

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

**Soutenue publiquement le 12  
janvier 2026**

**Par Mme ZIMBRIL  
Jeanne-Olive**

---

**L'Aseptic Process Simulation (APS) et son rôle dans la maîtrise des risques microbiologiques.  
Application au procédé Blow-Fill-Seal (BFS) dans un contexte réglementaire en évolution.**



---

**Membres du jury :**

**Président :** Dr. Marie-Bénédicte Romond, Professeure des Université en bactériologie-virologie et Dr. en Pharmacie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr. Youness Karrout, Maitre de Conférences et Dr. en Pharmacie, Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

& Dr. Géméchis Bobo, Dr. en Pharmacie et Responsable Assurance Qualité Stérilité chez Unither Pharmaceuticals, à Amiens.

 	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	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN



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

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



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

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	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

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



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
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

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

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	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
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



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

### Maîtres 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
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

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


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
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

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

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



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

### Professeurs Associés

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

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

#### 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	

#### 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	

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


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

#### 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

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

### 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

Je tiens tout d'abord à adresser mes sincères remerciements à Madame Marie-Bénédicte Romond, Pharmacien et Professeure des Universités, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Sa disponibilité, sa réactivité et sa bienveillance (notamment dans un contexte de contraintes de temps importantes), ont permis le bon déroulement de cette soutenance, et je lui en suis très reconnaissante.

Mes remerciements s'adressent également au Dr. Youness Karrout, pour avoir accepté de co-diriger cette thèse d'exercice. Présent dès les premières étapes de réflexion autour de ce projet, il a su m'orienter avec justesse et constance. Ses conseils précieux, sa disponibilité et la pertinence de ses orientations ont constitué un soutien indispensable tout au long de ce travail.

Je souhaite aussi remercier la Faculté de Pharmacie de Lille, que j'ai intégrée en septembre 2022 après un transfert depuis la Faculté de Pharmacie d'Amiens. Mon arrivée dans cette université a marqué un tournant décisif dans mon parcours académique et professionnel. C'est à Lille que mon orientation vers l'industrie pharmaceutique s'est pleinement affirmée et que mon intérêt pour la pharmacie, discipline que j'ai choisie très tôt, s'est encore renforcé. Grâce à la qualité de l'encadrement pédagogique, j'ai pu reprendre confiance en moi, révéler mon potentiel et me projeter sereinement dans mon futur métier de pharmacien. Les opportunités offertes par cette faculté ont été déterminantes dans la construction de mon parcours, et je resterai profondément reconnaissante envers l'équipe pédagogique pour m'avoir permis d'y achever mes études dans des conditions aussi enrichissantes.

Cette thèse n'aurait pu être menée à bien sans l'accompagnement de mon directeur de thèse, le Dr. Géméchis Bobo, Responsable Assurance de Stérilité chez Unither Pharmaceuticals. Spécialiste du domaine abordé, il a accepté de diriger ce travail avec un engagement constant et une grande générosité. Rencontré lors de mon année d'alternance en Assurance Qualité, il s'est montré dès le départ accessible, bienveillant et toujours disposé à partager son expertise. Exigeant et encourageant à la fois, il a su me motiver tout en comprenant les contraintes liées à la gestion simultanée des études, de l'alternance puis de l'activité professionnelle. Je le remercie sincèrement pour sa confiance, son soutien et la qualité de ses conseils.

Je souhaite également exprimer ma gratitude au Dr. Vinciane Solère ainsi qu'à Mme Élise Foulon, pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer mon alternance au sein de leur service chez Unither Pharmaceuticals. Leur confiance, leur encadrement et leur bienveillance ont été déterminants dans mon parcours. Grâce à elles, j'ai pu évoluer dans le domaine précis que je souhaitais, celui de l'industrie pharmaceutique du stérile, et construire progressivement mon projet professionnel.

Au sein de cette même entreprise, Monsieur Laurent Coffinier, Pharmacien et directeur Qualité, a également occupé une place importante dans mon parcours. Sa bienveillance, sa disponibilité et ses conseils avisés ont été pour moi une véritable source d'inspiration et ont renforcé mon intérêt pour l'Assurance Qualité pharmaceutique. Je lui suis reconnaissante pour la confiance accordée.

Plus largement, je souhaite remercier l'ensemble des personnes que je côtoie chez Unither Pharmaceuticals depuis plus d'un an, et qui contribuent, chacune à leur manière, à mon évolution professionnelle. Je remercie tout particulièrement Monsieur Johann Cauvez, pharmacien et directeur du site, pour sa disponibilité, ses conseils et son regard toujours constructif, y compris dans le cadre de la rédaction de cette thèse.

Enfin, mes pensées vont à ma famille, pour son soutien constant, sa patience et ses encouragements tout au long de mon parcours. Plus généralement, je remercie toutes les personnes qui m'entourent et me soutiennent au quotidien, à qui je pense en écrivant ces mots.

Je suis aujourd'hui heureuse et soulagée d'aboutir à cette étape importante de mon parcours. Ce chemin, long et parfois difficile, m'a profondément fait grandir et m'a appris la persévérance, même dans les moments de doute. Je me réjouis désormais d'ouvrir un nouveau chapitre de ma vie, en laissant derrière moi la vie étudiante et en abordant avec enthousiasme la suite de mon parcours professionnel et personnel.

# Table des matières

<b>1. Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1 Contexte et enjeux de la stérilité en production pharmaceutique .....</b>	<b>21</b>
<b>1.2 Présentation de la technologie Blow-Fill-Seal .....</b>	<b>22</b>
<b>1.3 Introduction à l'Aseptic Process Simulation.....</b>	<b>25</b>
<b>1.4 Cadre réglementaire.....</b>	<b>26</b>
<b>2. Contexte réglementaire et exigences de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Présentation de l'annexe 1 des BPF .....</b>	<b>27</b>
2.1.1 Historique et objectifs de la révision.....	28
2.1.2 Points clés de la nouvelle version .....	30
2.1.2.1 Stratégie de contrôle de la contamination.....	30
2.1.2.2 Gestion des risques qualité : Quality Risk Management.....	32
2.1.2.3 Technologies et processus innovants .....	33
2.1.2.4 Test d'intégrité des filtres .....	36
2.1.2.5 Exigences accrues sur le personnel et les locaux .....	39
2.1.2.5.1 Évolution générale des exigences .....	39
2.1.2.5.2 Formation et qualification du personnel .....	39
2.1.2.5.3 Comportement et gestuelle dans les ZAC .....	40
2.1.2.5.4 Santé du personnel.....	40
2.1.2.5.5 Règles d'habillement .....	41
2.1.2.5.6 Conception des locaux et intégration avec le facteur humain.....	41
2.1.2.6 Aseptic Process Simulation (APS) : nouvelle appellation et exigences renforcées.....	42
<b>3. Le Blow-Fill-Seal : une technologie spécifique en production aseptique .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1 Principe de fonctionnement du BFS.....</b>	<b>43</b>
3.1.1 Historique et développement de la technologie.....	43
3.1.2 Description générale du procédé .....	45
3.1.2.1 Première étape : Le soufflage.....	46
3.1.2.2 Étape de remplissage .....	47
3.1.2.3 Étape de scellage .....	47
3.1.3 Variantes et innovations de la technologie BFS .....	54

3.1.3.1 Le procédé Blow-Fill-Insert-Seal (BFIS).....	54
3.1.3.2 La co-extrusion : vers des matériaux multicouches à propriétés barrières renforcées.....	55
3.1.3.3 Le Cool BFS : une adaptation pour les produits thermosensibles .....	56
3.1.3.4 Applications actuelles et perspectives .....	57
<b>3.2 Points critiques du procédé .....</b>	<b>58</b>
3.2.1 Zones critiques de la machine BFS.....	58
3.2.1.1 Le bloc de dosage.....	58
3.2.1.2 Machines alternatives : La zone de coupe de la paraison .....	60
3.2.1.3 Machines rotatives : La zone d'extrusion et de formation fermée .....	61
3.2.1.4 Système de ventilation et filtres à air .....	62
3.2.2 Points critiques de la ligne de remplissage aseptique associée.....	62
3.2.2.1 Description générale d'une ligne BFS aseptique .....	62
3.2.2.2 Le vrac stérile et la filtration stérilisante .....	66
3.2.2.3 Stérilisation des équipements .....	67
3.2.2.4 Classement des locaux et zones à atmosphère contrôlée.....	68
3.2.2.5 Cas particuliers : produits non filtrables .....	70
<b>3.3 Avantages et limites du procédé BFS en matière de stérilité.....</b>	<b>72</b>
3.3.1 Avantages .....	72
3.3.2 Limites et défis .....	74
<b>4. Aseptic Process Simulation (APS) et gestion des risques microbiologiques</b> .....	<b>76</b>
<b>4.1 Définition et objectifs de l'APS .....</b>	<b>76</b>
4.1.1 Le choix du milieu de culture.....	78
4.1.2 Simulation des procédés aseptiques comme outil de validation .....	81
4.1.2.1 Étapes de la validation d'un procédé aseptique.....	82
4.1.2.2 L'APS comme validation dynamique du procédé aseptique .....	84
4.1.2.3 Cas particulier du procédé Blow-Fill-Seal .....	86
<b>4.2 Mise en œuvre d'une APS dans un procédé BFS.....</b>	<b>88</b>
4.2.1 Méthodologie générale.....	88
4.2.2 Spécificités pour les lignes Blow-Fill-Seal (BFS).....	90
4.2.3 Moyens de surveillance et documentation .....	92
<b>4.3 Analyse des résultats et critères d'acceptabilité.....</b>	<b>93</b>
4.3.1 Lecture et interprétation des résultats .....	93

4.3.2 Critères d'acceptabilité réglementaires .....	94
4.3.3 Gestion d'un échec ou d'une contamination .....	95
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>97</b>
<b>6. Références bibliographiques .....</b>	<b>99</b>

## Liste des abréviations

- **A3P** : Association pour les Produits Propres et Parentéraux
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- **APS** : Aseptic Process Simulation
- **BFS** : Blow-Fill-Seal
- **BFSIOA** : Blow-Fill-Seal International Operators Association
- **BP** : BottlePack ®
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **CAPA** : Actions Correctives et Préventives
- **CCS** : Contamination Control Strategy
- **CIP** : Cleaning In Place
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GMP** : Good Manufacturing Practices
- **HEPA** : High Efficiency Particulate Air
- **HVAC** : Heating, Ventilation and Air Conditioning
- **ICH** : International Council for Harmonisation
- **LD.1** : Ligne Directrice n°1 des BPF
- **MFT** : Media Fill Test
- **NAS** : Niveau d'Assurance de Stérilité
- **PE** : Polyéthylène
- **PIC/S** : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
- **PP** : Polypropylène
- **PTC** : *Points To Consider for Pharmaceutical Blow-Fill-Seal Manufacturing Operations* – Association BFSIOA
- **PUPSIT** : Pre-Use Post-Sterilization Integrity Testing
- **QRM** : Quality Risk Management
- **RABS** : Restricted Access Barrier Systems
- **SIP** : Sterilization In Place
- **ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Liste des figures

- **Figure n°1** : Contenants BFS équipés de divers dispositifs fonctionnels
- **Figure n°2** : Exemple d'isolateur industriel Comecer®
- **Figure n°3** : Exemple de RABS (Système de Barrières à Accès Restreint) Telstar®
- **Figure n°4** : Évolution des exigences relatives aux tests d'intégrité des filtres stérilisants dans l'Annexe 1 des BPF
- **Figure n°5** : Schéma de principe illustrant le test de point de bulle sur un filtre stérilisant
- **Figure n°6** : Processus de fabrication BFS - ©Unither Pharmaceuticals
- **Figure n°7** : Gradients de pression et flux d'air entre les sas et la zone critique BFS
- **Figure n°8** : Schéma du principe de co-extrusion
- **Figure n°9** : Schéma de principe d'une machine BFS alternative et localisation du bloc de dosage
- **Figure n°10** : Schéma de principe d'une machine BFS rotative et localisation de la zone critique de remplissage
- **Figure n°11** : Schéma de principe de l'organisation d'une ligne de production BFS
- **Figure n°12** : Principaux défis du procédé Blow-Fill-Seal et leviers de maîtrise associés
- **Figure n°13** : Principaux milieux de cultures utilisés pour les APS
- **Figure n°14** : Schéma de principe du circuit du produit dans une ligne de fabrication BFS (avec double-filtration stérilisante), afin d'illustrer le flux des APS
- **Figure n°15** : Exemple de logigramme décisionnel d'une Aseptic Process Simulation (APS) pour la validation et la revalidation

## Liste des tableaux

- **Tableau n°1** : Tableau descriptif des principaux tests d'intégrité des filtres
- **Tableau n°2** : Tableau comparatif des principes des machines BFS alternatives et rotatives
- **Tableau n°3** : Comparaison du procédé de remplissage aseptique et du procédé BFS

# 1. Introduction

## 1.1 Contexte et enjeux de la stérilité en production pharmaceutique

Garantir la stérilité des produits de santé constitue un enjeu majeur de la production pharmaceutique industrielle, en particulier lorsqu'il s'agit de formes nécessitant une stérilité absolue. C'est notamment le cas des médicaments administrés par voie parentérale (injectables), qui contournent les barrières naturelles de défense de l'organisme, mais aussi de nombreuses préparations ophtalmiques, inhalées ou dispositifs médicaux implantables. Dans toutes ces situations, une contamination même minime, peut entraîner des conséquences cliniques graves, voire fatales.

Dans ce contexte, la fabrication des produits stériles repose sur un ensemble rigoureux de méthodes, de contrôles et de technologies visant à prévenir tous types de contaminations : microbiologiques, particulaires, chimiques et endotoxiques. Les spécifications relatives aux produits stériles, notamment en matière de stérilité, de charge particulaire et d'endotoxines, sont définies par les Pharmacopées et encadrées par des normes internationales, garantissant ainsi un haut niveau de qualité et de sécurité.

L'atteinte et le maintien de la stérilité ne relèvent pas uniquement d'un traitement terminal, mais d'un engagement constant dans l'ensemble du procédé de fabrication, depuis la conception des installations, jusqu'aux opérations de remplissage aseptique.

C'est dans ce cadre exigeant que la technologie Blow-Fill-Seal (BFS) s'est imposée comme une solution de choix, grâce à son haut degré d'automatisation et à la réduction significative des interventions humaines, qui représentent une source majeure de contamination dans les processus de productions pharmaceutiques industrielles.

L'évolution récente du cadre réglementaire, et en particulier la révision de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), entrée en vigueur au niveau européen en août 2023 et transposée officiellement en France par décision de l'ANSM en mai 2024, illustre la volonté croissante des autorités de renforcer la maîtrise des risques de contamination. Cette nouvelle version insiste davantage sur la mise en œuvre d'une stratégie cohérente et documentée de maîtrise de la contamination, à travers

l'introduction de la *Contamination Control Strategy* (CCS), concept désormais central et explicitement formulé dans le texte. Elle met également l'accent sur la validation rigoureuse des procédés, et plus globalement sur la qualification de l'ensemble des systèmes critiques (environnement, personnel, équipements, procédés) comme socle de l'assurance stérilité.

Les notions évoquées dans cette section posent les bases nécessaires à l'exploration des enjeux liés à l'assurance de la stérilité, que nous approfondirons dans les parties suivantes de cette thèse.

## **1.2 Présentation de la technologie Blow-Fill-Seal**

La technologie Blow-Fill-Seal est un procédé de fabrication aseptique automatisé permettant de "souffler", remplir et de sceller des contenants en une seule opération, au sein d'un système à environnement contrôlé : le contenant est formé par soufflage à partir d'un polymère thermoplastique extrudé à chaud, ce qui lui confère une architecture tridimensionnelle immédiatement apte à recevoir le produit.

Développé dans les années 1960 par la société allemande Rommelag®, pionnière du procédé, puis perfectionné par d'autres fabricants comme Weiler Engineering Inc.® aux États-Unis, le BFS a progressivement gagné en maturité technologique. Il s'impose aujourd'hui comme une référence en matière de remplissage aseptique, notamment dans le secteur exigeant de l'industrie pharmaceutique.

Par sa conception même, le procédé BFS permet une réduction drastique de l'exposition environnementale du produit : les contenants sont formés juste avant leur remplissage et leur scellage, le tout dans une enceinte stérile intégrée à la machine, et isolée de l'environnement extérieur. Cette configuration limite fortement les risques de contamination exogène, en particulier ceux liés à la présence humaine, qui constitue une des principales sources de contamination dans les environnements aseptiques.

Le choix du polymère est guidé par plusieurs critères, notamment la compatibilité avec le produit fini (stabilité physico-chimique, absence d'interactions contenant/contenu, la perméabilité à l'oxygène ou à l'humidité), la résistance

mécanique ou encore les exigences de recyclabilité. Le polypropylène est souvent privilégié pour les médicaments injectables sensibles à l'oxydation, mais aussi pour sa bonne résistance thermique, qui le rend compatible avec la stérilisation terminale et permet ainsi d'atteindre un niveau d'assurance de stérilité (NAS) plus élevé, tandis que le polyéthylène peut convenir pour des produits moins critiques, dont la stérilisation terminale n'est pas requise.

Contrairement aux procédés de remplissage aseptique traditionnels, le BFS élimine la nécessité de prétraitement des contenants (lavage, stérilisation et dépyrogénéation en amont), ce qui simplifie la chaîne de production et réduit le nombre d'étapes de manipulation manuelle. Cette automatisation intégrée constitue un levier fort pour atteindre des niveaux élevés de qualité microbiologique.

Dans le cas des formes pharmaceutiques injectables, cette spécificité implique néanmoins de démontrer que le contenant primaire formé par extrusion-soufflage ne constitue pas une source de contamination microbiologique ni endotoxinique. À cet effet, des essais de qualification ont été développés afin d'évaluer la capacité du procédé à assurer la stérilité et la maîtrise des endotoxines du polymère extrudé. Ces aspects seront approfondis dans la section 3.1.3.4 consacrée aux applications actuelles et aux perspectives du procédé BFS.

Le procédé BFS est particulièrement adapté à la fabrication de formes liquides stériles, telles que :

- Les solutions ophtalmiques en unidoses,
  - Les nébuliseurs pour l'administration de médicaments par voie inhalée,
  - Les médicaments injectables,
  - Ou encore certaines formulations biologiques liquides (ex. vaccins ou anticorps monoclonaux), bien que cette dernière application nécessite une validation spécifique liée à la sensibilité des biomolécules à la chaleur résiduelle du process.
- (1)

Il est également possible d'appliquer la technologie BFS à des formes semi-liquides telles que les gels ou crèmes stériles. Le procédé se distingue par sa grande

adaptabilité, tant en termes de volumes de remplissage : de quelques microlitres à plus d'un litre selon les modèles ; et également par sa flexibilité concernant la possibilité d'intégrer directement lors du moulage, au sein de l'unité de production, des dispositifs fonctionnels comme des canules, embouts doseurs ou connecteurs. Cette intégration en une seule étape illustre la souplesse du procédé et son potentiel d'innovation pour la conception de formes pharmaceutiques stériles personnalisées. (2,3)



*Figure n°1 : Contenants BFS équipés de divers dispositifs fonctionnels*

Grâce à sa conception en circuit fermé, à son haut niveau d'automatisation et à la réduction des interventions humaines, le procédé BFS présente des caractéristiques structurelles qui le rendent particulièrement adapté aux exigences réglementaires en matière de fabrication aseptique dans l'industrie pharmaceutique.

Toutefois, l'atteinte du niveau de maîtrise requis par les autorités sanitaires ne peut être présumée : elle repose sur la mise en œuvre de stratégies de qualifications et de validations rigoureuses. La capacité du procédé BFS à garantir la stérilité en production aseptique doit faire l'objet d'une démonstration répétée et documentée. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'Aseptic Process Simulation, outil central de qualification microbiologique et de validation de la maîtrise du procédé, qui sera analysé plus en détail dans la suite de ce travail.

### 1.3 Introduction à l'Aseptic Process Simulation

La fabrication de médicaments stériles nécessite un contrôle rigoureux du procédé aseptique, afin d'assurer à la fois la sécurité des patients et le respect des exigences réglementaires. L'APS, représente une étape essentielle pour vérifier que le procédé aseptique et son environnement garantissent la stérilité du produit final.

