée au moment de l'arrivée des inspecteurs, mais un système pérenne qui reflète la maturité et la robustesse du système qualité de l'entreprise.

2.2 Préparation organisationnelle et planification

La préparation organisationnelle et la planification d'une inspection FDA constituent un levier central pour garantir une réponse efficace et coordonnée face aux exigences de l'autorité réglementaire. Cette phase repose sur une gouvernance claire, pilotée par la direction qualité, en lien étroit avec les départements de production, maintenance, validation, logistique et affaires réglementaires. L'objectif est d'assurer une vision globale et intégrée du site, afin que chaque secteur puisse démontrer sa maîtrise des processus et son alignement avec les standards GMP.

La planification commence par la mise en place d'un calendrier détaillé qui couvre l'ensemble des activités de préparation : révision documentaire, formation des équipes, vérification des installations et équipements, organisation des archives et mise à jour des enregistrements. Cette organisation doit être pensée de manière progressive, en priorisant les domaines à haut risque identifiés lors des analyses préalables (déviations critiques, observations antérieures, points sensibles liés aux vaccins lyophilisés). Des points réguliers sont programmés entre la direction du site et les responsables de secteurs afin d'assurer un suivi continu de l'avancement et d'anticiper les éventuelles difficultés.

Sur le plan opérationnel, l'organisation doit également prévoir des aspects logistiques essentiels. Il s'agit notamment de préparer les espaces qui accueilleront les inspecteurs (salles de réunion, zones de présentation des documents, circuits de visite), de s'assurer de la disponibilité immédiate des dossiers de lot, rapports de validation, enregistrements de contrôles qualité, et de sécuriser l'accès aux données critiques. Les flux de communication internes doivent être définis en amont afin de permettre une transmission rapide et fiable des informations, tout en garantissant la confidentialité et l'intégrité des données.

En résumé, la préparation organisationnelle et la planification ne consistent pas seulement à « se préparer à une inspection », mais à instaurer un état de préparation permanent où chaque département connaît son rôle et peut démontrer la conformité de ses activités. Ce niveau d'anticipation et de coordination constitue un gage de crédibilité auprès de la FDA et renforce la résilience du site face aux enjeux d'une inspection.

2.3 Préparation opérationnelle

La préparation opérationnelle correspond à la mise en condition concrète du site et des équipes en vue de l'inspection. Contrairement à la préparation organisationnelle, qui structure la gouvernance et la planification, cette phase s'attache à la vérification et à la maîtrise des activités quotidiennes des installations qui seront directement évaluées par les inspecteurs. Elle vise à garantir que chaque processus critique est conforme aux GMP et peut être démontré sans faiblesse ni incertitude.

La première étape est une vérification de cohérence des données : correspondance entre données brutes et rapports finaux, absence de ratures ou de lacunes, conformité au principe ALCOA+. Les systèmes informatisés (LIMS, MES, SCADA) font également l'objet d'une vérification pour s'assurer que les logs, audit trails et accès utilisateurs sont conformes et audités régulièrement.

Sur le plan terrain, la préparation opérationnelle inclut une inspection physique des zones de production et technique. Les locaux doivent être en parfait état de propreté et de maintenance, les équipements calibrés, qualifiés et correctement identifiés. Les consommables et matières premières doivent être stockés de manière conforme, avec une traçabilité claire et une séparation stricte des statuts. Dans les environnements aseptiques, un soin particulier est apporté à la gestion des flux de personnel et de matériaux, aux enregistrements environnementaux (particules, microbiologie, pression différentielle, température, humidité) et à la documentation relative aux interventions en zones classées.

La préparation opérationnelle implique aussi un volet humain. Les opérateurs, techniciens, superviseurs et responsables qualité doivent être prêts à interagir avec les inspecteurs. Cela nécessite une formation ciblée au comportement en inspection : répondre de manière claire, concise et factuelle, sans extrapoler ni spéculer ; présenter spontanément les documents

demandés ; reconnaître une incertitude et s'engager à fournir l'information rapidement. Des sessions de questions-réponses sont organisées afin d'habituer les collaborateurs à répondre à des situations variées, parfois déstabilisantes, simulant au plus près l'expérience d'une inspection FDA.

Enfin, la préparation opérationnelle comprend la mise en place de contrôles croisés internes. Des équipes indépendantes (par exemple assurance qualité corporate ou auditeurs internes) réalisent des revues inopinées des zones et documents pour identifier les écarts restants avant l'arrivée des inspecteurs. Ce mécanisme renforce la robustesse du système et permet de corriger les points faibles dans un cadre interne sécurisé.

2.4 Gestion en temps réel

La gestion en temps réel d'une inspection FDA constitue un exercice de coordination complexe où chaque interaction, chaque document et chaque réponse doivent être maîtrisés. Elle repose sur une organisation durable bien structurée, associant une front-room (lieu d'échanges directs avec les inspecteurs) et une back-room (salle de support logistique et documentaire). Ce dispositif vise à fluidifier la communication, à éviter les imprécisions et à démontrer une maîtrise totale du système qualité.

2.4.1 Front-room : Salle d'échange avec l'inspecteur

La Front-room est l'espace dans lequel se déroulent les échanges formels avec l'inspecteur. Elle est généralement composée d'un représentant qualité, d'un responsable réglementaire et, selon les besoins, d'experts techniques capables de répondre directement aux questions. Les règles de communication sont strictes : les réponses doivent être factuelles, concises et limitées au champ de la question posée, sans extrapolation inutile. Le responsable de la front-room agit également comme modérateur, garantissant que les échanges restent clairs et professionnels.

2.4.2 La back-room : salle de logistique

En parallèle, la back-room constitue le cœur logistique de l'inspection. C'est dans cet espace que sont collectés, vérifiés et préparés les documents demandés. Chaque requête est immédiatement consignée dans un outil central permettant de tracer toutes les demandes des inspecteurs : documents sollicités, personnes interrogées, réponses fournies, délais de

traitement. Ce registre permet non seulement d'assurer un suivi en temps réel, mais aussi de conserver un historique en cas de contestation ou de préparation d'une réponse post-inspection.

2.4.3 Gestion des requêtes

Les requêtes lors de l'inspection, qu'elles soient orales ou écrites, sont traitées selon une méthodologie stricte. Dès qu'une question est posée, elle est enregistrée et transférée à la back-room, où une équipe support prépare une réponse documentée et validée avant sa présentation en front-room.

Cette double validation réduit le risque d'erreur, d'incohérence ou de communication incomplète. Les documents présentés doivent être exacts, paginés et marqués « copie contrôlée » pour garantir leur traçabilité.

2.4.4 Coordination durant l'inspection

Un autre aspect essentiel de la gestion en temps réel est la coordination entre les équipes. Des points réguliers sont organisés au cours de la journée entre la front-room et la back-room afin d'anticiper les demandes potentielles et d'aligner les messages clés. Cette synchronisation permet de limiter les délais de réponse et de montrer à l'inspecteur que le site dispose d'un système qualité robuste, réactif et parfaitement organisé.

Enfin, la gestion en temps réel ne se limite pas aux aspects techniques. Elle inclut également une gestion comportementale : maintien d'une attitude calme et professionnelle, transparence dans les réponses, absence de défensive excessive. L'objectif est de renforcer la crédibilité du site et d'instaurer une relation de confiance avec l'inspecteur.

En résumé, le dispositif front-room/back-room, associé à une gestion rigoureuse des RFI, constitue le pilier de la stratégie de gestion en temps réel. Il permet non seulement de répondre efficacement aux attentes de la FDA, mais aussi de démontrer un haut niveau de préparation et de professionnalisme, renforçant ainsi la position de l'entreprise face aux autorités.