L'APS consiste en une simulation contrôlée du procédé de fabrication stérile, réalisée dans des conditions réelles de fabrication, en utilisant un milieu de culture microbiologique à la place du produit pharmaceutique actif. Cette simulation vise à démontrer que le processus et l'environnement contrôlé permettent d'obtenir un produit final exempt de contamination microbienne.

Dans la dernière révision de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, le terme traditionnel " Media Fill Test " (MFT) a été remplacé par " Aseptic Process Simulation ". Bien que ces deux termes désignent le même exercice, l'appellation APS met en avant une approche plus globale et systématique, intégrant non seulement la réalisation technique du test, mais aussi une évaluation structurée des conditions globales de production, des sources potentielles de contamination et des mesures de maîtrise associées. Ce changement illustre une évolution dans la vision et le niveau d'exigence attendus par les autorités réglementaires vis-à-vis des fabricants.

Les résultats de l'APS fournissent une preuve expérimentale de la capacité du procédé à prévenir efficacement la contamination. Depuis la révision de 2022, cette exigence est formalisée dans l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de l'Union européenne, ainsi que dans les lignes directrices du PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), qui reprennent les exigences introduites par la révision de l'annexe 1.

Dans ce contexte d'innovation technologique, l'APS s'impose comme un levier central pour garantir la conformité des procédés aseptiques aux exigences réglementaires, tout en assurant un haut niveau de sécurité microbiologique. (4)

## 1.4 Cadre réglementaire

La fabrication de médicaments stériles, en particulier par des procédés aseptiques comme le BFS, est strictement encadrée par une réglementation pharmaceutique rigoureuse. Cette réglementation vise à garantir un haut niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité des produits mis sur le marché, notamment en maîtrisant les risques microbiologiques inhérents aux procédés de fabrication.

Au sein de l'Union européenne, les exigences applicables à la fabrication de médicaments stériles sont définies dans les *Good Manufacturing Practices* (GMP), ou Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en version française, et plus particulièrement dans leur Annexe 1, qui est dédiée à la fabrication des médicaments stériles. Ce texte constitue une référence essentielle pour les industriels du médicament et sert de base réglementaire lors des inspections des autorités sanitaires.

L'annexe 1 a connu une révision majeure publiée en août 2022 et entrée en vigueur progressivement, avec une application complète prévue à l'origine pour août 2024.

Cette nouvelle version actualise et renforce plusieurs principes, en particulier l'approche fondée sur la gestion des risques. Elle introduit également la notion de Contamination Control Strategy (CCS), stratégie documentée permettant d'assurer un contrôle continu de la biocontamination tout au long du cycle de vie du produit. Enfin, elle consacre un développement important au rôle des APS, aussi appelés Media Fill Tests, en renforçant les exigences relatives à ce procédé.

Ainsi, dans un environnement réglementaire de plus en plus exigeant et face à la complexité croissante des procédés aseptiques, les industriels doivent s'appuyer sur des outils robustes pour démontrer la stérilité de leur fabrication. L'Aseptic Process Simulation s'impose à cet égard comme un levier central de validation microbiologique, permettant d'évaluer la maîtrise effective du procédé dans des conditions représentatives.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous attacherons à analyser le rôle stratégique de l'APS dans l'assurance qualité des procédés aseptiques modernes, en prenant pour exemple la technologie Blow-Fill-Seal, dont les spécificités illustrent particulièrement bien les enjeux actuels du secteur pharmaceutique.

Comment la révision de l'Annexe 1 a renforcé la maîtrise de l'asepsie dans les procédés Blow-Fill-Seal, et quel est le rôle central de l'APS dans ce contexte ?

Cette problématique guidera notre réflexion tout au long du travail, en articulant les dimensions techniques, réglementaires et industrielles du sujet.

## **2. Contexte réglementaire et exigences de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication**

### **2.1 Présentation de l'annexe 1 des BPF**

L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, nommée " Fabrication des médicaments stériles ", constitue le socle réglementaire spécifique encadrant la fabrication des médicaments stériles. Ce texte a pour objectif de garantir que les produits stériles soient fabriqués dans des conditions maîtrisées afin de minimiser tout risque de contamination microbienne, particulaire ou pyrogénique.

Ce document est d'application obligatoire pour les établissements fabriquant des médicaments stériles dans l'Union européenne, ainsi que pour les sites situés en dehors de l'Union Européenne qui exportent vers cet espace économique. Il est également harmonisé avec les exigences internationales à travers son alignement avec les guides du *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) et les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). (5)

L'annexe 1 aborde en détail l'ensemble des éléments critiques associés à la fabrication stérile, notamment :

- Les principes de conception des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) ;
- La gestion du personnel ;
- Les systèmes de surveillance environnementale ;
- Le nettoyage, la désinfection et la dépyrogénéation ;
- Les équipements et systèmes critiques tels que les isolateurs, RABS (*Restricted Access Barrier Systems*) et technologies automatisées comme le BFS ;

- Les essais de simulation de procédés aseptiques (Aseptic Process Simulation).
- Les services industriels critiques (les “utilités”) tels que les systèmes HVAC (*Heating, Ventilation and Air Conditioning*), les réseaux de vapeur, d'eau purifiée ou pour préparations injectables, ainsi que les gaz comprimés.

Depuis la révision de 2022, l'annexe 1 renforce l'approche par le *Quality Risk Management* (QRM) de l'ICH Q9 et rend obligatoire l'élaboration d'une stratégie de maîtrise de la contamination, qui doit documenter de manière cohérente et systématique toutes les mesures mises en œuvre pour prévenir la contamination tout au long du cycle de vie du produit.

### 2.1.1 Historique et objectifs de la révision

L'annexe 1 des GMP, dédiée à la fabrication des médicaments stériles, a été publiée pour la première fois en 1989. Elle constituait alors un texte de référence spécifique, définissant les attentes minimales en matière de conception, d'organisation et de contrôle des environnements de production aseptique. Une mise à jour significative est intervenue en 2008, dans un contexte de renforcement des exigences environnementales et de montée en puissance des dispositifs à barrière (isolateurs et RABS) avec pour objectif d'adapter le cadre réglementaire à l'évolution des pratiques industrielles.

Cette version de 2008 est restée en vigueur pendant plus de dix ans, période marquée par une transformation profonde de l'écosystème pharmaceutique : automatisation croissante des lignes de production, développement des biothérapies et médicaments de thérapies innovantes, essor des technologies à usage unique, et recours élargi aux systèmes de remplissage automatisé comme le Blow-Fill-Seal.

En parallèle, plusieurs référentiels internationaux ont été publiés, posant les bases d'une nouvelle vision de l'assurance qualité pharmaceutique : ICH Q8 sur le développement pharmaceutique, ICH Q9 sur la gestion des risques qualité (*Quality Risk Management*), et ICH Q10 sur le système de management de la qualité pharmaceutique (*Pharmaceutical Quality System* : SMQ). Ces textes ont favorisé une approche intégrée fondée sur la connaissance scientifique, la maîtrise des risques et l'amélioration continue.

Face à ces évolutions, la version précédente de l'annexe 1 est apparue obsolète, incitant les autorités à entreprendre une révision complète. Une première version de l'annexe révisée a été soumise à consultation publique en décembre 2017, suivie d'une version enrichie en février 2020. La version finale a été publiée le 25 août 2022, à l'issue d'un travail de concertation mené par l'EMA (*European Medicines Agency*), la Commission européenne, le PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*), avec la contribution active de représentants du secteur industriel, incluant notamment des membres de l'EFPIA (Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques), de l'ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*) et de l'ECA Foundation (*European Compliance Academy*).

*Cette révision a été pilotée par un groupe de travail conjoint EMA/PIC/S, coordonné par Andrew Hopkins (inspecteur à la MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) et Abdelaali Sarakha (inspecteur à l'ANSM), dont les interventions publiques ont largement contribué à clarifier les orientations et les objectifs de la nouvelle version. (5,6)*

Ce nouveau texte est entré en vigueur le 25 août 2023, à l'exception du paragraphe 8.123, relatif à l'obligation de surveillance en continu des particules viables, dont l'application a été différée au 25 août 2024 afin de permettre aux établissements de moderniser leurs installations et systèmes de monitoring en temps réel.

La révision de l'annexe 1 répond à plusieurs objectifs structurants :

- Renforcer l'approche systémique de gestion des risques qualité, avec un accent sur la traçabilité, l'évaluation fondée sur les données, et l'analyse critique des processus ;
- Intégrer les technologies modernes de fabrication, telles que les systèmes automatisés (BFS, isolateurs, RABS) ;
- Clarifier les exigences liées aux Aseptic Process Simulations ;
- Introduire une stratégie de contrôle de la contamination (CCS – *Contamination Control Strategy*) comme axe central de la maîtrise aseptique ;
- Harmoniser les exigences réglementaires avec les standards internationaux du PIC/S et de l'OMS ;

- Moderniser les attentes en matière de stérilisation et de contrôle, tout en introduisant les bases réglementaires des méthodes de surveillance microbienne rapides et automatisées (*Rapid Microbiological Methods*). (7)

Cette révision poursuit un objectif d'harmonisation internationale des pratiques. Elle prend en compte l'adoption croissante de nouvelles technologies de fabrication, précise les exigences liées aux méthodes de stérilisation, et encourage l'intégration de méthodes analytiques rapides pour renforcer l'efficacité du contrôle qualité.

## 2.1.2 Points clés de la nouvelle version

### 2.1.2.1 Stratégie de contrôle de la contamination

La révision 2022 de l'annexe 1 des BPF a introduit la *Contamination Control Strategy*, ou Stratégie de Contrôle de la Contamination en français, comme un élément structurant et désormais incontournable dans la fabrication des produits stériles. Cette approche vise à garantir la qualité et la stérilité du produit final en maîtrisant les risques de contamination microbologique, particulière et par endotoxines. Elle repose sur une compréhension approfondie du procédé et de son environnement, permettant de mettre en place un ensemble cohérent de mesures de prévention et de contrôle adaptées aux risques identifiés.

Comme le précise le paragraphe 2.5 de l'annexe 1 des BPF, la CCS doit être conçue comme un dispositif global et intégré, couvrant toutes les étapes de la fabrication, depuis la conception des installations et des équipements jusqu'aux opérations de nettoyage, de désinfection, de surveillance environnementale et de validation des procédés.

La mise en œuvre de cette stratégie s'inscrit dans le cadre du *Quality Risk Management*, conformément aux lignes directrices internationales (ICH Q8, Q9 et Q10). Elle implique une évaluation systématique et continue des risques, afin de garantir que les mesures de maîtrise restent pertinentes et efficaces au fil du temps. L'élaboration d'une CCS doit faire l'objet d'une formalisation rigoureuse dans un document spécifique, intégré au système de management de la qualité pharmaceutique, validé par la direction, et régulièrement mis à jour pour refléter les évolutions du procédé, des équipements ou des exigences réglementaires. Ce

document constitue une référence essentielle lors des inspections, puisqu'il permet aux autorités de vérifier que la maîtrise de la contamination est démontrée et non simplement supposée.

Cette exigence constitue une évolution majeure par rapport à l'annexe 1 de 2008, qui ne prévoyait pas l'élaboration d'une stratégie de contrôle de la contamination. Néanmoins, le concept de CCS n'est pas entièrement nouveau : comme le soulignait Andrew Hopkins lors du 30ème Congrès International A3P (Association pour les Produits Propres et Parentéraux) à Biarritz, en novembre 2018, le chapitre 5 : "Production" des BPF abordait déjà, de manière implicite, de nombreux éléments constitutifs de la CCS, en particulier pour la prévention des contaminations chimiques et microbiologiques. Le chapitre 5 traite ainsi de la protection des produits à chaque étape de la production (BPF, chap. 5, §5.10), de la conception des locaux et équipements et des flux de personnel et matériaux pour limiter les contaminations croisées de la maîtrise des matières premières et des composants critiques ainsi que de la validation des procédés (BPF, chap. 5.). Cette révision 2022 permet de regrouper ces exigences dispersées en une stratégie systémique et formalisée, centrée sur la prévention des contaminations microbiologiques, particulières et par endotoxines. (6)

La version 2022 marque ainsi le passage d'une approche essentiellement prescriptive, reposant sur des règles fragmentées, à une approche proactive et systémique, où les fabricants sont responsables de démontrer la robustesse de leur stratégie de maîtrise des contaminations. Dans cette logique, la CCS se présente comme la colonne vertébrale de la nouvelle annexe 1, conditionnant la mise en œuvre et la cohérence de l'ensemble des autres exigences.

Les éléments constitutifs d'une CCS sont détaillés dans l'annexe 1 révisée :

- **Conception des locaux et des zones à atmosphère contrôlée** : définir les zones critiques et organiser les flux de personnel et de matériaux pour minimiser les risques de contamination.
- **Qualification et formation du personnel** : assurer que le personnel dispose des compétences nécessaires conformément aux bonnes pratiques pour limiter les risques de contamination.

- **Nettoyage et désinfection** : mettre en place des procédures validées et adaptées, incluant la rotation des désinfectants et l'utilisation appropriée des biocides.
- **Maintenance et qualification des équipements et utilités** : garantir le bon état de fonctionnement des équipements et des systèmes associés, avec des programmes de maintenance et de requalification réguliers.
- **Contrôle des matières premières et des composants** : vérifier la qualité des matières premières, contenants et systèmes à usage unique, ainsi que des prestataires critiques.
- **Gestion des activités externalisées** : s'assurer de la disponibilité et de la transmission des informations essentielles avec les sous-traitants, notamment pour les opérations critiques.
- **Surveillance environnementale** : disposer d'un programme de suivi microbiologique et particulaire adapté au niveau de criticité des zones.
- **Gestion des déviations et actions correctives et préventives (CAPA)** : définir des procédures permettant d'identifier, analyser et corriger efficacement toute dérive par rapport aux exigences établies.

La mise en œuvre de la CCS repose donc sur une compréhension globale des risques et sur l'application du *Quality Risk Management* à l'ensemble du procédé aseptique. Cette approche permet non seulement de déterminer la pertinence et la fréquence des contrôles, mais également de garantir que les mesures de maîtrise sont proportionnées au niveau de risque identifié. (8)

#### 2.1.2.2 Gestion des risques qualité : *Quality Risk Management*

La dernière révision de l'annexe 1 insiste sur l'application systématique du QRM à tous les aspects du procédé aseptique. Selon la ligne directrice ICH Q9, le QRM est un processus structuré d'évaluation, de contrôle, de communication et de révision des risques liés à la qualité du produit tout au long de son cycle de vie. Ce processus repose sur deux principes fondamentaux : une évaluation des risques fondée sur des

données scientifiques et une proportionnalité de l'effort de maîtrise par rapport au niveau de risque considéré. (9)

Dans le contexte de la fabrication aseptique, le QRM permet de définir la fréquence, l'étendue et les critères d'acceptation des contrôles, en prenant en compte les risques microbiologiques spécifiques à chaque procédé. Cette approche est également intégrée dans la ligne directrice ICH Q10, qui présente le QRM comme un élément structurant du système de qualité pharmaceutique, favorisant une surveillance continue de la performance des procédés et de la qualité des produits. (9)

Comme l'a rappelé Andrew Hopkins lors du 30ème Congrès International A3P (2018), le QRM peut se résumer en trois principes directeurs : concevoir les procédés et les installations de manière à éviter la contamination, mettre en place un système de surveillance capable de détecter toute dérive, et réviser en continu ses pratiques en fonction des retours d'expérience et des avancées technologiques.

Enfin, Hopkins souligne que le QRM ne se limite pas à l'analyse documentaire, mais doit impliquer une connaissance approfondie du procédé jusque dans l'atelier et un dialogue anticipé avec les autorités de santé lorsqu'un industriel envisage des procédés innovants. Cette collaboration vise à assurer une compréhension commune des risques et à éviter les blocages réglementaires lors des inspections ou des dépôts de dossiers. (6)

En somme, le QRM constitue le socle méthodologique de l'annexe 1 révisée, en guidant les industriels vers une approche scientifique, proportionnée et dynamique de la maîtrise des risques. Il prépare également le terrain pour l'adoption de technologies et processus innovants, qui nécessitent une évaluation rigoureuse de leurs bénéfices et de leurs risques potentiels.

### *2.1.2.3 Technologies et processus innovants*

La révision 2022 de l'annexe 1 met en avant un certain nombre de technologies et de procédés, traduisant un renforcement des exigences réglementaires face aux risques de contamination et au besoin d'améliorer la maîtrise aseptique. Parmi ces innovations figurent les technologies barrière telles que les isolateurs et les RABS,

l'automatisation pour limiter les interventions humaines, les systèmes fermés ainsi que l'utilisation d'équipements modernes, incluant notamment les technologies à usage unique (qui sont des technologies où les composants en contact avec le produit sont utilisés une seule fois, puis éliminés. Leur fonction est de remplacer des équipements réutilisables, tels que des tuyaux permettant des transferts, ou des réservoirs, dans les procédés de fabrication de produits stériles). (10)

Quelques points clés que la révision introduit ou renforce :

- **Technologies barrière** : Dans ses sections 4 et 8, l'annexe 1 révisée souligne l'importance des technologies barrière, en particulier les isolateurs et les *Restricted Access Barrier Systems* (RABS), pour limiter les contaminations microbiennes liées aux interventions humaines dans les zones critiques. Leur utilisation doit être envisagée dans le cadre de la CCS. La révision de 2022 précise et renforce les exigences relatives à leur conception et à leur intégration dans les locaux, notamment en matière de classification des zones, de séparation produit/environnement, de validation des procédés de décontamination et de stérilisation, ainsi que du maintien de l'intégrité et du contrôle des transferts de matériel.
- **Systèmes fermés, automatisation et robotisation** : Afin de limiter les interventions humaines dans les zones critiques et de réduire les risques microbiologiques, la révision 2022 encourage l'adoption de procédés automatisés ou partiellement automatisés. Cela inclut, par exemple, la manipulation des composants via des ports de transfert validés et des systèmes robotisés. Ces technologies permettent de mieux maîtriser les écarts, d'optimiser la reproductibilité des opérations, de réduire les erreurs humaines et de renforcer l'assurance de stérilité, en cohérence avec la Contamination Control Strategy et les principes du Quality Risk Management. (10)
- **Technologies à usage unique (Single-Use Systems, SUS)** : L'annexe 1 mentionne maintenant de manière plus explicite les systèmes à usage unique, comme option dans certaines parties du procédé, ce qui peut offrir des avantages quant à la réduction du nettoyage, des contaminations croisées et de la maintenance notamment. (9)

- **BFS et procédés spécifiques** : Le Blow-Fill-Seal est désormais explicitement mentionné dans la révision de 2022, avec des précisions sur les différents types de BFS, les exigences relatives à la qualité de l'air au point de remplissage, et la surveillance environnementale ciblée autour de ce point critique. Ce sujet sera abordé de manière plus détaillée dans la suite de cette thèse.
- **Autres innovations** : Le texte révisé met davantage en avant l'adoption de méthodes alternatives ou rapides, considérées comme un moyen d'accélérer la détection des contaminations microbiologiques et de réduire les risques pour le produit, ainsi que le déploiement de systèmes de surveillance en continu, conçus pour renforcer la protection du produit contre les contaminations d'origine humaine, matérielle ou environnementale.

Ces évolutions mettent en évidence que les technologies innovantes ne sont plus simplement optionnelles, mais qu'elles jouent un rôle central dans la maîtrise des risques dans les procédés aseptiques. Leur adoption conditionne souvent la conformité à la CCS et, dans les cas de projets neufs ou de modifications majeures, elles peuvent devenir une exigence implicite. Dans la section suivante, nous examinerons de manière plus détaillée comment les tests d'intégrité des filtres sont affectés par ces innovations et par les nouvelles prestations réglementaires.



*Figure n°2 : Exemple d'isolateur industriel Comecer®*



Figure n°3 : Exemple de RABS (Système de Barrières à Accès Restreint) Telstar®

#### 2.1.2.4 Test d'intégrité des filtres

Dans la version antérieure des Bonnes Pratiques de Fabrication, les exigences relatives à l'intégrité des filtres stérilisants étaient réparties entre le chapitre 9 "Production" (§ 9.69) et la Ligne Directrice n°1 (LD.1) relative à la fabrication des médicaments stériles. Ces textes imposaient la réalisation d'un test d'intégrité avant et après utilisation du filtre, sans toutefois préciser le moment exact du premier test.

Le paragraphe 113 de la LD.1 stipulait ainsi que "l'intégrité des filtres stérilisés doit être contrôlée avant usage et confirmée immédiatement après usage par une méthode appropriée telle que les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien en pression". (11)

La révision de 2022 marque une évolution majeure en introduisant le test d'intégrité des filtres avant utilisation, après stérilisation, également appelé PUPSIT (*Pre-Use Post-Sterilization Integrity Testing* ou test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation). Ce test, désormais explicitement requis aux sections 8.87 à 8.96 de la nouvelle annexe 1, doit être réalisé après la stérilisation du filtre et avant son utilisation afin de vérifier l'absence de détérioration ou de perte d'intégrité du système de filtration.

Le texte stipule :

« *L'intégrité du système de filtration stérilisant doit être vérifiée par des tests avant utilisation (test d'intégrité post-stérilisation et avant utilisation, ou PUPSIT) afin de vérifier l'absence de détérioration et de perte d'intégrité causées par la préparation du filtre avant utilisation.* » (Annexe 1, § 8.87) (11)

L'objectif du test d'intégrité devient plus préventif : il vise à détecter tout défaut avant la filtration, y compris les dommages éventuels liés au processus de stérilisation, et pas seulement à confirmer la performance après, contribuant ainsi à minimiser le risque de contamination du produit.

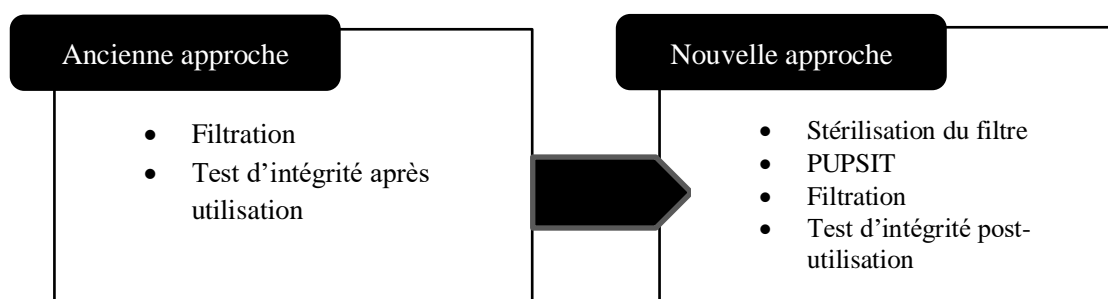
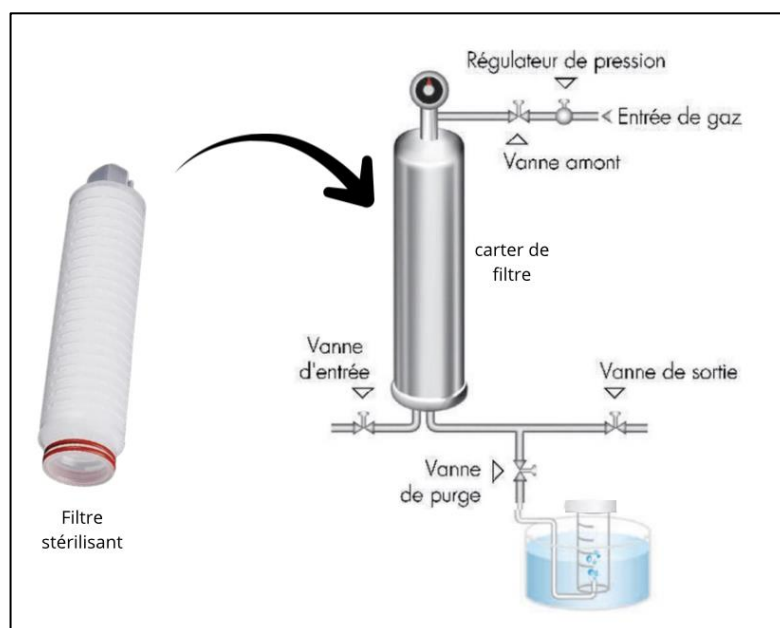


Figure n°4 : Évolution des exigences relatives aux tests d'intégrité des filtres stérilisants dans l'Annexe 1 des BPF

La révision de l'annexe 1 précise également que les tests d'intégrité doivent être validés, et que leurs résultats doivent refléter la capacité de rétention bactérienne du filtre. Ces tests sont réalisés à l'aide de méthodes telles que les tests de point de bulle, de diffusion, de maintien en pression, ou d'intrusion d'eau. La révision de l'annexe 1 clarifie et élargit donc les méthodes acceptables, en incluant notamment le test d'intrusion d'eau, et introduit explicitement l'exigence que les résultats soient validés et représentatifs de la capacité de rétention bactérienne du filtre.

Test d'intrusion d'eau	Test du point de bulle	Test de diffusion
<p><b>Objectif :</b></p> <p>Contrôler l'intégrité d'un filtre hydrophobe, tels que les filtres à air.</p>	<p><b>Objectif :</b></p> <p>Confirmer que la taille maximale des pores du filtre est conforme aux spécifications et compatible avec la rétention des micro-organismes.</p>	<p><b>Objectif :</b></p> <p>Vérifier l'intégrité d'un filtre (à liquides ou à air) en détectant la présence éventuelle de fissures / casse, ou de pores anormalement larges pouvant compromettre sa capacité de rétention.</p>
<p><b>Principe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De l'eau est mise en contact avec le filtre tandis qu'une pression est progressivement appliquée.</li> <li>- La pression à laquelle l'eau commence à pénétrer dans les pores du filtre est mesurée.</li> <li>- Une valeur conforme aux spécifications indique que la taille des pores est maîtrisée et que le filtre est intègre.</li> </ul>	<p><b>Principe :</b></p> <p>Le filtre est entièrement humidifié, puis une pression de gaz est appliquée progressivement. La pression à laquelle un flux continu de bulles apparaît correspond au point de bulle. Une pression conforme à la valeur attendue atteste de l'intégrité du filtre.</p>	<p><b>Principe :</b></p> <p>Le filtre, préalablement humidifié, est soumis à une pression de gaz inférieure à la pression du point de bulle. Le gaz diffuse lentement à travers les pores remplis de liquide. Le débit de diffusion mesuré est comparé à une valeur limite validée : un débit trop élevé indique une perte d'intégrité du filtre.</p>

*Tableau n°1 : Tableau descriptif des principaux tests d'intégrité des filtres*



*Figure n°5 : Schéma de principe illustrant le test de point de bulle sur un filtre stérilisant*

Lorsque la mise en œuvre d'un PUPSIT n'est pas possible, par exemple lors de la filtration de très petits volumes de solution, ou encore lorsque la réalisation du test présenterait un risque pour la stérilité du produit (notamment dans le cas de certaines lignes de remplissage aseptique) l'annexe 1 prévoit qu'une analyse de risque documentée soit réalisée, incluant la maîtrise du procédé de stérilisation du filtre, la connaissance de la chaîne d'approvisionnement et la mise en place de contrôles compensatoires appropriés, en vue d'adopter une autre approche pour atténuer tout risque relatif à l'intégrité des filtres.

Ainsi, la nouvelle annexe 1 ne se contente plus d'imposer des tests avant et après utilisation : elle précise désormais le moment critique du test pré-utilisation, renforce la validation des méthodes, et introduit une logique de maîtrise du risque autour du système de filtration. Cette évolution marque la reconnaissance réglementaire du PUPSIT comme exigence standard pour contribuer à garantir la stérilité des produits, tout en permettant des dérogations encadrées par une évaluation scientifique documentée.

### *2.1.2.5 Exigences accrues sur le personnel et les locaux*

#### 2.1.2.5.1 Évolution générale des exigences

Dans la version antérieure des BPF, les exigences relatives au personnel mettaient principalement l'accent sur la limitation du nombre d'opérateurs en zone à atmosphère contrôlée, la propreté individuelle et la conformité de l'habillement. Ces principes ont posé les bases de la prévention de la contamination, que la révision de 2022 a enrichies en y intégrant une dimension plus systémique et évolutive de la maîtrise du risque.

#### 2.1.2.5.2 Formation et qualification du personnel

Dans la LD.1, la formation du personnel faisait déjà l'objet d'exigences explicites : toutes les personnes intervenant en zones à atmosphère contrôlée, y compris celles chargées du nettoyage ou de la maintenance, devaient recevoir une formation

continue en Bonnes Pratiques de Fabrication, comportant des notions d'hygiène et de maîtrise de la contamination microbienne (LD.1 § 37).

Toutefois, aucune exigence formelle n'était émise quant à la validation de ces formations, à la traçabilité de la qualification des opérateurs ou à l'évaluation périodique de leurs compétences. Le texte mentionnait simplement la nécessité d'une supervision du personnel extérieur, sans détailler les modalités de suivi ni les critères d'aptitude (LD.1§ 37, 39).

La révision de 2022 marque à cet égard une évolution majeure : la formation devient désormais un élément du système qualité, intégré à la CCS. L'annexe 1 exige que les opérateurs disposent d'une compréhension démontrée des principes scientifiques sous-jacents à la stérilité et qu'ils soient régulièrement évalués pour confirmer leur aptitude à travailler en conditions aseptiques. La formation ne vise donc plus seulement à informer, mais à qualifier le personnel et à garantir la reproductibilité de ses bonnes pratiques.

#### 2.1.2.5.3 Comportement et gestuelle dans les ZAC

Une autre différence notable réside dans la prise en compte explicite du comportement des opérateurs. Ce paramètre, absent des textes précédents, est désormais reconnu comme un facteur de contamination à part entière. Le paragraphe 7 de la nouvelle annexe 1 stipule que "les opérateurs doivent minimiser les mouvements et les interventions, et adopter des gestes lents et contrôlés" dans les zones à atmosphère contrôlée, afin de réduire la dispersion de particules. Ce changement traduit une compréhension plus fine de la contribution du facteur humain au maintien de la stérilité, dépassant la simple propreté corporelle pour inclure la gestuelle, la posture et la discipline opérationnelle.

#### 2.1.2.5.4 Santé du personnel

Les exigences relatives à la santé du personnel ont également été renforcées. L'ancienne version recommandait déjà de signaler toute affection pouvant augmenter

le risque de contamination, mais la révision de 2022 introduit une approche plus structurée, prévoyant un suivi médical documenté et proportionné aux risques des opérations réalisées. Le rôle du responsable de la fabrication ou de la qualité est clairement engagé dans l'évaluation de ces risques, ce qui renforce la responsabilisation managériale.

#### 2.1.2.5.5 Règles d'habillement

Les règles d'habillement connaissent également une évolution notable. Dans la version antérieure des Bonnes Pratiques de Fabrication, les prescriptions étaient déjà clairement définies selon les classes de propreté (A, B, C et D), avec une description détaillée des vêtements requis pour chaque zone. Ces recommandations traduisaient déjà une conscience élevée du rôle de l'opérateur comme source potentielle de contamination, en prévoyant notamment le port de vêtements limitant le nombre de particules générées et la désinfection régulière des gants au cours des opérations aseptiques.

L'annexe 1 révisée approfondit ces exigences en les inscrivant dans une logique de validation et de performance continue. Elle précise que les vêtements, ainsi que les procédés associés (nettoyage, stérilisation, stockage et changement) doivent être qualifiés et validés (§ 7.14 et 7.15). Les opérateurs font désormais l'objet d'une évaluation régulière de leur mise en tenue et de leurs pratiques, incluant à la fois une observation visuelle et un contrôle microbiologique, dont les limites acceptables sont définies. Cette approche, fondée sur la maîtrise du risque, vise à garantir que les pratiques d'habillement et de manipulation contribuent activement au maintien de la stérilité du produit.

Cette évolution traduit une volonté de passer d'une conformité procédurale à une culture de maîtrise du risque et de performance humaine dans l'environnement aseptique.

#### 2.1.2.5.6 Conception des locaux et intégration avec le facteur humain

Dans les versions antérieures des Bonnes Pratiques de Fabrication, la conception

des locaux et les exigences liées au personnel étaient traitées comme deux dimensions distinctes : d'un côté, la structure des zones à atmosphère contrôlée visait à limiter les sources de contamination, notamment grâce à la présence de sas et à la définition de circuits d'entrée et de sortie ; de l'autre, la formation du personnel portait principalement sur l'hygiène et les gestes à adopter en zone propre. La révision de 2022 introduit une approche plus intégrée, en soulignant que la performance du personnel ne peut être dissociée de la conception de l'environnement dans lequel il évolue.

Ainsi, la nouvelle annexe établit un lien direct entre la stratégie de maîtrise de la contamination, la conception des locaux et les comportements humains. Les sas d'habillage, les zones de transfert et les circuits de déplacement doivent désormais être conçus de manière à faciliter l'application correcte des procédures par les opérateurs, tandis que la formation du personnel doit inclure une compréhension des flux, des risques associés et des logiques de séparation des zones.

Dans l'ensemble, l'évolution des exigences relatives au personnel et aux locaux reflète un changement de philosophie réglementaire. Là où l'ancienne version reposait principalement sur des règles de propreté et de discipline, la nouvelle annexe 1 adopte une approche scientifique et proactive, centrée sur la compétence, la qualification et la surveillance des opérateurs dans une perspective de maîtrise continue du risque.

#### *2.1.2.6 Aseptic Process Simulation (APS) : nouvelle appellation et exigences renforcées*

La révision de l'annexe 1 des BPF introduit un changement majeur dans la façon de désigner et de concevoir cet exercice : l'ancien *Media Fill Test (MFT)* est désormais appelé Aseptic Process Simulation (APS).

Cette nouvelle appellation ne se limite pas à un simple changement de vocabulaire ; elle traduit une approche élargie, qui considère l'APS non seulement comme un essai expérimental, mais comme une simulation globale du procédé aseptique intégrée dans la stratégie de contrôle de la contamination.

Les APS sont ainsi explicitement mentionnées comme des éléments essentiels pour démontrer la robustesse des procédés aseptiques. La nouvelle annexe 1 précise des exigences renforcées concernant leur planification, leur réalisation et leur fréquence, afin de refléter plus fidèlement les conditions réelles de production. Cette mise en avant témoigne de la volonté des autorités réglementaires d'harmoniser les pratiques et de renforcer la fiabilité de la validation des procédés aseptiques.

La description détaillée des méthodologies, des étapes de mise en œuvre et des critères d'acceptation propres aux APS sera développée dans le chapitre 4 de ce travail. (9,11)

### **3. Le Blow-Fill-Seal : une technologie spécifique en production aseptique**

#### **3.1 Principe de fonctionnement du BFS**

##### **3.1.1 Historique et développement de la technologie**

La technologie Blow-Fill-Seal, est un procédé automatisé de fabrication et de remplissage de récipients stériles à partir de granulés polymères thermoplastiques. Développée dans les années 1960 lorsque Gerhard Hansen, ingénieur et fondateur du groupe Rommelag, mit au point le premier prototype d'une machine nommée "BottelPack®" (BP) capable de former, remplir et sceller un contenant en un seul cycle. Rommelag, aujourd'hui un acteur mondial de référence dans le domaine du Blow-Fill-Seal, trouve ses origines dans les années 1950 : l'ingénieur allemand Gerhard Hansen fondait l'entreprise Thermo-Pack, qui était spécialisée dans la production de films de polyéthylène et les techniques d'extrusion. Cette maîtrise des polymères thermoplastiques a ouvert la voie, au début des années 1960, au développement du premier équipement BFS, capable de former, remplir et sceller des récipients en un seul cycle.

À ses débuts, la technologie BFS n'était pas spécifiquement destinée à l'industrie pharmaceutique : elle fut employée pour le conditionnement non stérile de produits alimentaires, cosmétiques et dispositifs médicaux, offrant une alternative rapide et

économique aux méthodes classiques et garantissant la sécurité et l'intégrité des produits. Ce n'est qu'à partir des années 1970 que l'industrie pharmaceutique adopta progressivement le procédé pour le remplissage de solutions stériles, encouragée par une demande croissante en sécurité aseptique et par les avancées techniques (automatisation, contrôle environnemental).

Au fil des décennies, la BFS a gagné en maturité technologique : elle s'est imposée comme choix privilégié pour des formes pharmaceutiques liquides ou semi-liquides (ophtalmiques, inhalation, injectables) et figure aujourd'hui parmi les technologies avancées de remplissage aseptique, reconnues par les autorités réglementaires internationales pour leur capacité à garantir un niveau d'assurance de stérilité (NAS) élevé.

Parallèlement, Rommelag a poursuivi ses innovations et son expansion : ses machines actuelles couvrent des volumes de remplissage allant de moins de 0,1 millilitre à plus de 1 000 millilitres, et sont employées à l'échelle mondiale. (12)

Aux États-Unis, la société Weiler Engineering Inc., fondée en 1959, a joué un rôle déterminant dans la diffusion de la technologie BFS en Amérique du Nord. En 1968, elle obtint une licence officielle pour fabriquer les machines BottelPack® de Rommelag et développa sa propre gamme ASEP-TECH®, qui s'imposa comme une référence dans l'industrie pharmaceutique nord-américaine. Ces équipements, réputés pour leur robustesse et leur haut degré d'automatisation, ont contribué à l'expansion mondiale du procédé dans les décennies suivantes. (3)

En Europe, l'entreprise Brevetti Angela, fondée en 1977 à Arzignano (Italie) par Francesco Consolaro, apporta une nouvelle impulsion à la technologie en lançant son système SYFPAC®, un concept de machine BFS intégrée combinant efficacité, sécurité et précision. Brevetti Angela a été l'un des premiers fabricants à adapter la technologie pour des polymères variés, notamment le polypropylène et le polyéthylène, renforçant ainsi la polyvalence du procédé. Aujourd'hui encore, la société demeure un acteur clé du marché, reconnue pour ses solutions BFS destinées aux produits stériles liquides ou semi-liquides.

L'essor combiné de Rommelag, Weiler Engineering et Brevetti Angela a contribué à la standardisation et à la reconnaissance mondiale de la technologie Blow-Fill-Seal, qui s'est progressivement imposée comme un pilier de la production aseptique moderne. (13,14)

Afin d'harmoniser les pratiques et de favoriser la reconnaissance réglementaire du procédé BFS, les principaux acteurs du secteur ont créé en 1989 la *Pharmaceutical Blow-Fill-Seal International Operators Association* (BFSIOA), regroupant fabricants, utilisateurs et experts du domaine. Cette association a pour objectif de promouvoir les bonnes pratiques, d'échanger sur les problématiques communes et de définir des standards de fonctionnement partagés.

Dès 1993, la BFSIOA publiait la première version de son document de référence, le "*Points to Consider for Pharmaceutical Blow-Fill-Seal Manufacturing Operations*" (PTC), destiné à fournir des recommandations techniques et organisationnelles spécifiques au procédé BFS. Ce texte, régulièrement mis à jour (la dernière édition datant de 2024) est devenu une ressource essentielle pour l'interprétation des exigences réglementaires et la mise en œuvre de pratiques conformes à celles-ci.