2.5 Simulation d'inspections (mock inspection)

Les simulations d'inspections, souvent désignées sous le terme de mock inspections, représentent une étape stratégique dans la préparation active à une inspection FDA. Elles permettent de recréer, dans des conditions réelles et exigeantes, le déroulement d'une inspection officielle. L'objectif n'est pas uniquement de tester la réactivité des équipes et la solidité du système qualité, mais aussi de renforcer la confiance, d'identifier les zones de vulnérabilité et de corriger en amont les écarts susceptibles d'être relevés par les inspecteurs.

Une simulation efficace repose d'abord sur la désignation d'auditeurs internes ou externes jouant le rôle d'inspecteurs FDA. Dans certains cas, il est fait appel à des consultants ayant une expérience directe avec l'agence, capables de reproduire les attentes et la rigueur des autorités américaines. Ces auditeurs appliquent une méthodologie proche de celle des inspections réelles : demande de documents au hasard, visites inopinées des zones de production, examen approfondi des systèmes critiques (dossiers de lot, qualification des équipements, CAPA, l'intégrité des données).

Sur le plan méthodologique, la simulation couvre généralement plusieurs dimensions. D'abord, l'examen documentaire : l'auditeur teste la rapidité d'accès aux SOPs, dossiers de lot, rapports de validation ou données de contrôle qualité. La disponibilité immédiate et la cohérence des documents sont des points clés, car tout retard ou incohérence peut être perçu par la FDA comme un manque de maîtrise.

Ensuite, la visite terrain : les inspecteurs simulés observent l'état des locaux, des équipements, les pratiques opératoires, mais aussi le comportement des employés dans leur environnement. Enfin, l'entraînement aux interactions : les responsables et opérateurs sont interrogés sur leur rôle, leurs procédures et leur compréhension des exigences GMP. L'objectif est de renforcer leur capacité à répondre de manière claire, concise et factuelle.

Ces simulations permettent aussi de tester le système organisationnel d'accompagnement de l'inspection : fonctionnement de la front-room et de la back-room, fluidité des échanges d'informations, coordination entre assurance qualité, production et affaires réglementaires. L'évaluation de cette dynamique collective est cruciale, car une inspection FDA est autant un test de conformité qu'un test de maturité organisationnelle.

À l'issue de la simulation, un rapport détaillé d'écarts et de recommandations est établi. Il recense les forces observées, mais surtout les points faibles : retards de présentation documentaire, incohérences dans les données, manque de préparation des opérateurs, écarts dans la tenue des zones de production. Ce rapport sert de base à un plan d'action correctif et préventif (CAPA) spécifique au processus de préparations aux inspections, avec des délais courts et une priorisation stricte des actions.

Au-delà de la simple préparation technique, les mock inspections ont une forte valeur culturelle. Elles contribuent à instaurer une culture d'inspection permanente, en habituant les équipes à être constamment prêtes et, plus particulièrement dans les semaines précédant une inspection. Elles permettent aussi de diminuer le stress lié à la présence d'inspecteurs FDA, en familiarisant les collaborateurs avec les codes, la posture et le niveau d'exigence attendu.

En somme, les simulations d'inspections sont bien plus qu'un exercice préparatoire : elles constituent un outil de management de la qualité et de gestion du risque, garantissant que le site est en mesure de démontrer sa conformité et son excellence opérationnelle en toutes circonstances.

2.6 Clôture, suivi post-inspection et réponse FDA

La clôture et le suivi post-inspection représentent une phase tout aussi stratégique que la préparation initiale et la gestion en temps réel. Elles conditionnent directement la perception finale de la FDA vis-à-vis du site et influencent les suites réglementaires éventuelles. Une gestion rigoureuse et méthodique de cette étape permet non seulement de répondre efficacement aux observations, mais aussi de renforcer la crédibilité de l'entreprise en démontrant sa réactivité et sa culture de conformité.