Par la publication du PTC, l'association BFSIOA a joué un rôle déterminant dans la structuration et la normalisation internationale du procédé Blow-Fill-Seal, contribuant à son intégration progressive dans les guides de référence tels que l'Annexe 1 des BPF européennes et les GMP (*Good Manufacturing Practices*) de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé). (15)

### 3.1.2 Description générale du procédé

Comme indiqué précédemment, le procédé Blow-Fill-Seal repose sur un enchaînement continu de trois étapes successives réalisées dans un système automatisé et isolé : le soufflage (*Blow*), le remplissage (*Fill*) et le scellage (*Seal*). Ces opérations s'effectuent au sein d'une même unité de production, sans intervention humaine directe, garantissant ainsi un haut niveau d'assurance de stérilité. Le cycle, c'est-à-dire la séquence continue de formation, de remplissage et de scellage d'un récipient, complet dure en moyenne entre dix et vingt secondes, selon la conception de la machine et le volume des récipients fabriqués. (15)

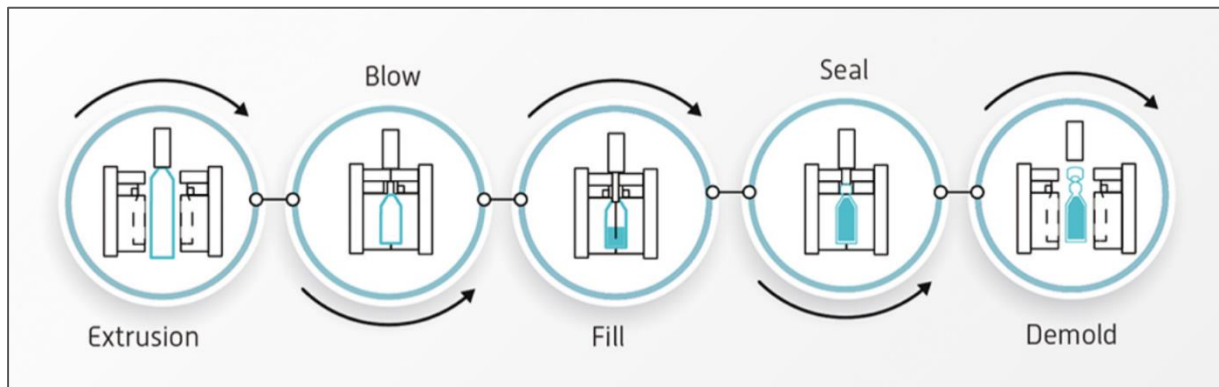


Figure n°6 : Processus de fabrication BFS - ©Unither Pharmaceuticals

### 3.1.2.1 Première étape : Le soufflage

Des granulés de polymère thermoplastique, généralement du polyéthylène basse densité ou du polypropylène sont chauffés et fondus dans une extrudeuse à une température comprise entre 170 et 220 °C.

Cette machine fait progresser le polymère fondu au moyen d'une vis sans fin tournant dans un fût chauffé, qui exerce une pression et une agitation mécanique : Les granulés de polymère y sont chauffés et malaxés jusqu'à leur fusion. Ce dispositif permet de garantir une fusion homogène et un débit constant de matière fondue.

Le plastique fondu est ensuite extrudé (c'est à dire poussé vers l'extérieur) à travers une filière : une pièce métallique percée d'une ouverture calibrée, à travers laquelle la matière plastique fondue est forcée de passer à la sortie de l'extrudeuse pour prendre une forme déterminée, permettant l'obtention d'un tube creux vertical de matière chaude appelé paraison (*parison* en anglais).

Cette paraison constitue la base du futur récipient : elle sera immédiatement saisie entre deux moules métalliques refroidis qui en définiront la forme finale.

L'action combinée du vide dans les moules et de la pression d'air stérile à l'intérieur de la paraison permet au plastique d'épouser parfaitement la forme du moule, réalisant ainsi la première phase du cycle : la formation du récipient. (3,16)

### 3.1.2.2 *Étape de remplissage*

Une fois le récipient formé mais encore thermoplastique, c'est-à-dire suffisamment chaud et malléable pour pouvoir être déformé sans rupture. Le produit stérile est délivré au niveau de l'ouverture supérieure du récipient, par une aiguille intégrée à un système appelé mandrin, un terme souvent utilisé par extension pour désigner l'aiguille elle-même, mais désignant l'ensemble du dispositif de remplissage, comprenant notamment les conduits de produit et de refroidissement.

Le dosage du produit stérile est alors réalisé de façon aseptique à l'intérieur du récipient, sous un flux d'air stérile contrôlé.

Cet air, filtré au travers de filtres de type HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), assure un flux unidirectionnel, dit laminaire, de haute pureté autour de la zone de remplissage. Il permet de maintenir une surpression et une classe de propreté équivalente au grade A au point de dosage, réduisant ainsi le risque d'introduction de particules ou de micro-organismes dans le récipient.

Le système de remplissage est conçu pour assurer une précision volumétrique élevée grâce à des mécanismes de pression positive et de temporisation électronique. La conception fermée du système limite au maximum l'exposition du produit à l'environnement, réduisant ainsi le risque de contamination microbologique ou particulière. (15,16)

### 3.1.2.3 *Étape de scellage*

Immédiatement après le remplissage, les moules de la tête de scellage se referment sur la partie supérieure du récipient encore malléable. La chaleur résiduelle du polymère permet d'obtenir une fermeture hermétique par fusion du matériau. Cette dernière étape achève le cycle complet : le récipient est formé, rempli et scellé en une seule séquence, sans contact humain. Cette étape, comme l'ensemble du procédé s'effectue dans une enceinte stérile intégrée à la machine, dont l'atmosphère est maintenue en classe A ou équivalente selon la configuration de la machine. Enfin, une étape de "décarottage" (ou démoulage) est pratiquée, afin

d'enlever l'excès de polymère autour des contenants formés : cette étape se fait en sortie de l'enceinte BFS (généralement en dehors de la ZAC), afin que les contenants remplis arrivent directement sur la ligne de conditionnement secondaire. (15,16)

### 3.1.3 Types de machines BFS et conception des installations

#### 3.1.3.1 Typologie et fonctionnement des machines BFS

Les équipements de type Blow-Fill-Seal (BFS) se déclinent selon deux grandes familles de conception :

- Les machines à paraison ouverte, dites *shuttle machines* ou encore machines alternatives,
- Et les machines à paraison fermée, également appelées *rotary, single mould*, ou encore machines rotatives selon leur configuration.

Bien que toutes réalisent en une seule séquence la formation, le remplissage et le scellage du récipient, ces deux types de conception diffèrent notamment par leur niveau de confinement et leur exposition à l'environnement. Le choix du type de machine dépend du volume de production, de la nature du produit (solution, suspension, ou forme semi-liquide), des exigences de stérilisation (aseptique ou terminale), et des contraintes d'aménagement du site. (15)

##### 3.1.3.1.1 Machines à paraison ouverte - Machines alternatives

Les machines à paraison ouverte représentent la première génération historique du procédé BFS, ce sont les premiers modèles conçus. Elles fonctionnent selon un principe de transfert mécanique (d'où la dénomination "*shuttle*" qui signifie "navette" en français). Dans ces systèmes, la paraison est extrudée verticalement puis saisie entre deux moules qui forment le récipient. À ce stade, la paraison est totalement scellée mais non remplie de produit : le haut de la paraison est alors coupé, afin de permettre le remplissage du récipient.

Le moule contenant la paraison ouverte est ensuite transféré vers la station de remplissage, où le produit stérile est introduit à l'aide d'aiguilles situées dans la tête de dosage de la machine.

Durant cette phase de transfert de moule, le récipient reste ouvert durant quelques secondes, ce qui constitue la principale période d'exposition du produit à l'environnement interne de la machine.

Afin de limiter ce risque, l'ensemble du remplissage est réalisé sous un flux d'air stérile filtré HEPA, assurant un environnement de grade A dans l'enceinte, autour des moules, avec une machine elle-même située dans une salle dont l'environnement est au minimum de grade C, conformément à l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les machines de type alternatives offrent une grande flexibilité de changement de format et conviennent particulièrement à la production de petits et moyens volumes, notamment pour les produits ophtalmiques, inhalés ou certaines solutions topiques. Elles sont également plus adaptées aux productions de plus petite échelle et leur conception facilite les changements de format et la maintenance. (15)

#### 3.1.3.1.2 Machines à paraison fermée - Machines rotatives

Les machines à paraison fermée constituent une évolution technologique majeure dans le procédé BFS. Elles ont été conçues afin de minimiser toute exposition directe du produit à l'environnement, en maintenant un confinement intégral de la zone de remplissage.

Dans ce type de système, le remplissage s'effectue totalement à l'intérieur de la paraison, qui reste fermée et isolée de l'environnement de l'enceinte BFS et de la salle de production jusqu'au scellage final.

Concrètement, les aiguilles de remplissage (mandrins) demeurent en permanence à l'intérieur du tube de polymère fondu, lequel agit comme une enveloppe protectrice continue.

La paraison n'est jamais coupée pendant le cycle de production : elle est progressivement fermée à sa base par les moules, formant ainsi, à chaque rotation, des groupes de récipients remplis et scellés.

La zone de transfert de moule ("*shuttle zone*"), caractéristique des machines à paraison ouverte, est supprimée dans les systèmes rotatifs.

Cette conception élimine ainsi le principal point d'exposition du procédé, réduisant considérablement le risque d'introduction de contaminants viables ou non viables dans la zone de remplissage.

Comme dans les machines alternatives, l'air injecté dans la paraison et dans l'enceinte de fabrication est filtré par des filtres HEPA, créant un environnement stérile confiné autour de la paraison et des aiguilles de remplissage.

Contrairement aux modèles alternatifs qui ne comportent qu'un seul jeu de moules qui se déplace dans l'enceinte de fabrication, les modèles rotatifs comportent plusieurs ensembles de moules disposés sur une chaîne circulaire, permettant un cycle de production continu et des cadences très élevées (pouvant atteindre plus de 40 000 unités par heure).

Bien qu'il soit difficile d'effectuer un suivi particulier en temps réel dans la zone confinée de la machine BFS, le PTC 2024 de BFSIOA précise que la qualité microbiologique de l'environnement interne doit être démontrée par un ensemble de mesures indirectes : contrôle des paramètres critiques (pression, température, flux d'air), intégrité des filtres, validation du cycle d'extrusion et simulations aseptiques du procédé par APS. Ces machines sont considérées comme des systèmes aseptiques avancés, capables d'offrir un NAS élevé. (9,15)

Type	Paraison ouverte - Alternatives	Paraison fermée - Rotatives
<b>Principe</b>	Extrusion, découpe de la paraison, transfert du moule, remplissage ouvert	Extrusion, remplissage confiné dans la paraison, scellage de la paraison sans découpe
<b>Exposition du produit dans l'enceinte</b>	Brève exposition pendant transfert	Aucune exposition directe
<b>Grade de la zone de remplissage</b>	Grade A dans l'enceinte BFS, salle environnante de classe C	Grade A à l'intérieur du système fermé (la paraison agit comme barrière physique)
<b>Risque particulière</b>	Modéré (coupe de la paraison avant remplissage,)	Très faible
<b>Surveillance particulière</b>	Possible en continu dans l'enceinte de remplissage	Limitée au sein de la zone de remplissage ; Remplacé par le suivi des paramètres critiques
<b>Capacité de production</b>	Moyenne	Élevée à très élevée
<b>Application typique</b>	Petits volumes, multiproduits	Grands volumes, produits critiques

Tableau n°2 : Tableau comparatif des principes des machines BFS alternatives et rotatives

Ainsi, les machines à paraison fermée sont aujourd'hui préférées pour la fabrication de produits à haut niveau de criticité aseptique, tels que les injectables ou les solutions biologiques, tandis que les systèmes à paraison ouvert restent une option efficace pour les productions moins à risque et de plus faible volume. (15)

### 3.1.3.2 Organisation et conception des installations BFS

L'intégration d'une ligne BFS au sein d'un site pharmaceutique impose une conception spécifique des locaux et des utilités, visant à concilier sécurité

microbiologique, efficacité industrielle et ergonomie. L'association BFSIOA souligne que la performance aseptique d'une ligne BFS dépend autant du design de l'environnement que de la machine elle-même.

Les installations BFS sont généralement structurées en zones séparées :

- Une **zone technique**, pouvant constituer un environnement non classé lorsque son confinement vis-à-vis des zones propres est assuré. Dans le cas contraire, elle est généralement classée au minimum Grade D afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Cette zone, aussi appelé "zone grise", regroupe notamment les extrudeuses, les systèmes hydrauliques et électriques ;
- Une **ZAC de fabrication** accueillant les cuves où sont réalisées les préparations des produits qui seront conditionnés par BFS. Ce sont généralement des environnements de grade C minimum, pour limiter les risques de contamination du produit ;
- Une **ZAC de production** accueillant la machine BFS (une "zone blanche") : un environnement classé en grade C minimum, à condition que les tenues requises pour une classe A/B soient utilisées ;
- Des **sas d'accès**, qui sont eux même des ZAC et qui précèdent les ZAC de fabrication et de production. Leur rôle est d'assurer la séparation physique des différentes zones et d'ainsi réduire la contamination particulaire et microbienne dans les zones critiques. L'Annexe 1 des BPF stipule au §4.12 que ces sas doivent être présents pour le transfert du matériel et du personnel et que ces deux flux doivent être séparés ou non simultanément, si la séparation physique n'est pas réalisable. Il est aussi mentionné que : "La dernière partie du sas doit être, au repos, de la même classe (particules viables et totales) que la salle propre dans laquelle elle conduit". Cette exigence se traduit typiquement par la présence de sas divisés ou "doubles sas", où un sas externe, en contact avec un espace non classé ou de grade inférieur, précède un sas interne donnant accès à la ZAC de production ou de fabrication. Le sas interne doit donc être de la même classe que ces ZAC ;

- Une **zone en aval** de la machine BFS, comprenant les opérations de décarottage (opération mécanique permettant de séparer les unités fabriquées individuellement ou par “packs”), d’inspection, de marquage et de conditionnement secondaire. Cette zone peut être classée Grade D ou non-classée selon la réglementation.

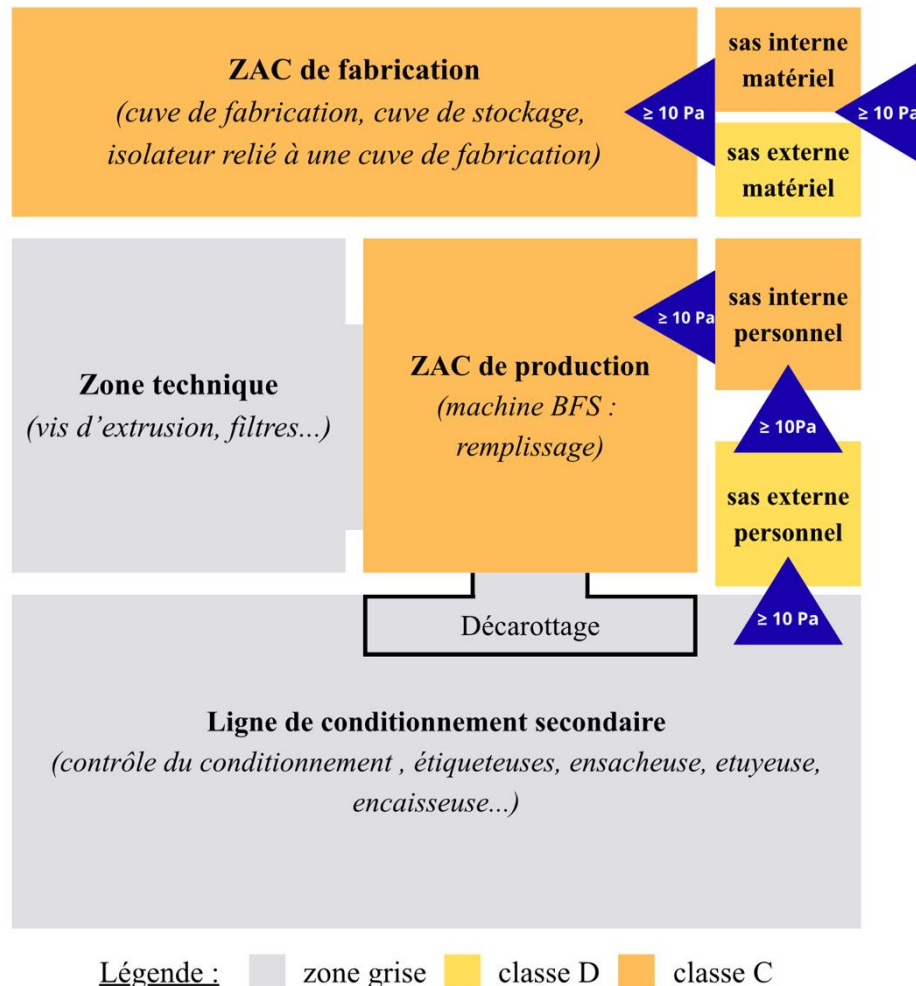


Figure n°7 : Gradients de pression et flux d'air entre les sas et la zone critique BFS

Dans les zones à atmosphère contrôlée, il est également recommandé de maintenir une cascade de pression positive entre zones adjacentes de classes différentes. Une différence de pression de 10 Pa minimum entre deux pièces adjacentes de classes distinctes est considérée comme une valeur guide pour éviter l'inversion du flux d'air et le risque d'introduction de contaminants dans une zone plus propre.

Ces précisions relatives à la conception des locaux, notamment concernant la division des sas, constituent des clarifications importantes apportées par l'Annexe 1 des BPF de 2024. Elles n'étaient pas formulées de manière aussi explicite dans la LD.1 des précédentes versions des BPF, qui restaient plus générales sur la nécessité de sas et de ventilation contrôlée.

Sur le plan opérationnel, la conception des locaux s'accompagne également d'exigences d'ingénierie visant à sécuriser les utilités critiques et la stabilité des paramètres environnementaux : les installations doivent être conçues selon une approche intégrée associant architecture, utilités et flux, afin de garantir un contrôle robuste de la contamination. Le design des locaux, la disposition des utilités (eau purifiée, air comprimé, vapeur propre) et la gestion des flux doivent être pensés conjointement dès la phase de projet, afin d'optimiser la consommation énergétique, de réduire les risques de condensation et d'assurer la stabilité des conditions environnementales au point critique de remplissage.

### 3.1.3 Variantes et innovations de la technologie BFS

Au-delà de son principe standard de formation, remplissage et scellage en une seule opération, la technologie Blow-Fill-Seal (BFS) a connu au cours des dernières décennies plusieurs évolutions, destinées à étendre son champ d'application et à améliorer la protection des produits sensibles. Ces innovations répondent à la fois à des besoins techniques (compatibilité avec des composants fonctionnels, stabilité des produits biologiques) et à des exigences réglementaires croissantes en matière de sécurité aseptique.

#### 3.1.3.1 Le procédé Blow-Fill-Insert-Seal (BFIS)

Le *Blow-Fill-Insert-Seal* (BFIS) est une variante du procédé BFS classique, dans laquelle un élément stérile est inséré dans le récipient avant sa fermeture définitive. Ce dispositif peut être un embout compte-gouttes, un bouchon, un dispositif doseur,

un piston, ou encore un embout compte-gouttes pour le conditionnement des collyres par exemple.

Selon le PTC 2024 de la BFSIOA, ces systèmes sont particulièrement utilisés sur les machines de type alternatives, où l'insertion intervient après le remplissage et avant le scellage :

“Certaines machines peuvent insérer des dispositifs avant la fermeture du récipient. Il s'agit des machines BFIS (*Blow Fill Insert Seal*), qui permettent par exemple d'insérer des dispositifs de contrôle de dose moulés par injection, des bouchons en caoutchouc et des compte-gouttes.”

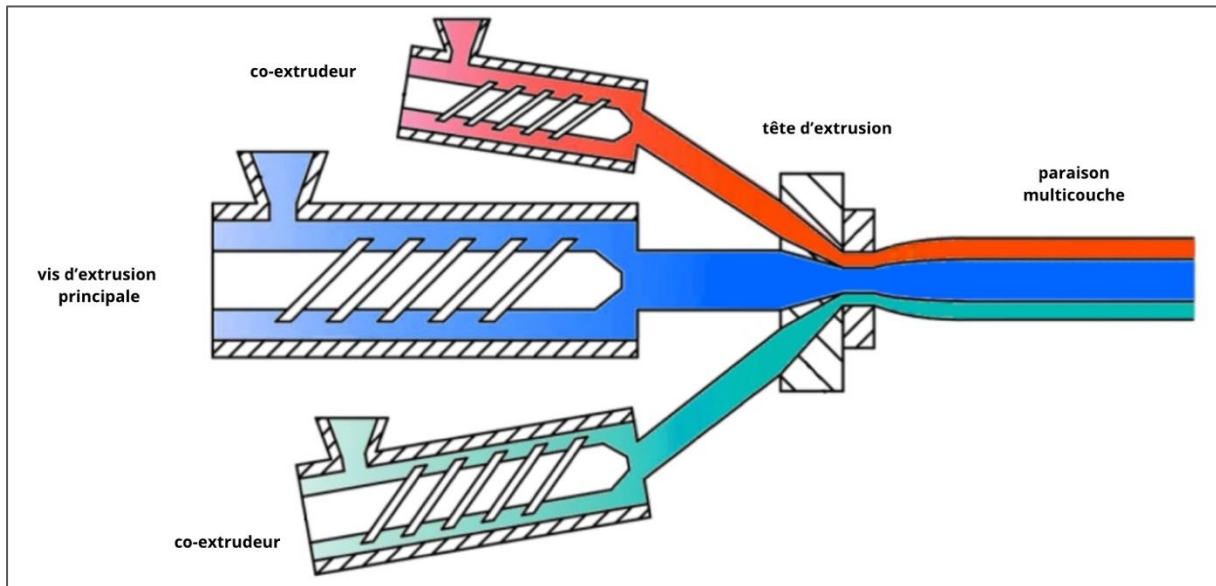
L'insertion doit être effectuée dans des conditions strictement aseptiques :

- Le dispositif à insérer est pré-stérilisé et manipulé par un système automatisé isolé de l'environnement,
- L'opération est immédiatement suivie du scellage du récipient, ce qui empêche tout risque de recontamination du dispositif.

Cette variante du procédé élargit les possibilités de conception des formes pharmaceutiques, en permettant d'intégrer des fonctions d'administration ou de protection supplémentaires directement au stade du conditionnement primaire. (15)

### 3.1.3.2 La co-extrusion : vers des matériaux multicouches à propriétés barrières renforcées

La co-extrusion représente une évolution significative du procédé Blow-Fill-Seal. Elle consiste à extruder simultanément plusieurs couches de polymères, généralement entre trois et cinq couches, afin d'obtenir un récipient présentant des propriétés fonctionnelles et barrières améliorées. Selon le PTC 2024 de la BFSIOA, cette approche permet de réduire la migration d'oxygène ou de composés volatils vers l'intérieur du récipient, tout en limitant la perte d'eau ou de solvant à travers les parois. Ces caractéristiques sont particulièrement recherchées pour les produits sensibles à l'oxydation ou à la déshydratation, comme certaines solutions injectables ou ophtalmiques.



*Figure n°8 : Schéma du principe de co-extrusion*

Dans ce type de conception, les couches internes et externes sont le plus souvent constituées de polymères standards tels que le polyéthylène ou le polypropylène, offrant la résistance mécanique et la compatibilité nécessaires avec le produit. La couche intermédiaire, quant à elle, joue un rôle de barrière fonctionnelle : elle peut être réalisée en éthylène-alcool vinylique (EVOH), un polymère reconnu pour sa faible perméabilité à l'oxygène et aux gaz, ou en d'autres matériaux à propriétés similaires.

Ce type de configuration multicouche élargit considérablement les possibilités d'utilisation du BFS pour des produits jusque-là considérés comme incompatibles avec les polymères standards, notamment certains produits biologiques ou formulations aqueuses à forte sensibilité chimique. (15,16)

### 3.1.3.3 Le Cool BFS : une adaptation pour les produits thermosensibles

Les développements récents du procédé Blow-Fill-Seal ont conduit à l'émergence du Cool BFS, une adaptation technologique destinée au remplissage de produits sensibles à la chaleur, tels que les vaccins, protéines thérapeutiques ou autres biomédicaments. Ce concept repose sur un refroidissement accéléré des moules et

une réduction du transfert thermique entre le polymère fondu et le produit, afin de préserver l'intégrité des substances thermolabiles tout en maintenant la stérilité du processus.

Cette approche combine les avantages du procédé BFS tels que l'automatisation et la réduction des manipulations humaines, avec des conditions thermiques mieux maîtrisées, ouvrant ainsi la voie à une utilisation plus large du BFS pour les formes pharmaceutiques biologiques. (1,2)

### 3.1.3.4 Applications actuelles et perspectives

Les avancées du BFS et de ses variantes (BFIS, co-extrusion) ont permis d'élargir considérablement son champ d'application dans le domaine pharmaceutique et biotechnologique. Outre les formes ophtalmiques et les solutions pour inhalation, historiquement dominantes, la technologie est désormais utilisée pour :

- Les vaccins et autres produits biologiques sensibles, notamment grâce au Cool BFS ;
- Les solutions parentérales (perfusion, injection) où la compatibilité des polymères et la maîtrise du NAS sont essentielles ;
- Les préparations topiques stériles (gels, crèmes) ;
- Les dispositifs combinés (formes unitaires avec embouts intégrés ou systèmes multi-compartiments).

Dans le cas particulier des formes pharmaceutiques injectables, l'utilisation du procédé BFS implique de démontrer que le contenant primaire extrudé n'est pas une source de contamination microbiologique ni endotoxinique, comme évoqué précédemment. À cet effet, deux types de tests ont été développés : le *Microbial extrusion challenge test* et l'*Endotoxin extrusion challenge test*. Le premier consiste à contaminer volontairement le polymère avec des microorganismes résistants afin d'évaluer, après extrusion, la capacité du procédé à réduire ou éliminer ces germes. Le second repose sur l'inoculation contrôlée d'endotoxines bactériennes dans le polymère pour mesurer l'efficacité de l'extrusion à diminuer le risque pyrogénique. Ces approches expérimentales permettent de valider la sécurité microbiologique et

pyrogénique du contenant primaire, et contribuent ainsi à l'extension du procédé BFS aux solutions injectables stériles et aux produits biologiques sensibles.

Ces applications illustrent la polyvalence croissante du BFS, désormais considéré comme une plateforme technologique capable de répondre aux exigences de production aseptique de la prochaine génération de produits pharmaceutiques et biologiques.

### **3.2 Points critiques du procédé**

Le procédé BFS offre, par son haut degré d'automatisation, une excellente maîtrise des conditions aseptiques.

Toutefois, la garantie de stérilité du produit fini dépend de l'ensemble de la ligne de remplissage aseptique, incluant non seulement la machine BFS, mais aussi les cuves, les circuits de transfert, les systèmes de filtration et les dispositifs de ventilation.

Les points critiques identifiés dans la littérature et les divers guides de référence (BFSIOA, Annexe 1 des BPF, OMS) concernent ainsi aussi bien les composants internes du procédé que ses équipements périphériques, dont la maîtrise conjointe assure la conformité microbiologique du système.

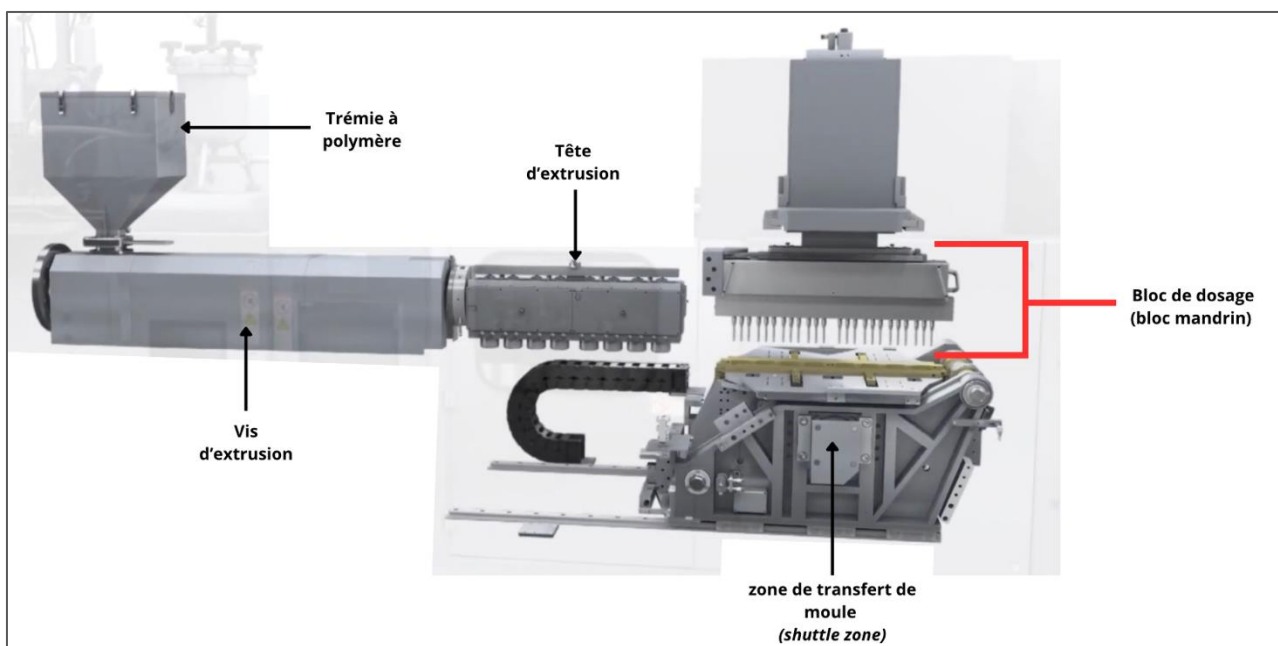
La première section qui suit s'attache donc à décrire les zones critiques propres aux machines BFS, avant d'élargir l'analyse aux points sensibles de la ligne aseptique associée.

#### **3.2.1 Zones critiques de la machine BFS**

##### **3.2.1.1 Le bloc de dosage**

Le bloc de dosage des machines BFS, ou système de mandrin, constitue la zone la plus sensible du procédé, quelle que soit la configuration de la machine. Ce système doit maintenir une intégrité parfaite afin d'éviter toute contamination croisée entre les

circuits produits et les zones extérieures. Le bloc de dosage regroupe les aiguilles de remplissage (ou mandrins), les conduites internes qui véhiculent le produit à conditionner, ainsi que le circuit de système de refroidissement destiné à réguler la température des aiguilles afin de prévenir le chauffage du produit lors du remplissage de la paraison. Le système de mandrin représente la seule interface directe entre le produit et l'environnement de formation du récipient, et à ce titre, il doit répondre à des exigences strictes de conception et de maintenance. (15)



*Figure n°9 : Schéma de principe d'une machine BFS alternative et localisation du bloc de dosage*

Les contaminations potentielles peuvent provenir :

- De fuites, condensation ou reflux dans les circuits de dosage et de refroidissement,
- D'un défaut d'intégrité des joints ou connexions du système de dosage,
- Ou d'une détérioration du flux d'air stérile entourant la zone de remplissage.

Pour cette raison, l'association BFSIOA recommande :

- Un positionnement précis des buses d'air stérile assurant un flux laminaire unidirectionnel sur les mandrins,
- Des tests d'intégrité réguliers des lignes de produit et des filtres stérilisants en aval,

- Et une validation des cycles de stérilisation en place ou SIP (*Sterilization In Place*) et des cycles de nettoyage en place ou CIP (*Cleaning In Place*) avant chaque campagne de production.

Le contrôle du bloc de dosage est ainsi au cœur de la maîtrise du risque aseptique dans le BFS, et son intégrité doit être assurée.

### 3.2.1.2 Machines alternatives : La zone de coupe de la paraison

Dans les systèmes de type *shuttle* ou de type alternatif, la coupe du tube de polymère fondu pour former le récipient crée une ouverture transitoire de la paraison avant le remplissage. Cette phase, bien que très brève, constitue un point critique en raison du contact potentiel avec l'atmosphère de l'enceinte de remplissage.

L'association BFSIOA identifie cette étape comme une source majeure de particules non viables, générées par la coupe mécanique du polymère. Ces particules peuvent être véhiculées vers la zone de remplissage si le flux d'air n'est pas correctement maîtrisé.

Les mesures de maîtrise recommandées incluent :

- Un soufflage d'air stérile orienté de manière à protéger la zone de coupe de la paraison,
- Un contrôle strict du flux laminaire, garantissant une classe de propreté équivalente au grade A,
- Et la vérification périodique des systèmes de filtration HEPA assurant la stérilité du flux d'air.

En complément de ces mesures environnementales, la température élevée du polymère extrudé (entre 170 et 220 °C) constitue une barrière thermique naturelle qui contribue à inactiver les micro-organismes éventuellement présents au niveau du récipient en formation.

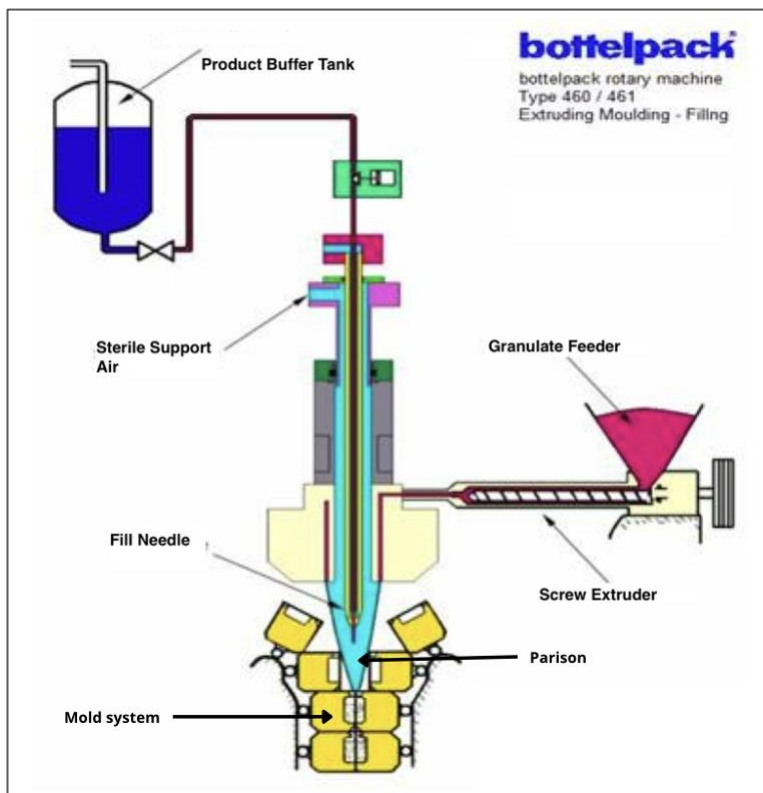
Cette protection, bien qu'efficace localement, ne dispense pas du contrôle environnemental, car elle demeure limitée à la surface interne du polymère fondu.

### 3.2.1.3 Machines rotatives : La zone d'extrusion et de formation fermée

Dans les systèmes à paraison fermée, la formation, le remplissage et le scellage s'effectuent à l'intérieur d'une enceinte confinée par le polymère extrudé, où circule un flux d'air stérile. Aucune ouverture du système n'intervient entre l'extrusion et le scellage final : la paraison reste constamment isolée de l'environnement extérieur.

Toutefois l'absence d'ouverture ne signifie pas l'absence de risque. De la même façon que pour les machines de type alternatives, les conditions d'extrusion (pression, température, débit) doivent être surveillées, et la stérilité de l'air injecté dans la paraison doit être démontrée par le contrôle des filtres HEPA et la validation du système de ventilation.

L'absence d'accès direct à l'intérieur de la zone de remplissage pour effectuer un suivi particulière, impose de s'appuyer sur des indicateurs de performance environnementale, comme détaillé précédemment, dans le point 3.1.3.1.2 de cette thèse. (15)



*Figure n°10 : Schéma de principe d'une machine BFS rotative et localisation de la zone critique de remplissage*

**Légende (figure n°10) :** Ce schéma représente le bloque de dosage dont l'extrémité sont les aiguilles de remplissage, qui sont en permanence à l'intérieur de la paraison gonflée ("soufflée") par de l'air stérile. On parle de paraison fermée car l'environnement n'est jamais rompu : le jeu de moule vient sceller la paraison pour former les contenants, sans la couper.

#### 3.2.1.4 Système de ventilation et filtres à air

L'environnement de la zone de remplissage repose sur un système de ventilation assurant un flux d'air laminaire stérile. L'air d'alimentation est filtré par des filtres HEPA, garantissant une efficacité minimale de 99,95 % pour les particules fines, de tailles inférieures ou égales à 0,3 µm. Au sein des machines BFS, ces filtres assurent la protection du point de remplissage en maintenant un gradient de pression positif par rapport au fond de salle, classé généralement en grade C (comme l'exige notamment les BPF). (17)

Ces systèmes de filtration doivent être entretenus, qualifiés et re-qualifiés périodiquement, en incluant des tests d'intégrité, de débit et de comptage particulaire, ainsi qu'une surveillance microbiologique continue de l'air ambiant.

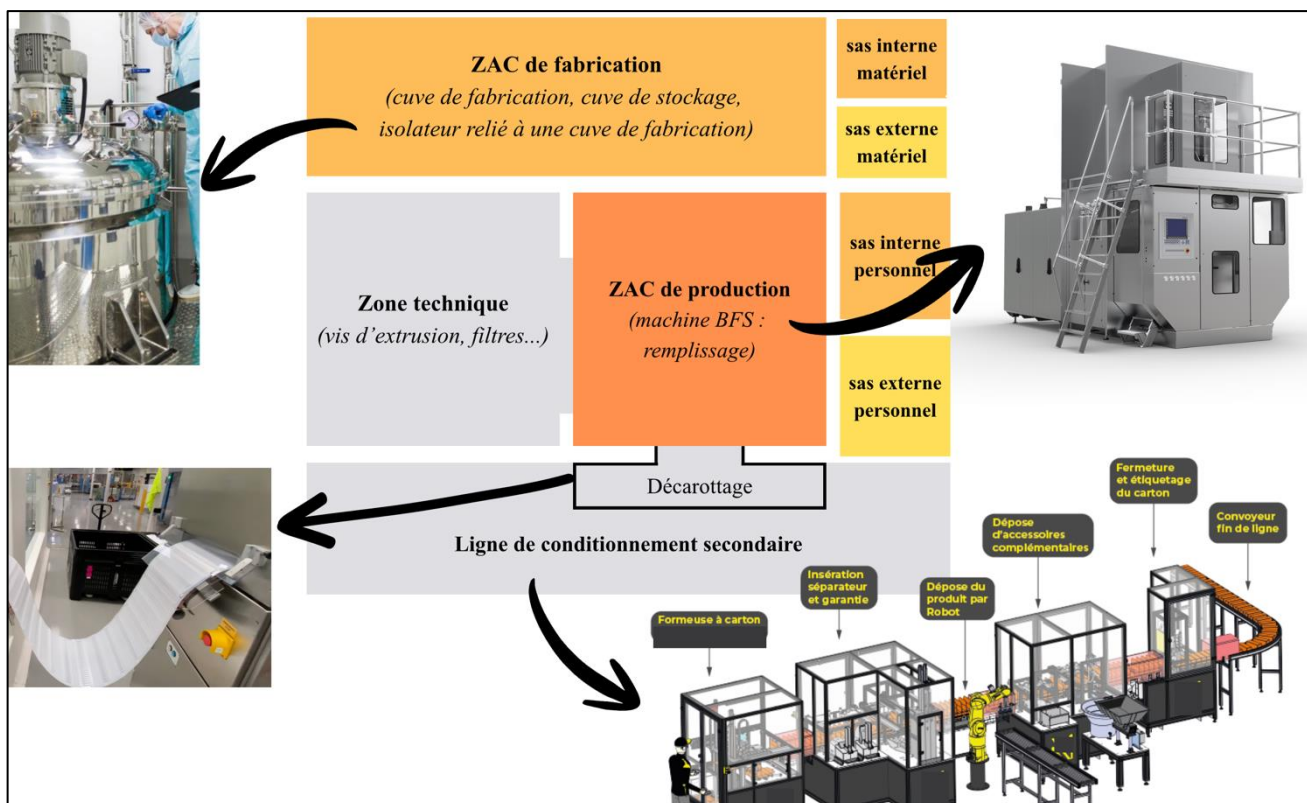
#### 3.2.2 Points critiques de la ligne de remplissage aseptique associée

##### 3.2.2.1 Description générale d'une ligne BFS aseptique

Une ligne de remplissage BFS s'inscrit dans un ensemble intégré d'équipements et d'utilités destinés à garantir la stérilité du produit depuis sa préparation jusqu'à son conditionnement final. La ligne peut être schématiquement divisée en trois grandes zones fonctionnelles :

- La zone de préparation du produit vrac (*bulk product*), c'est-à-dire le produit pharmaceutique stérile avant son transfert aseptique vers la machine BFS, et de transfert vers la machine,
- La zone de remplissage aseptique (la machine BFS proprement dite),

- Et la zone en aval de la machine BFS comprenant les étapes post-remplissage, de conditionnement.



*Figure n°11 : Schéma de principe de l'organisation d'une ligne de production BFS*

Le produit pharmaceutique, ou vrac, est préparé dans des cuves de fabrication situées en zone de grade C ou D, selon la nature du produit et le niveau de maîtrise environnementale requis par le fabricant.