La réunion de clôture (Close-Out Meeting) constitue le point d'orgue de l'inspection. L'inspecteur présente ses observations, parfois à travers la remise d'un Form FDA 483, document listant les écarts constatés par rapport aux exigences réglementaires.

Il est fondamental que les représentants du site adoptent une posture d'écoute attentive et non défensive. Les échanges doivent se limiter à clarifier les points soulevés sans contester

frontalement les constats. Cette attitude respectueuse et constructive est un facteur clé pour établir une relation de confiance et éviter que de simples écarts soient perçus comme des signes de non-conformité systémique.

Dès la fin de l'inspection, une analyse approfondie des observations est réalisée. Elle implique une revue croisée entre les équipes qualité, réglementaires et opérationnelles afin de comprendre l'origine de chaque écart, d'évaluer son niveau de criticité et d'identifier les actions correctives et préventives (CAPA) nécessaires. Cette analyse doit être exhaustive et documentée, car toute réponse à la FDA doit reposer sur des preuves tangibles et vérifiables.

La réponse officielle à la FDA constitue une étape critique. Elle doit être transmise dans un délai généralement de 15 jour ouvrable après réception du Form FDA 483. Cette réponse doit démontrer la compréhension des constats, présenter un plan d'action détaillé avec des échéances claires, et surtout fournir des preuves immédiates de la mise en œuvre ou du lancement de certaines mesures correctives. Une réponse trop générale ou non documentée est perçue comme un manque de sérieux et peut aboutir à l'émission d'une Warning Letter. À l'inverse, une réponse précise, structurée et factuelle montre que le site maîtrise ses processus et adopte une démarche d'amélioration continue.

Le suivi post-inspection ne s'arrête pas à l'envoi de la réponse. Il implique un pilotage régulier de l'avancement des CAPA, avec des jalons clairement définis et une documentation systématique des progrès réalisés. Dans certains cas, la FDA peut exiger des mises à jour régulières ou même revenir sur site pour une inspection de suivi (Follow-Up Inspection) afin de vérifier l'efficacité des mesures mises en place.

Enfin, la clôture et le suivi post-inspection doivent être intégrés dans une logique plus large de culture qualité. Chaque observation, même mineure, constitue une opportunité d'apprentissage et d'amélioration pour l'ensemble de l'organisation. Les enseignements tirés de l'inspection doivent être partagés au niveau du site, mais aussi à l'échelle du groupe, afin de renforcer la robustesse globale du système qualité et d'anticiper les attentes lors de futures inspections.

En somme, la phase de clôture et de suivi post-inspection n'est pas une simple formalité administrative : elle représente un test décisif de la maturité qualité du site. La qualité de la

réponse et l'efficacité de la mise en œuvre des actions correctives conditionnent directement la réputation de l'entreprise auprès de la FDA et sa capacité à maintenir ses autorisations de mise sur le marché.

Conclusion

Ce travail a permis d'explorer en profondeur la démarche de préparation à une inspection FDA dans un environnement pharmaceutique hautement réglementé. À travers l'étude du site de GSK Saint-Amand-les-Eaux, spécialisé dans la production aseptique de vaccins lyophilisés, il a été démontré que la conformité aux exigences FDA repose autant sur la rigueur technique que sur la maturité organisationnelle et la culture qualité.

L'analyse du cadre normatif (21 CFR, GMP/BPF, ALCOA+) a souligné l'importance d'une maîtrise documentaire et d'une intégrité des données irréprochable. La mise en œuvre d'un état de préparation permanent, soutenue par des audits internes, des simulations d'inspections et un pilotage rigoureux des processus, s'avère être un levier essentiel pour anticiper les attentes de l'autorité et démontrer la robustesse du système qualité.

Le retour d'expérience a mis en évidence des bénéfices concrets : meilleure coordination interservices, amélioration de la gestion documentaire, renforcement de la réactivité face aux inspections et montée en compétence des équipes. La préparation à une inspection FDA ne doit pas être perçue comme une contrainte, mais comme un catalyseur d'excellence opérationnelle et de fiabilité. Elle s'inscrit dans une vision stratégique de la qualité, garante de la sécurité des patients et de la pérennité industrielle.

Dans ce contexte réglementaire exigeant, le pharmacien exerçant en industrie occupe un rôle central et structurant. Par sa formation scientifique, réglementaire et qualité, il se positionne comme un acteur clé de la maîtrise des procédés, de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de la préparation aux inspections des autorités de santé, notamment de la FDA. Son intervention ne se limite pas à une fonction de contrôle, mais s'inscrit dans une démarche proactive de pilotage du système qualité, d'analyse des risques et d'amélioration continue. Le pharmacien industriel participe activement à la définition des stratégies de préparation à l'inspection, à la gouvernance qualité, à la formation des équipes et à la promotion d'une culture de conformité et d'intégrité des données. Dans un environnement de production aseptique de vaccins lyophilisés, où la criticité des procédés et l'impact patient sont majeurs, il agit comme garant de la qualité, de la sécurité et de la fiabilité des produits mis à disposition des marchés internationaux.

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1 : Exemple d'opérations réalisables en fonction de la classification de la zone à atmosphère contrôlé (11).

Tableau 2 : Maximum de particules autorisé selon la classe (12).

Tableau 3 : Limites de contamination microbiologique selon la classe (13).

Figure 1 : Le site GSK de Saint-Amand-les-Eaux (19).

Figure 2 : Process flow de la production de vaccin sur le site de GSK Saint-Amand-les-Eaux (20).

Figure 3 : Integrated Control Framework (23).

Figure 4 : Outils de définition du niveau d'un sujet (24).

Figure 5 : Schématisation des niveaux d'inspection (25).

Bibliographie

- (1) U.S Food & Drug Administration. New Drug Application(NDA), [Internet], 2022, [Cité en Juillet 2025] - Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>.
- (2) U.S Food & Drug Administration. Biologics License Applications (BLA), [Internet], 2022, [Cité en Juillet 2025] - Disponible sur: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biologics-license-applications-bla-process>.
- (3) Theobold, M. Types d'inspections du fabricant de médicaments de la FDA, [Internet] [Cité en Décembre 2025] - Disponible sur: <https://www.registrarcorp.com/fr/blog/drugs-fr/drug-regulations-fr/fda-drug-manufacturer-inspections//inspection-classifications>.
- (4) Donald, D. Nouvelle approche de l'inspection des médicaments, [Internet], 2019, [Cité en Juin 2025] - Disponible sur: <https://www.registrarcorp.com/fr/blog/drugs-fr/drug-regulations-fr/fda-drug-manufacturer-inspections//inspection-classification>
- 5) Part 210—current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general. [Internet], 2024, [Cité en Octobre 2025] - Disponible sur : Code federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapterI/subchapter-C/part-210>.
- (6) Part 211—current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. [Internet], 2024, [Cité en Octobre 2025] - Disponible sur :Code of Federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>.
- (7) Part 600—biological products: general. [Internet], 2024, [Cité en Octobre 2025] - Disponible sur : Code of Federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-600>.
- (8) Part 680—additional standards for miscellaneous products. [Internet], 2024, [Cité en Octobre 2025] - Disponible sur: Code of Federal Regulations: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-680>.
- (9) ALCOA [Internet], 2024, [Cité en décembre 2025] - Disponible sur :<https://www.a3p.org/alcoa-accuracy/>.
- (10) The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. [Internet], 2023, [Cité en Aout 2025] - Disponible sur: gmp-compliance.org: <https://www.gmp-compliance.org/>.
- (11) Bonnes Pratiques de Fabrication Annexe 1 Partie 8.10. Exemple d'opérations réalisables en fonction de la classification de la zone à atmosphère contrôlé. [Internet] ,2023, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/08/20230608-annexe-1-fabrication-medicaments-steriles-consultation.pdf>.