Pour les procédés BFS aseptiques, le vrac est ensuite stérilisé par filtration stérilisante, conformément aux exigences des pharmacopées.

Dans ce cas, la solution est filtrée à travers une membrane de 0,22 micromètre, taille de pores reconnue par les pharmacopées internationales comme seuil de rétention bactérienne, car elle assure la rétention complète des micro-organismes viables, notamment *Brevundimonas diminuta*, utilisé comme micro-organisme de référence pour la validation des filtres stérilisants. (18)

Dans le cas de procédés BFS à stérilisation terminale, la solution n'est pas filtrée de manière stérilisante ; le produit est rempli dans des conditions contrôlées, puis

stérilisé après conditionnement, les récipients BFS étant autoclavés dans leur emballage final.

Enfin, certains produits non filtrables ou thermosensibles, pour lesquels aucune des deux approches précédentes n'est applicable, peuvent être introduits stériles directement dans la machine BFS. Ces cas particuliers nécessitent une évaluation de risque approfondie et feront l'objet d'une analyse spécifique dans la sous-partie 3.2.2.5 de cette thèse.

Les zones de préparation et de remplissage sont physiquement séparées afin de limiter les risques de contamination croisée. Le transfert du vrac vers la machine BFS s'effectue au moyen d'un circuit fermé et stérile, conçu pour préserver l'intégrité microbiologique du produit tout au long de son acheminement.

Ce circuit comprend généralement :

- Des filtres à air hydrophobes, les filtres évent, positionnés sur les cuves de fabrication ou de stockage, qui permettent l'équilibrage des pressions tout en empêchant l'entrée de micro-organismes en maintenant les cuves en surpression par rapport à l'environnement extérieur ;
- Des raccords aseptiques permettant de connecter ou de déconnecter, en conditions stériles, les lignes de transfert du vrac à la machine BFS, sans rupture de l'intégrité du système ;
- Et des vannes à double enveloppe, souvent placées sur les conduites principales, qui garantissent l'isolation du fluide stérile et évitent toute contamination lors des phases de nettoyage ou de stérilisation en place (*CIP/SIP*).

Le système de tuyauterie stérile, généralement en acier inoxydable, aboutit au réservoir tampon (*hold-up tank*) de la machine BFS, maintenu sous atmosphère stérile grâce à de l'air filtré par des filtres stérilisants.

Ce dispositif de transfert clos constitue un point critique du procédé : son intégrité doit être régulièrement vérifiée afin d'assurer la continuité de l'état stérile entre la cuve de préparation et la zone de remplissage aseptique de la machine BFS. Une

perte d'intégrité dans le circuit de transfert ou un défaut de stérilisation des filtres peut compromettre la stérilité du lot fabriqué.

En sortie de la machine, le flux de production se poursuit dans une zone grise, généralement classée en grade D ou non classée, selon la configuration de la ligne et la nature des opérations aval. Cette zone comprend typiquement les étapes suivantes :

- Le décarottage, c'est-à-dire la séparation des *packs* de récipients moulés ;
- Le marquage du lot et de la date d'expiration (embossage, gravure laser ou étiquetage) ;
- Les contrôles d'intégrité et de conformité des récipients produits ;
- L'inspection visuelle, effectuée de manière manuelle ou automatique ;
- Les étapes de conditionnement secondaire, incluant la mise en carton et la palettisation.

Il est recommandé que l'inspection visuelle soit réalisée immédiatement après le remplissage afin de détecter rapidement tout défaut de scellage, de particule visible ou de fuite éventuelle, conformément aux recommandations du *Points to Consider 2024* de la BFSIOA. (15)

Les opérations de conditionnement doivent quant à elles préserver l'intégrité du récipient, éviter toute abrasion, rayure ou déformation mécanique, et maintenir la conformité du produit fini.

L'agencement d'une ligne BFS répond à une logique unidirectionnelle stricte, limitant les croisements de flux entre zones propres et zones grises, comme le préconise l'Annexe 1 des BPF de mai 2024. (9)

La conception des zones doit donc intégrer :

- Un flux linéaire ou en "U" fermé, évitant tout retour de produits ou de matériel ;
- Des sas de transfert dédiés pour le matériel et le personnel ;
- Des différentiels de pression positifs entre les zones, assurant un flux d'air de la zone la plus propre vers la moins propre ;
- Une séparation physique claire entre les zones techniques (maintenance, utilités) et les zones propres (remplissage, transfert aseptique).

Cette structuration garantit la cohérence du système aseptique global, conformément aux principes de gestion du risque qualité (*Quality Risk Management*) définis par l'ICH Q9 et à la Stratégie de maîtrise de la contamination (*Contamination Control Strategy*, CCS) exigée par l'Annexe 1 des BPF. (9)

L'ensemble vise à maintenir la stérilité du produit tout au long du processus, depuis la fabrication du récipient jusqu'à son conditionnement final, dans une approche intégrée de maîtrise du risque.

### 3.2.2.2 Le vrac stérile et la filtration stérilisante

Dans le cadre d'un procédé de remplissage aseptique, le vrac doit être stérilisé avant son introduction dans la machine BFS, selon une méthode adaptée à sa nature physicochimique. Lorsque le produit ne peut pas être stérilisé par chaleur humide ou sèche, la filtration stérilisante constitue, selon la Pharmacopée Européenne (monographie 5.1.1) et l'Annexe 1 des BPF de 2024, la méthode de référence pour obtenir un vrac stérile dans le cadre d'un procédé aseptique.

Cette étape repose sur le passage du produit à travers un filtre à membrane d'une porosité nominale maximale de 0,22 µm, capable de retenir l'ensemble des micro-organismes viables. Conformément à la Pharmacopée Européenne et à l'Annexe 1 des BPF UE, les filtres dits de grade stérilisant doivent avoir démontré leur capacité de rétention bactérienne lors d'un essai de challenge (*bacterial challenge test*) effectué par leur fabricant, utilisant *Brevundimonas diminuta*, le micro-organisme de référence dont la taille (environ 0,3 µm) représente le seuil critique pour la validation de ce type de filtres.

L'étape de filtration stérilisante, et la gestion des filtres, est considérée comme un point critique majeur du procédé, car toute défaillance du filtre, telles que des ruptures ou casses, perte d'intégrité ou mauvaise installation, compromettrait directement la stérilité du lot.

Les filtres doivent donc être :

- Qualifiés par leur fabricant notamment pour leur compatibilité chimique, résistance mécanique et efficacité de rétention bactérienne, ces caractéristiques étant documentées dans les certificats de conformité fournis aux utilisateurs avec chaque lot de filtres ;
- Validés par l'entreprise pharmaceutique pour leur adéquation au produit et au procédé ;
- Stérilisés avant utilisation ;

Enfin, la filtration doit être réalisée en conditions aseptiques au sein d'un circuit fermé, limitant les risques de contamination pendant la manipulation du vrac et son transfert vers la machine BFS. (18,19)

### 3.2.2.3 Stérilisation des équipements

Les équipements entrant en contact direct avec le produit, tels que les cuves de préparation, les lignes de transfert, les mandrins de remplissage, les aiguilles ou encore les vannes, doivent être stérilisés par un procédé validé, avant chaque production. Sur les lignes BFS modernes, cette étape est généralement réalisée par des cycles CIP/SIP, assurant successivement le nettoyage automatique des circuits internes puis leur stérilisation par vapeur d'eau saturée.

La validation du procédé de stérilisation repose sur la démonstration de la distribution homogène de la température et de la vapeur dans l'ensemble du circuit. Des études de cartographie thermique, réalisées à l'aide de sondes placées en différents points critiques du système, permettent de confirmer que toutes les zones atteignent les conditions de stérilisation requises (généralement  $\geq 121$  °C pendant un temps défini). (18)

Ces validations sont documentées et périodiquement revues, conformément aux exigences de l'Annexe 1 des BPF de mai 2024.

Dans certains cas particuliers, lorsque certains équipements ou composants du circuit (par exemple des cuves instrumentées, joints, flexibles ou capteurs sensibles

à la chaleur) ne peuvent pas supporter la stérilisation par la vapeur, une stérilisation chimique peut être mise en œuvre. Conformément à la Pharmacopée Européenne, celle-ci utilise des agents stérilisants gazeux ou liquides tels que le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), l'acide peracétique ou le formaldéhyde, selon la compatibilité des matériaux. Ces procédés doivent eux aussi être validés, avec démonstration de l'efficacité microbiologique, de la non-toxicité des résidus et de la compatibilité matériau-produit.

En pratique industrielle, le peroxyde d'hydrogène vaporisé est privilégié pour les systèmes BFS aseptiques et les isolateurs, en raison de son efficacité microbiologique, de sa compatibilité avec les matériaux, de ses propriétés d'aération rapide et de la faible toxicité de ses résidus, contrairement au formaldéhyde dont l'usage est désormais restreint en Europe pour des raisons de sécurité.

L'ensemble de ces mesures garantit que les systèmes en contact avec le produit sont prêts à accueillir un vrac stérile et ne présentent aucun risque de recontamination lors du remplissage aseptique.

Ainsi, la stérilisation des équipements représente un point critique majeur de la ligne de remplissage BFS, car elle conditionne directement la stérilité du produit et la fiabilité du procédé aseptique. (15,20)

#### 3.2.2.4 Classement des locaux et zones à atmosphère contrôlée

La maîtrise des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) constitue un point critique majeur du procédé aseptique BFS. Elle vise à maintenir un environnement contrôlé autour du point de remplissage et dans les zones environnant l'enceinte BFS, afin de garantir la stérilité du produit à chaque étape du procédé.

Le maintien des conditions environnementales définies par l'Annexe 1 des BPF, incluant la qualité de l'air, les pressions différentielles, la température et l'humidité relative, conditionnent directement la sécurité microbiologique du procédé et la conformité des lots.

Les pièces adjacentes de classes différentes doivent présenter une pression différentielle minimale de 10 pascals (valeur guide), conformément à l'Annexe 1 des

BPF. Ce différentiel doit être maintenu positif dans le sens des flux d'air (de la zone la plus propre vers la moins propre), afin d'éviter toute infiltration d'air potentiellement contaminé. La valeur retenue par les fabricants doit être justifiée par une analyse de risque et confirmée lors de la qualification des locaux, en cohérence avec la conception du système de ventilation et le plan de surveillance environnementale.

Autour de la machine BFS, l'environnement doit maintenir un gradient de propreté défini, garantissant que le point de remplissage, situé à l'intérieur du moule et de la paraison, soit maintenu dans des conditions équivalentes au grade A.

L'environnement externe immédiat de la machine est généralement classé grade C, voire grade B pour certains produits à risque élevé.

Ce niveau de confinement assure la protection de la zone de remplissage interne à la machine BFS et prévient toute intrusion particulaire ou microbienne provenant de l'extérieur.

En complément du contrôle des pressions et des flux d'air, la maîtrise des sas d'habillage et de transfert joue un rôle essentiel dans l'organisation des ZAC.

Ces sas permettent l'introduction contrôlée du matériel, des composants et du personnel entre zones de classes différentes, sans compromettre le gradient de pression ni la propreté des environnements.

Leur conception et leur fonctionnement doivent garantir un flux unidirectionnel, de la zone la plus propre vers la moins propre, conformément aux exigences de l'Annexe 1 des BPF. Les matériaux doivent également y transiter selon une séquence logique : nettoyage, décontamination, entrée en ZAC ; Tandis que les flux de personnel et de produits doivent être physiquement séparés afin d'éviter tout croisement. (9)

Le maintien du gradient de pression dans les sas eux-mêmes contribue au confinement aseptique et s'inscrit dans la stratégie globale de contrôle de la contamination, CCS.

Ainsi, la maîtrise des ZAC et des sas de transfert assure la continuité de la chaîne de stérilité. Toute défaillance dans le maintien des conditions critiques telles qu'une perte de surpression, contamination particulaire ou perturbation des flux d'air, peut rompre la barrière aseptique et risquer de compromettre la stérilité du produit.

Le contrôle continu, la documentation et la revue périodique des paramètres environnementaux constituent une exigence fondamentale de l'Annexe 1 des BPF, afin d'assurer le maintien des conditions aseptiques tout au long du procédé BFS.

La surveillance environnementale repose sur une combinaison de mesures complémentaires :

- Le comptage en continu des particules non viables dans les zones de grade A, en particulier pendant les opérations critiques, et de manière périodique dans les zones de grades inférieurs ;
- La surveillance microbiologique, effectuée par prélèvements d'air volumiques, plaques de sédimentation, tests surfaciques (boîtes de contact, écouvillonnages) et empreintes de gants ;
- La revue de tendance et l'analyse périodique des résultats, permettant d'identifier toute dérive ou perte de performance environnementale.

Ces exigences, détaillées dans la section 9 de l'Annexe 1 des BPF (2024), visent à assurer la cohérence entre la conception du bâtiment, la configuration de la ligne BFS et la stratégie globale de maîtrise de la contamination.

Leur application rigoureuse constitue un élément essentiel du système d'assurance de stérilité et contribue directement à la robustesse du procédé aseptique.

### 3.2.2.5 Cas particuliers : produits non filtrables

Pour les produits non filtrables tels que les suspensions, les émulsions, ou encore les gels, la stérilité ne peut pas être assurée par filtration stérilisante.

Deux voies principales sont alors envisageables, selon la nature du produit et son profil de stabilité :

- Stérilisation terminale du produit après remplissage (quand cela est possible sans altérer la qualité), conformément au principe de hiérarchie des méthodes (priorité à la stérilisation terminale).
- Stérilisation thermique du vrac par chaleur humide en cuve ou en autoclave, avant remplissage, suivie d'un transfert aseptique du vrac vers la machine BFS et d'un remplissage en conditions aseptiques. La conception et la validation du cycle de

stérilisation doivent démontrer que les conditions thermiques appliquées, soit par exemple une température supérieure ou égale à 121 °C pendant 15 minutes ou conditions équivalentes, permettent d'atteindre le niveau d'assurance de stérilité requis (c'est à dire que la probabilité de présence d'un micro-organisme viable après stérilisation soit  $\leq 10^{-6}$ ), conformément au chapitre 5.1.1 de la Pharmacopée Européenne, tout en préservant les attributs critiques du produit.

Dans ces configurations, plusieurs points critiques doivent être maîtrisés :

- La validation du cycle thermique et la traçabilité du cycle lot-par-lot ;
- L'intégrité et la stérilité du circuit de transfert (de la cuve vers l'enceinte BFS), incluant les raccordements aseptiques, vannes et événements stériles ;
- La prévention des condensats et des zones mortes dans les lignes (car représentent un risque de recontamination et de compromettre la reproductibilité du cycle) ;
- Le maintien d'un environnement de classe appropriée sur le trajet du vrac et au point de remplissage (équivalent grade A au point d'injection produit). (9,21)

Une autre configuration concerne les matières premières ou principes actifs thermosensibles ou non filtrables, qui peuvent être stérilisés séparément par des méthodes adaptées telles que la chaleur sèche ou l'irradiation, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et de leur stabilité. Après stérilisation, ces composants sont transférés vers la cuve de préparation au moyen d'un isolateur fermé ou d'un système de transfert aseptique, permettant leur introduction dans le vrac sans re-stérilisation et sans compromettre l'intégrité stérile du système. Cette approche est notamment utilisée pour des substances actives stériles dont la forme pharmaceutique finale n'autorise ni filtration stérilisante ni stérilisation terminale (ex. certains stéroïdes comme le budésonide), et s'inscrit dans les principes de l'Annexe 1 des BPF concernant la maîtrise des flux de matières stériles.

Dans cette configuration, le point critique majeur réside dans le maintien de la stérilité du vrac et de l'intégrité aseptique du circuit jusqu'au remplissage, car aucune étape de filtration stérilisante aval n'est possible pour éliminer une éventuelle biocontamination après l'introduction du composant stérile. (5,9)

### 3.3 Avantages et limites du procédé BFS en matière de stérilité

#### 3.3.1 Avantages

Le procédé Blow-Fill-Seal s'est imposé comme une technologie de choix pour la fabrication aseptique de produits liquides stériles, notamment en raison de sa capacité à réduire les risques de contamination humaine et environnementale. Comme indiqué dans l'Annexe 1 des BPF de 2024, section 7, les interventions humaines représentent la principale source de contamination en zone aseptique. Le procédé BFS élimine pratiquement totalement ce facteur, grâce à un cycle entièrement automatisé où le formage du récipient, le remplissage et le scellage sont réalisés en un seul cycle continu, à l'intérieur d'un système clos. Le Guide de l'A3P de 2024 confirme que cette automatisation réduit de façon significative l'exposition du produit à l'environnement et "supprime les manipulations humaines directes dans les étapes critiques". Cette intégration de toutes les étapes de conditionnement primaire au sein d'un système clos rend le procédé BFS intrinsèquement moins exposé au risque de contamination que les procédés aseptiques traditionnels, tels que le remplissage de flacons ou de seringues préformés, qui nécessitent des transferts et des manipulations supplémentaires.

L'un des principaux avantages du BFS réside dans la maîtrise de l'environnement aseptique grâce à l'environnement clos de la machine. Le formage du récipient à partir de paraison fondue, immédiatement suivi du remplissage et du scellage, limite le temps d'exposition du produit à quelques secondes. Comme évoqué précédemment : l'intérieur du moule et de la paraison constitue une zone confinée de grade A, tandis que l'environnement immédiat de la machine est généralement classé grade C, voire grade B pour les produits à risque élevé. Cette organisation hiérarchisée des zones garantit un gradient de propreté cohérent entre les différents compartiments du procédé et participe directement à la maîtrise du risque de contamination particulaire et microbiologique.

Le procédé BFS intègre également des systèmes de nettoyage et de stérilisation en place (CIP/SIP) automatisés, qui assurent la décontamination et la stérilisation des circuits internes avant chaque production. L'association BFSIOA ainsi que l'A3P

décrivent dans leurs guides ces programmes automatisés comme des éléments essentiels du maintien de l'état stérile.

De plus, afin de garantir que le produit est filtré de manière stérile lors du remplissage, ces opérations sont complétées par la vérification de l'intégrité des filtres, notamment via le test PUPSIT, qui est désormais une exigence réglementaire suite à la révision 2022 de l'Annexe 1 des BPF. Ces cycles intégrés limitent la variabilité humaine et assurent une reproductibilité élevée des conditions aseptiques.

Sur le plan environnemental, le BFS présente une efficacité énergétique et matérielle supérieure à celle des procédés classiques. La suppression des contenants préformés, de l'utilisation de bouchons et des opérations de lavage ou d'autoclavage de ces accessoires réduit la consommation d'énergie et d'eau, ainsi que la production de déchets. Selon le PTC 2024 de BFSIOA (section "*Sustainability*"), le procédé BFS peut réduire jusqu'à 30 % la consommation énergétique par unité produite. Le Guide A3P de 2024 met également en avant sa contribution à la réduction de l'empreinte environnementale des sites de production, notamment grâce à la diminution du nombre d'utilités nécessaires (HVAC, stérilisation d'emballages, logistique des composants).

Enfin, la technologie BFS offre une grande flexibilité de conception, adaptée aux produits sensibles ou innovants. Les variantes telles que le *Cool BFS* (remplissage à température réduite) et le *Blow-Fill-Insert-Seal (BFIS)* permettent d'élargir le champ d'application du procédé aux formulations thermosensibles, aux produits biologiques et aux dispositifs combinés. Ces innovations démontrent la capacité du procédé à évoluer vers des formes pharmaceutiques avancées tout en conservant un haut niveau d'assurance de stérilité.

Remplissage aseptique classique	Procédé BFS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation de contenants préformés</li> <li>- <u>Étapes multiples</u> : Lavage → Stérilisation → Transfert → Remplissage → Bouchage.</li> <li>- Nombreuses interventions humaines et transferts des éléments produits</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En un cycle et dans la même machine : formation du récipient, remplissage et scellage</li> <li>- Système clos, sans intervention humaine</li> </ul>

*Tableau n°3 : Comparaison du procédé de remplissage aseptique et du procédé BFS*

### 3.3.2 Limites et défis

Malgré ses nombreux atouts, le procédé BFS présente quelques limites techniques et opérationnelles qui doivent être maîtrisées afin de garantir la robustesse aseptique du procédé.