- (12) Bonnes Pratiques de Fabrication Annexe 1 Partie 9.15. Maximum de particule autorisé selon la classe. [Internet] ,2023, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/08/20230608-annexe-1-fabrication-medicaments-steriles-consultation.pdf>.
- (13) Bonnes Pratiques de Fabrication Annexe 1 Partie 9.30. Limites de contamination microbiologique selon la classe. [Internet] ,2023, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/06/08/20230608-annexe-1-fabrication-medicaments-steriles-consultation.pdf>.
- (14) ISO 14644-1. Partie 1 Classification de la propreté de l'air en fonction de la concentration en particule. [Internet], 2015, [Cité en Octobre 2025] - Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:fr>.
- (15) Yossi,S. Mettre l'accent sur stratégie de contamination croisée en lyophilisation, Parental Drug Association Journal of Pharmaceutical Science and Technology. [Internet], 2023, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur: <https://journal.pda.org/content/73>.
- (16) Denk, R. Comprendre l'impact de l'annexe 1 sur la conception des isolateurs [Internet], 2023, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur: <https://sallespropres.fr/marche-3/21882/les-consequences-de-la-nouvelle-annexe-1-sur-la-conception-des-isolateurs-pour-les-operations-aseptiques>.
- (17) Pharmacopée européenne Edition 11. Partie 2.6.1. Test biologique , stérilité, Pharmacopée européenne. [Internet], 2022, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur : <https://www.edqm.eu/documents/52006/468071/Index>.
- (18) Pharmacopée européenne Edition 11. Partie 2.2.32 1 : Détermination de la teneur en Eau. [Internet], 2022, [Cité en Novembre 2025] - Disponible sur: <https://www.edqm.eu/documents/52006/468071/Index>.
- (19) Le site GSK de Saint-Amand-les-Eaux, septembre 2025, Document interne GSK.
- (20) Process flow de la production de vaccin sur le site de GSK Saint-Amand-les-Eaux, septembre 2023 Document interne GSK.
- (21) Jeunot, O. Processus qualité iso 9001[Internet], 2022, [Cité en Juin 2025] - Disponible sur: <https://blog.outscale.com/processus-qualite-exemples-iso-9001>.
- (22) EMA. ICH Guideline Q10 Partie 1 Pharmaceutical Quality System [Internet], 2008, [Cité en Juillet 2025] - Disponible sur: ICH Q10: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- (23) Integrated Control Framework, Procédure interne GSK.
- (24) Outils de définition du niveau d'un sujet, Procédure interne GSK.
- (25) Schématisation des niveaux d'inspection, Procédure interne GSK.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : BOTTICCHIO
Prénom : Thomas

Titre de la thèse : Mise en application d'un processus qualité de préparation à une inspection pharmaceutique au sein d'un secteur de production aseptique : exemple d'une préparation à une inspection FDA pour un vaccin lyophilisé stérile.

Mots-clés : Annexe 01 – Inspection FDA – GMP/BPF – Intégrité des données – Vaccins lyophilisés – Préparation inspection – GSK – Production aseptique – Qualité pharmaceutique – Processus

Résumé :

Cette thèse traite de la préparation à une inspection de la FDA dans un secteur de production aseptique de vaccins lyophilisés, en prenant comme exemple le site de GSK Vaccines à Saint-Amand-les-Eaux. Il détaille les exigences réglementaires, notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP) et le principe ALCOA+ pour l'intégrité des données. Le processus de préparation inclut la gestion des risques, la formation des équipes, la maîtrise documentaire, les audits internes et les simulations d'inspection. La thèse met en avant l'importance d'une culture de la qualité et d'une conformité permanente pour garantir la sécurité des patients et la pérennité industrielle.

Membres du jury :

Président : Florence Siepmann, Professeur des Universités à l'UFR3S département de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur de thèse : Mounira Hamoudi, Maître de Conférences des Universités à l'UFR3S département de Pharmacie de l'Université de Lille

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