L'une des principales difficultés concerne la complexité du monitoring viable, c'est à dire de la détection et du comptage des micro-organismes vivants présents dans l'air ou sur les surfaces au point de remplissage. Dans un système totalement clos, comme celui du BFS, il n'est pas possible d'effectuer un échantillonnage d'air ou de surface à l'intérieur de la zone de remplissage.

Le contrôle environnemental repose donc sur des mesures indirectes : intégrité des filtres HEPA, surveillance des pressions différentielles, monitoring particulière dans les zones adjacentes et contrôle microbiologique périodique de l'environnement périphérique. La section 9 de l'Annexe 1 des BPF précise que, dans ce cas, la justification de la stratégie de surveillance doit reposer sur une analyse de risque documentée démontrant que la conception du système assure un niveau d'assurance de stérilité équivalent à celui obtenu par un monitoring direct. Le Guide A3P 2024 confirme cette approche et recommande la mise en place d'un plan de surveillance intégré à la CCS du fabricant, incluant la vérification périodique des flux d'air et la qualification des filtres.

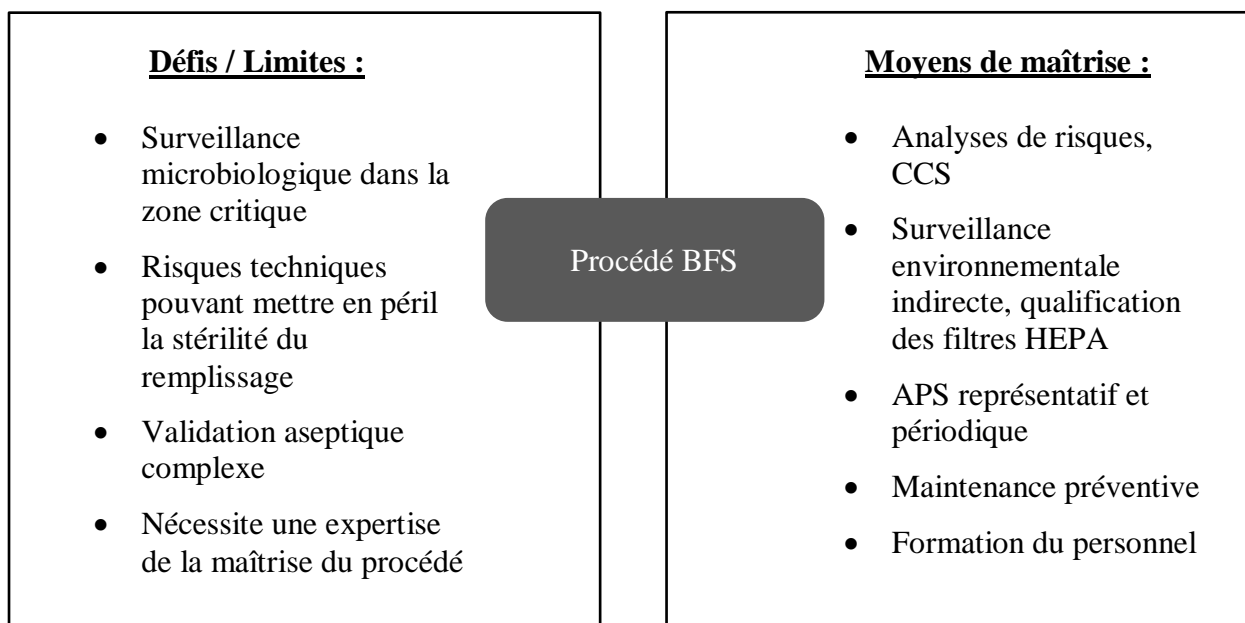
Sur le plan technique, le procédé BFS est soumis à des risques de défaillance spécifiques : fuites de fluides hydrauliques (problèmes d'étanchéité du circuit), condensation interne, génération de particules lors de l'extrusion ou de la coupe de la paraison dans les machines alternatives. Ces phénomènes peuvent compromettre la qualité du produit ou contaminer la zone de travail. Le Guide A3P 2024 insiste sur la nécessité d'une maintenance préventive rigoureuse et d'un suivi en temps réel des paramètres critiques (température d'extrusion, pression d'air, intégrité des filtres). Le PTC 2024 de BFSIOA recommande également la mise en place d'une qualification périodique des zones critiques, notamment des circuits d'air et des systèmes de filtration.

Ces principes sont pleinement alignés avec les exigences de l'Annexe 1 des BPF, qui imposent la mise en œuvre d'une maintenance préventive documentée, le contrôle continu des paramètres critiques du procédé et la vérification régulière de l'intégrité des filtres HEPA.

La validation de la stérilité d'un process Blow-Fill-Seal constitue un autre défi majeur. En raison du caractère fermé du procédé, la démonstration de la stérilité repose principalement sur l'Aseptic Process Simulation, qui simule les conditions réelles de production en remplaçant le produit par un milieu de culture.

Cette simulation constitue la seule preuve expérimentale directe de la performance aseptique du système dans sa globalité. Cependant, son interprétation exige une rigueur méthodologique particulière : définition du nombre d'unités à produire, justification statistique, gestion des écarts et validation des interventions simulées. Les BPF, dans l'Annexe 1, stipulent que l'APS doit être représentatif du procédé réel et réalisé au minimum deux fois par an, ou à chaque modification significative du procédé.

Enfin, le BFS requiert par ailleurs un haut niveau d'expertise technique, tant pour la maîtrise des opérations mécaniques que pour la compréhension de la dynamique aseptique du système. Les opérations de maintenance, les réglages de paramètres et l'interprétation des données de contrôle nécessitent un personnel spécifiquement formé, conformément aux exigences de l'Annexe 1. Toute erreur humaine, même indirecte (par exemple un mauvais paramétrage du cycle SIP), peut avoir un impact significatif sur la stérilité du lot.



*Figure n°12 : Principaux défis du procédé Blow-Fill-Seal et leviers de maîtrise associés*

En somme, la technologie BFS combine automatisation, confinement et fiabilité, mais la maîtrise de la stérilité repose sur trois piliers essentiels : la rigueur des validations (notamment par l'APS), la surveillance continue des paramètres critiques et la compétence des opérateurs. Ces défis justifient pleinement la place centrale accordée à l'Aseptic Process Simulation dans la validation et la maîtrise du procédé BFS, qui sera développée dans le chapitre suivant.

## **4. Aseptic Process Simulation (APS) et gestion des risques microbiologiques**

### **4.1 Définition et objectifs de l'APS**

L'*Aseptic Process Simulation*, ou "simulation de procédé aseptique" en français, constitue une exigence fondamentale des Bonnes Pratiques de Fabrication pour démontrer la capacité d'un procédé industriel à maintenir la stérilité d'un produit pharmaceutique durant sa fabrication, en simulant des conditions représentatives de sa production en routine.

Appelé historiquement *Media Fill Test*, *MFT*, que l'on pourrait traduire par "essai de remplissage avec milieu nutritif", l'APS consiste à reproduire l'ensemble des étapes critiques d'un procédé aseptique que sont la préparation, le transfert, le remplissage et le scellage, en remplaçant le produit pharmaceutique par un milieu de culture stérile, afin de détecter toute contamination microbienne potentielle liée aux opérations, au matériel ou à l'environnement.

Conformément à l'Annexe 1 des BPF, l'APS doit refléter fidèlement le procédé réel, incluant les conditions normales et les pires conditions ("*worst case*") représentatives de la production, telles que : les interventions manuelles prévues, les changements d'équipement et les arrêts de cycle, qu'ils soient planifiés (phases de démarrage ou d'arrêt) ou transitoires (interruptions momentanées de la machine). L'objectif est de démontrer la robustesse de l'ensemble du système aseptique, en incluant le personnel, les équipements, l'environnement et les procédures, et non seulement la performance d'un composant isolé.

Cette approche, plus globale que celle du MFT historiquement pratiqué, traduit l'évolution de la réglementation vers une validation intégrée du procédé aseptique dans son ensemble, et non plus limitée à l'étape de remplissage.

Ainsi, l'APS constitue aujourd'hui une preuve holistique de la maîtrise microbiologique du procédé.

Cette exigence répond au principe fondamental énoncé dans les BPF selon lequel la qualité (et en particulier la stérilité) ne peut être garantie par le seul contrôle du produit fini, mais repose sur la conception, la validation et la maîtrise du procédé dans son ensemble. Elle est également en cohérence avec le principe de CCS exigé par les BPF depuis leur dernière mise à jour.

L'importance de l'APS est reconnue au niveau international : la FDA, l'OMS et le PIC/S convergent pour le considérer comme un élément central de la validation des procédés aseptiques. Ces organismes le définissent comme la méthode la plus fiable pour démontrer et documenter la capacité d'un système à produire des lots stériles de manière reproductible, conformément aux exigences de Niveau d'Assurance de Stérilité. (5,9,22)

Afin de mettre en place les APS, le guide PIC/S GMP, dans sa partie sur la fabrication aseptique, insiste notamment sur la nécessité d'une analyse de risque préalable, définissant les paramètres critiques à reproduire et les interventions à simuler, afin d'assurer la représentativité et la validité des résultats. Cette recommandation est en accord avec le principe de *Quality Risk Management* repris dans les BPF. Nous approfondirons cet aspect concernant l'analyse de risque en vue des APS à la fin de ce chapitre.

L'APS occupe ainsi une place centrale dans la validation des procédés aseptiques, puisqu'il relie directement la maîtrise technique des opérations (conception des équipements, contrôle de l'environnement, qualification du personnel) à la preuve documentée exigée par les autorités, démontrant que le procédé est capable de maintenir la stérilité dans des conditions représentatives de production.

Dans le cadre spécifique de la technologie Blow-Fill-Seal, cette simulation revêt une importance particulière : la fermeture rapide et automatisée du moule rend complexe les possibilités de monitoring viable direct au point le plus critique, faisant de l'APS le principal outil de validation et de preuve de la performance aseptique globale du procédé.

L'APS est donc à la fois :

- Un outil de validation réglementaire, exigé par l'ensemble des autorités sanitaires ;
- Un moyen de démonstration scientifique de la maîtrise du risque microbiologique ;

Et un élément essentiel du système qualité pharmaceutique, garantissant que la conception et l'exploitation du procédé permettent d'obtenir de manière reproductible un produit stérile conforme.

#### 4.1.1 Le choix du milieu de culture

Le choix du milieu de culture stérile utilisé lors d'une APS constitue un paramètre critique de la fiabilité du test. Le milieu doit permettre la croissance d'un large spectre de micro-organismes représentatifs de ceux susceptibles d'être rencontrés dans l'environnement de production aseptique.

Différents types de milieux de cultures liquides peuvent être employés pour les simulations aseptiques, à condition qu'ils aient démontré leur aptitude à favoriser la croissance des micro-organismes pertinents pour le procédé concerné. Les milieux les plus fréquemment utilisés sont :

- **Le Tryptic Soy Broth (TSB) ou bouillon trypticase soja (ou trypto-caséine-soja)**, milieu nutritif polyvalent favorisant la croissance d'un large spectre de micro-organismes, incluant les bactéries aérobies, les anaérobies facultatives, ainsi que certaines levures et moisissures.
- **Le Fluid Thioglycollate Medium (FTM)**, milieu liquide enrichi favorisant la croissance des bactéries anaérobies strictes et facultatives, grâce à la consommation de l'oxygène par le thioglycolate de sodium. L'utilisation de résazurine, un colorant qui change de couleur en fonction de la quantité d'oxygène dans les zones du milieu, permet de visualiser les zones oxygénées du milieu (il est rouge/rose en cas de zone oxygénée et incolore en cas d'absence d'oxygène) ;
- **Le Sabouraud Dextrose Broth (SDB)**, utilisé dans certains cas pour la détection spécifique des levures et moisissures ;

Plus rarement, des milieux spécifiques peuvent être employés pour des essais ciblés, à condition qu'ils soient validés pour leur spectre de croissance et leur compatibilité avec le procédé simulé.

Le choix du ou des milieux dépend donc du :

- Type de produit simulé,
- Des conditions du procédé,
- Et du spectre microbien attendu dans l'environnement de production. Cette sélection doit être justifiée par une analyse de risque microbiologique et validée expérimentalement par des tests de promotion de croissance (*Growth Promotion Tests*) conformément à la Pharmacopée Européenne. (19,23)



*Figure n°13 : Principaux milieux de cultures utilisés pour les APS*

Le Tryptic Soy Broth (TSB), ou bouillon trypticase soja, est le milieu le plus couramment employé pour les simulations aseptiques, en raison de sa capacité démontrée à favoriser la croissance de micro-organismes Gram positifs, Gram négatifs, et de levures et moisissures. Sa stérilisation préalable et sa neutralité vis-à-vis des matériaux de contact doivent être validées avant utilisation.

Il est reconnu pour sa compatibilité avec de nombreux procédés aseptiques et pour son efficacité démontrée lors des essais de promotion de croissance, conformément à la Pharmacopée Européenne.

Dans le cas spécifique des procédés Blow-Fill-Seal, ce milieu doit également être évalué pour sa stabilité physicochimique aux conditions thermiques du cycle de soufflage-remplissage-scellage.

Les guides BFSIOA et A3P 2024 recommandent de vérifier que le milieu conserve ses propriétés nutritives et sa clarté après exposition à la chaleur et au cisaillement mécanique, afin de garantir la validité de la détection microbienne.

Enfin, les lots de milieu de culture doivent faire l'objet d'un test de croissance positif (*Growth Promotion Test*) avant leur utilisation, conformément à la Pharmacopée Européenne, afin de démontrer leur aptitude à soutenir la croissance de souches

d'essai de référence telles que *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* ou *Aspergillus brasiliensis*.

Le choix, la préparation et la vérification de la performance du milieu de culture constituent donc des éléments déterminants dans la fiabilité globale de l'APS et, par extension, dans la démonstration de la maîtrise du procédé aseptique. (15,24)

#### 4.1.2 Simulation des procédés aseptiques comme outil de validation

La validation constitue un principe fondamental des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Elle est définie comme l'ensemble des actions entreprises pour apporter la preuve documentée qu'un procédé, un système ou une méthode conduit de façon constante et reproductible aux résultats attendus.

Selon le Chapitre 5 des BPF (§5.23–5.26), les études de validation doivent être menées selon des procédures établies, leurs résultats consignés, et leur efficacité périodiquement revue afin de confirmer l'aptitude du procédé à atteindre les objectifs de qualité fixés.

Autrement dit, la validation ne vise pas à vérifier la conformité d'un lot isolé, mais à démontrer que le procédé de fabrication, mis en œuvre avec des équipements préalablement qualifiés, est maîtrisé dans le temps et produit de manière constante un produit conforme aux spécifications prédéfinies.

Ce principe, rappelé également dans le Chapitre 1 des BPF, garantit que la qualité d'un médicament découle de la maîtrise du procédé plutôt que du seul contrôle du produit fini.

Dans le contexte de la fabrication aseptique, la validation ne se limite pas à une étape spécifique, mais s'étend à l'ensemble du système : environnement de production, qualification du personnel, conception et fonctionnement des équipements, procédés de nettoyage et de stérilisation, ainsi qu'aux opérations critiques où la stérilité du produit peut être compromise.

L'Aseptic Process Simulation, représente l'application la plus aboutie de ce principe. En reproduisant les conditions réelles de fabrication avec un milieu de culture stérile,

l'APS permet de démontrer expérimentalement que l'ensemble du procédé, tel qu'il est opéré en routine, est capable de maintenir la stérilité du produit. Il s'agit donc d'un outil de validation global du procédé aseptique, en cohérence avec la Stratégie de Contrôle de la Contamination (CCS) exigée par la version 2024 de l'Annexe 1 des BPF.

#### 4.1.2.1 Étapes de la validation d'un procédé aseptique

La validation d'un procédé aseptique repose sur une approche structurée et séquentielle, destinée à garantir qu'un procédé, conduit avec des équipements qualifiés et selon des paramètres maîtrisés, permet d'obtenir de manière constante un produit conforme aux spécifications de stérilité et de qualité.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, Chapitre 5 §5.23–5.26), la validation doit être planifiée, réalisée conformément à des procédures approuvées, et documentée de façon à constituer une preuve objective de la maîtrise du procédé.

La démarche de validation s'appuie sur la qualification préalable des installations et équipements, suivie d'une démonstration expérimentale de la performance du procédé dans des conditions représentatives d'exploitation. On distingue ainsi trois grandes étapes, complémentaires et hiérarchisées :

##### Qualification d'installation (QI) :

La Qualification d'Installation vise à vérifier la conformité des caractéristiques de l'équipement livré avec les spécifications de conception, les plans approuvés et les exigences réglementaires.

Elle comprend la revue des documents techniques et la vérification physique de l'installation.

L'objectif est de confirmer que le système a été installé correctement et qu'il est conforme aux exigences réglementaires et techniques attendues par le concepteur et le client, avant tout essai fonctionnel.

### Qualification opérationnelle (QO) :

La Qualification Opérationnelle vise à vérifier l'ensemble des fonctionnalités et des performances de l'équipement, conformément aux préconisations du constructeur.

Elle consiste à tester les alarmes, séquences automatiques, boucles de régulation, et dispositifs de sécurité, ainsi qu'à mesurer les performances critiques : vitesses d'air, pressions différentielles, températures, humidité, intégrité des filtres HEPA, et efficacité des cycles CIP/SIP.

Dans le cadre d'un procédé aseptique, cette qualification inclut également la vérification du comportement dynamique des flux d'air et la conformité des ZAC aux classes environnementales prévues.

La QO confirme que le système fonctionne de manière stable et contrôlée dans toutes les conditions spécifiées.

### Qualification opérationnelle (QP) :

La Qualification de Performance constitue la dernière étape du processus.

Elle vise à vérifier les performances du système dans son usage réel par l'utilisateur, selon les procédures opérationnelles en vigueur, les paramètres de routine et les conditions environnementales normales.

L'objectif est de démontrer que le système, utilisé selon les méthodes approuvées, permet de produire de façon constante un produit conforme aux spécifications qualité.

Dans le cas d'un procédé aseptique, cette étape inclut la Simulation de Procédé Aseptique (Aseptic Process Simulation, APS), qui constitue la validation dynamique du procédé : le remplissage et la fermeture sont reproduits en conditions simulées, à l'aide d'un milieu nutritif stérile, afin de prouver la capacité du procédé à maintenir la stérilité tout au long de la fabrication.

Conformément à la section 9 de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (version 2024, § 9.33–9.34), la simulation de procédé aseptique doit reproduire aussi fidèlement que possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclure

toutes les étapes critiques, les interventions représentatives et les situations les plus défavorables (“*worst case*”).

Ainsi, la validation d'un procédé aseptique constitue un processus global et itératif, allant de la vérification de la conformité initiale (QI) à la démonstration expérimentale en conditions réelles (QP), en passant par l'évaluation des performances fonctionnelles (QO). L'Aseptic Process Simulation en représente l'aboutissement : elle traduit en preuve microbiologique la robustesse technique et organisationnelle du procédé. (5,9)

#### 4.1.2.2 L'APS comme validation dynamique du procédé aseptique

L'Aseptic Process Simulation (APS), également appelée simulation de remplissage avec milieu de culture, représente la phase dynamique de la validation du procédé aseptique. Contrairement aux qualifications d'installation (QI) et opérationnelle (QO), qui vérifient la conformité et les performances des équipements et des systèmes dans des conditions contrôlées, l'APS évalue la robustesse microbiologique du procédé dans des conditions simulées de production réelle.

Elle permet de démontrer que l'ensemble du procédé aseptique, incluant les équipements, les opérateurs, l'environnement et les procédures, est capable de préserver la stérilité du produit durant toute la production et notamment lors des manipulations critiques.

Il s'agit d'une validation en situation dynamique, c'est-à-dire une épreuve expérimentale du procédé dans son état opérationnel.

Selon la section 9 de l'Annexe 1 des BPF de 2024, l'APS doit imiter le procédé aseptique de routine aussi fidèlement que possible, en incluant les étapes critiques, les interventions aseptiques prévues dans la production de routine et tous les “*worst case*” susceptibles d'influencer la stérilité. Cette approche garantit que le procédé validé n'est pas uniquement performant dans des conditions idéales, mais qu'il demeure robuste face aux aléas opérationnels réels.

L'APS vise à démontrer la performance globale du procédé en matière d'assurance de stérilité. En remplaçant le produit fini par un milieu de culture nutritif, il permet de vérifier qu'aucune contamination microbienne n'est introduite pendant les opérations.

L'absence de croissance observée après incubation constitue la preuve expérimentale que les conditions aseptiques sont maîtrisées, tandis qu'une contamination identifiée conduit à une analyse de cause racine et à une revalidation corrective (BPF §9.40–9.41).

L'APS s'inscrit dans une approche de validation continue, telle que définie par les principes du *Quality by Design* (QbD) de l'ICHQ 8. Il ne s'agit pas d'un exercice ponctuel, mais d'un outil de surveillance continue de la performance du procédé aseptique tout au long de son cycle de vie. Ainsi, la réglementation impose :

- La validation initiale d'un procédé par la réalisation d'au moins trois APS conformes consécutifs avant le démarrage de la production commerciale (BPF §9.38) ;
- La revalidation périodique, généralement tous les six mois, pour chaque ligne, équipe et procédé ;
- La revalidation exceptionnelle requise après tout changement significatif pouvant affecter la maîtrise aseptique (changement d'équipement, d'environnement, de paramètres de procédé ou d'organisation du travail).

Cette approche permet de confirmer de manière régulière la capacité du procédé à rester sous contrôle, en cohérence avec le principe de "validation continue" inscrit dans le Chapitre 1 des BPF.

Le procédé aseptique reposant sur une interaction directe entre les opérateurs, les équipements et l'environnement, l'APS évalue également la dimension humaine du procédé. Les opérateurs y sont mis en situation réelle, avec les mêmes gestes, durées d'intervention et changements d'équipe que lors de la production. Selon l'Annexe 1 (§9.38), chaque opérateur impliqué dans les opérations aseptiques doit participer à au moins une APS conforme par an, ce qui souligne le rôle central du facteur humain dans la prévention de la contamination.

Ainsi, l'APS constitue le maillon final de la validation du procédé aseptique : il relie la conception maîtrisée (démontrée par la QI et la QO) à la preuve expérimentale de la

stérilité (QP). En reproduisant les conditions normales et défavorables de production, il atteste de la capacité du système à produire, de manière reproductible et contrôlée, un produit stérile conforme. Cette démonstration fonde la confiance réglementaire dans la robustesse du procédé et dans la fiabilité du système d'assurance qualité.

#### *4.1.2.3 Cas particulier du procédé Blow-Fill-Seal*

La mise en œuvre des APS dans un procédé BFS présente des particularités liées à la nature même de cette technologie. Le BFS est un procédé ayant un haut degré d'automatisation et de confinement, qui complexifie la définition et la justification scientifique des conditions de simulation.

Contrairement aux procédés aseptiques classiques utilisant des contenants préformés, la zone critique du BFS est localisée à l'intérieur de la paraison, au moment de l'ouverture du moule, du remplissage et de la fusion finale du récipient. Cette zone n'est pas directement accessible pour la surveillance microbiologique de l'environnement, en raison du confinement physique et de la rapidité du cycle. Dès lors, l'APS constitue le principal moyen expérimental permettant d'évaluer la maîtrise microbiologique du procédé.

Conformément à la section 9 de l'Annexe 1 des BPF de 2024, la simulation doit reproduire aussi fidèlement que possible les conditions de fabrication de routine, en incluant toutes les étapes critiques du cycle BFS.

Les interventions prévues dans le procédé réel (par exemple, introduction d'outils stériles, réalimentation en matière première ou changement de filtre) doivent être intégrées à la simulation à une fréquence et dans des conditions représentatives de la production (BPF 2024, § 9.33 - 9.36).

Le Guide A3P 2024 sur la technologie Blow-Fill-Seal précise que la conception du plan d'APS en BFS doit s'appuyer sur une analyse de risque préalable identifiant les points potentiels d'introduction de contamination. Les facteurs les plus critiques comprennent notamment :

- La stérilisation et l'intégrité des circuits d'air stérile et des filtres hydrophobes,
- La maîtrise des paramètres d'extrusion et de soufflage,

- Et la propreté et la maintenance des têtes de remplissage (ou aiguilles),

Le document “*Points to Consider*” 2024 de la BFSIOA (section *Aseptic Process Simulation*) recommande de réaliser les APS avec un milieu nutritif dont les propriétés physiques sont représentatives du produit réel, afin d’assurer que les conditions de remplissage et de refroidissement du polymère ne compromettent pas la viabilité d’éventuels micro-organismes introduits.

Ce document insiste également sur la nécessité d’utiliser un volume de remplissage suffisant pour garantir le contact du milieu avec toutes les surfaces en contact produit, conformément aux exigences de l’Annexe 1 des BPF (§ 9.40).

En raison de l’automatisation poussée du procédé, certaines interventions manuelles typiques des procédés ouverts n’ont pas lieu d’être dans un système BFS. Toutefois, l’Annexe 1 exige que la simulation couvre les situations les plus défavorables plausibles, telles que les arrêts momentanés de cycle, les redémarrages de ligne ou les opérations de maintenance planifiées (BPF 2024, § 9.36). Ces situations constituent les *worst cases* du procédé BFS et doivent être justifiées dans le protocole d’APS.

Sur le plan de l’interprétation des résultats, les critères d’acceptabilité restent identiques à ceux des autres procédés aseptiques : l’absence totale de croissance microbienne est attendue pour une simulation conforme. En cas de contamination détectée, une investigation des causes racines doit être menée, incluant l’examen des enregistrements du cycle, de la filtration d’air, des températures d’extrusion et des séquences automatisées. Trois APS consécutifs conformes sont alors requises pour restaurer la validation du procédé.

Ainsi, l’APS appliquée au procédé BFS constitue une validation dynamique intégrée : elle confirme, en conditions représentatives, la capacité du système fermé à maintenir la stérilité du produit malgré les contraintes thermiques, mécaniques et environnementales du cycle. Elle traduit concrètement l’articulation entre la conception hygiénique des équipements, la maîtrise des paramètres critiques et la conformité réglementaire exigée par l’Annexe 1 des BPF. (9,15,24)

Après avoir défini le rôle de l’Aseptic Process Simulation (APS) dans la validation des procédés aseptiques et décrit ses spécificités pour la technologie Blow-Fill-Seal, il convient désormais d’en examiner la mise en œuvre pratique. Cette étape est

déterminante pour garantir que la simulation reflète fidèlement la réalité du procédé et permette d'en démontrer la maîtrise microbiologique.

## 4.2 Mise en œuvre d'une APS dans un procédé BFS

### 4.2.1 Méthodologie générale

La mise en œuvre d'un Aseptic Process Simulation (APS) dans un procédé Blow-Fill-Seal repose sur une méthodologie structurée, définie par un protocole approuvé avant exécution. Cette méthodologie a pour objectif de reproduire les conditions réelles de fabrication afin d'évaluer la maîtrise du procédé dans son intégralité.

Avant le démarrage, les équipements, les utilités et les zones à atmosphère contrôlée doivent être qualifiés et nettoyés selon les procédures de routine. Le milieu de culture, dont le choix et la validation ont été présentés précédemment (cf. section 4.1.1), est transféré vers la ligne par un circuit stérile et utilisé dans des conditions représentatives du procédé réel.

La simulation doit reproduire toutes les étapes critiques du processus aseptique, y compris :

- Les paramètres de fonctionnement de la ligne (vitesse de remplissage, température, pressions etc.) ;
- Les interventions autorisées dans le procédé de routine (réglages, changements de formats, interventions correctives planifiées) ;
- Et, le cas échéant, les *worst cases* réalistes identifiés par l'analyse de risque microbiologique.

Le protocole d'APS doit définir précisément :

- Les objectifs de l'essai,
- Le nombre d'unités à remplir,
- Les critères d'acceptation,

- Et les mesures de surveillance environnementale associées. Selon l'Annexe 1 (§ 9.40), un minimum de 5000 à 10 000 unités est généralement requis pour garantir la représentativité statistique du test.

Chaque simulation doit couvrir toutes les phases d'un cycle de production, depuis la préparation du matériel jusqu'à la fin du conditionnement. La durée doit être représentative du plus long lot ou de la plus longue campagne de production réalisée en conditions normales (§ 9.38).

Autrement dit, la simulation doit couvrir la durée maximale d'exposition du système aseptique, afin d'évaluer le procédé dans les conditions les plus exigeantes de routine.

Concrètement, cela signifie que si plusieurs produits sont fabriqués sur une même ligne BFS, il convient de sélectionner celui dont le cycle de production est le plus long : par exemple un grand volume de solution ophtalmique nécessitant plusieurs heures de remplissage continu, plutôt qu'un petit volume de collyre ou d'unidose plus rapide à produire.

Ce choix permet de tester la robustesse du procédé face à une exposition prolongée du matériel, du personnel et de l'environnement, et d'intégrer des facteurs tels que le changement d'équipe, la fatigue opérateur ou l'accumulation de charges thermiques et particulières dans les zones critiques.

Les unités remplies dans le cadre de l'APS sont incubées dans des conditions favorisant la croissance microbienne, selon deux plages de température complémentaires :

- 20–25 °C, favorisant la croissance des micro-organismes psychrotrophes, c'est-à-dire capables de se développer à des températures modérées ou basses, proches de la température ambiante (ex. *Pseudomonas spp.*, *Cladosporium spp.*) ;
- Puis 30–35 °C, favorisant la croissance des micro-organismes mésophiles, qui se multiplient de manière optimale à température corporelle (ex. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*).

Il est à noter qu'afin d'assurer un contact homogène du milieu avec toutes les surfaces internes du récipient, les unités produites sont inversées ou soumises à une agitation douce avant l'incubation (§ 9.41 BPF 2024).

L'incubation s'étend sur une durée minimale de 14 jours, conformément à la Pharmacopée européenne, chapitre 2.6.1 (Essai de stérilité). Dans la pratique industrielle, il est courant d'effectuer une lecture intermédiaire à 7 jours, suivie d'une lecture finale à 14 jours. Cette première lecture permet de détecter précocement une contamination, d'identifier d'éventuelles tendances récurrentes et de réagir plus rapidement en cas d'écart (par exemple en bloquant une ligne ou un environnement à risque). Toutefois, seule la lecture finale à 14 jours est prise en compte pour la conclusion officielle de l'APS, afin de garantir que les micro-organismes à croissance lente (comme certaines moisissures) aient eu le temps de se développer.

Après incubation, une inspection visuelle complète est réalisée : toute unité présentant une turbidité est considérée comme contaminée. Une APS non conforme (détection d'une contamination) déclenche une investigation de cause racine, suivie de la mise en place d'actions correctives et d'une revalidation (BPF 2024 § 9.46).

La réconciliation des unités produites constitue une étape indispensable à la fiabilité de la simulation. Toutes les unités réparties doivent être retracées, comptabilisées et documentées : celles incubées, celles exclues pour des raisons justifiées (par exemple : tests destructifs, défauts d'aspect), et celles éliminées conformément aux pratiques de production habituelles. Cette réconciliation garantit qu'aucune unité n'a été omise lors de l'évaluation et qu'aucune contamination potentielle n'a échappé au contrôle, conformément aux exigences de l'Annexe 1 (§ 9.47). Elle contribue également à la représentativité de la simulation, en assurant que l'APS reflète fidèlement la production d'un lot de routine dans son intégralité.

#### 4.2.2 Spécificités pour les lignes Blow-Fill-Seal (BFS)

L'application de l'APS à la technologie BFS présente des particularités, liées à la nature fermée et automatisée du procédé. Le BFS combine extrusion, soufflage, remplissage et scellage dans une seule enceinte stérile, ce qui limite

considérablement les manipulations humaines, mais impose une validation rigoureuse des zones critiques.

La simulation BFS utilise le même polymère plastique que la production réelle. Le cycle comprend :

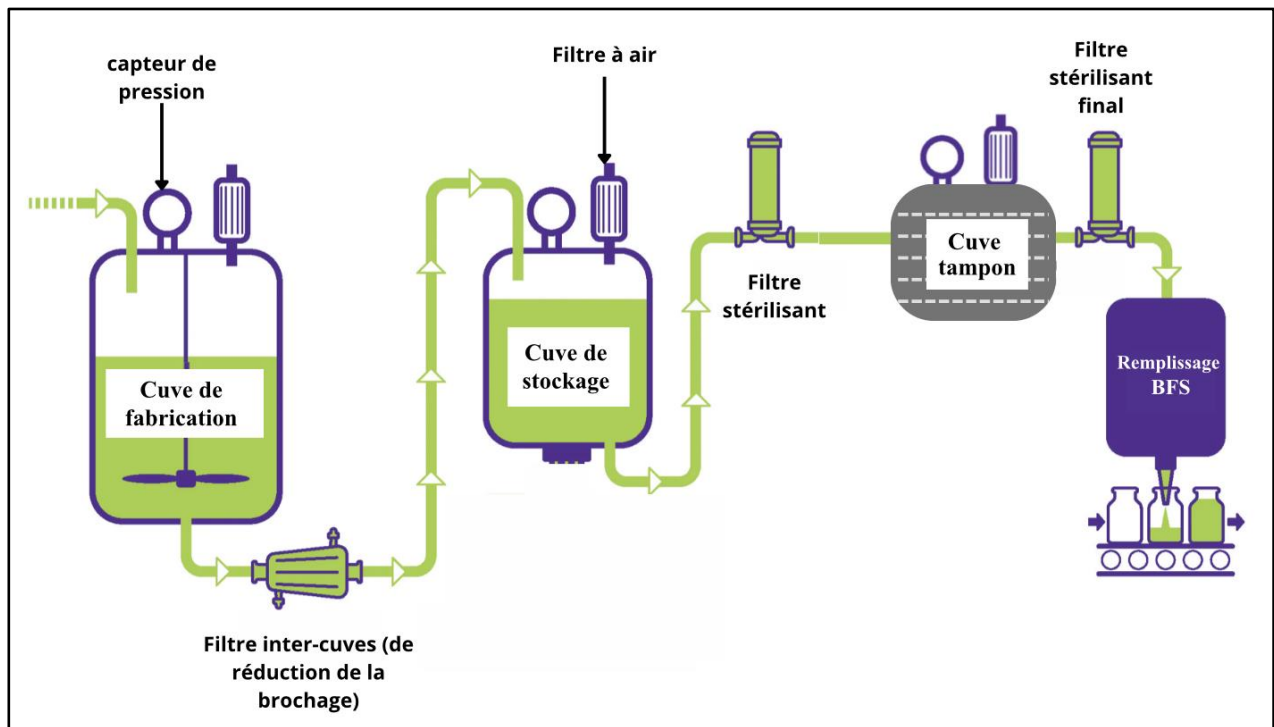
- L'extrusion du polymère fondu sous air stérile,
- La formation de la paraison,
- Le soufflage du récipient,
- Le remplissage aseptique avec le milieu de culture stérile,
- Le scellage,
- Puis la découpe et la collecte des unités.

Chaque phase est documentée afin d'assurer la traçabilité des paramètres critiques : température de fusion, pression d'air stérile, durée de contact direct entre le produit et l'atmosphère de la zone de remplissage, et intégrité de la zone de classe A.

Une des étapes critique est le transfert stérile du milieu de culture vers la tête de remplissage : il doit être effectué via un circuit stérilisé en place (SIP) et maintenu en surpression positive. Les têtes de remplissage (ou aiguilles de dosage) constituent un point de vulnérabilité potentiel à la contamination, elles constituent une des zones critiques à évaluer durant l'APS.

Enfin, les unités produites lors de l'APS doivent être conditionnées dans des contenants transparents afin de permettre la détection visuelle d'une éventuelle turbidité.

Lorsque le conditionnement commercial est opaque (par exemple en polymère ambré), des récipients transparents de configuration équivalente doivent être utilisés pour la simulation, ou, à défaut, une méthode alternative de détection de la croissance microbienne doit être validée.



*Figure n°14 : Schéma de principe du circuit du produit dans une ligne de fabrication BFS (avec double-filtration stérilisante), afin d'illustrer le flux des APS*

#### 4.2.3 Moyens de surveillance et documentation

Le succès d'une simulation BFS repose sur la surveillance continue de l'environnement et sur une documentation exhaustive de toutes les opérations.

Pendant toute la durée de l'APS, le système de surveillance doit être identique à celui de la production réelle. Ces données constituent des éléments de preuve de la maîtrise aseptique et doivent être intégrées au rapport d'APS (§ 9.43).

Chaque étape de la simulation doit être enregistrée de manière chronologique et signée, de la même façon que pour les lots de produits fabriqués en routine. Les incidents, déviations ou interventions non prévues doivent également être documentés et évalués. En cas de contamination observée, une analyse de cause racine et une revalidation sont obligatoires (§ 9.46).

Le rapport final d'APS compile :

- Le protocole et ses justifications,

- Les enregistrements de production et de surveillance,
- Les résultats d'incubation,
- Les conclusions et actions correctives le cas échéant.

Ce rapport constitue la preuve documentaire que le procédé BFS est capable de maintenir la stérilité du produit dans les conditions normales et défavorables de production.

### 4.3 Analyse des résultats et critères d'acceptabilité

L'interprétation des résultats d'une APS constitue une étape déterminante de la validation du procédé aseptique. Elle permet de conclure, sur des bases scientifiques et réglementaires, à la maîtrise ou non du procédé dans ses conditions réelles d'exécution. Conformément à l'Annexe 1 des BPF (§9.45–9.49), cette analyse repose à la fois sur l'examen visuel des unités incubées, la justification du nombre d'unités testées et la traçabilité de toutes les interventions réalisées pendant la simulation.

#### 4.3.1 Lecture et interprétation des résultats

À l'issue de la période d'incubation, généralement 14 jours, chaque unité remplie est inspectée visuellement par un personnel qualifié afin de détecter toute turbidité, opalescence ou dépôt indiquant une croissance microbienne. Cette lecture doit être réalisée dans des conditions d'éclairage et d'environnement favorables à la détection de contaminations, comme l'exige l'Annexe 1.

Dans la pratique, une lecture intermédiaire est souvent réalisée à J7 avant la lecture finale à J14. Cette approche repose sur la nécessité d'optimiser la détection de différents types de contaminants microbiens, qui présentent des cinétiques de croissance variables : un certain nombre d'organismes (levures, moisissures ou certains aérobies) peuvent commencer à se développer plus rapidement à des températures plus basses, tandis que d'autres, notamment des bactéries mésophiles plus lentes, nécessitent une incubation prolongée pour atteindre un niveau de

croissance visible. Une stratégie d'incubation en deux phases : 7 jours à une température modérée (20–25 °C) suivis de 7 jours à une température plus élevée (30–35 °C), permet ainsi de maximiser la probabilité de récupérer à la fois des microorganismes à croissance lente et des contaminants thermotolérants, sans privilégier l'un ou l'autre.

La lecture intermédiaire à J7 permet donc d'identifier précocement des signes de contamination susceptibles de se manifester rapidement, tout en fournissant une première indication du comportement microbiologique du lot simulé. La lecture finale à J14 est nécessaire pour s'assurer qu'aucun contaminant à croissance plus lente n'est passé inaperçu, ce qui offre une fenêtre d'observation suffisante et cohérente avec les conditions d'incubation recommandées par les bonnes pratiques de simulation de procédé aseptique.

Les unités sont considérées conformes lorsqu'aucune croissance visible n'est observée après incubation complète. Toute unité présentant une turbidité ou un signe de croissance doit être isolée et faire l'objet d'une identification microbiologique au niveau de l'espèce (§9.43), afin de faciliter la recherche de la source de contamination (opérateur, environnement, équipement).

L'interprétation des résultats ne se limite pas à un constat visuel : Elle doit aussi s'appuyer sur une justification scientifique de la taille d'échantillon et de la représentativité du lot simulé. La Pharmacopée européenne (chap. 2.6.1), en accord avec les BPF de 2024 recommande qu'un minimum de 5 000 à 10 000 unités soit réparti pour chaque APS, ou, pour les petits lots, un volume équivalent à la production réelle. Cette approche permet d'obtenir une puissance statistique suffisante pour détecter une éventuelle contamination à une fréquence faible (< 0,1 %), représentative du niveau de qualité attendu en production aseptique.

#### 4.3.2 Critères d'acceptabilité réglementaires

Le résultat attendu d'une APS est l'absence totale de croissance microbienne. Toute unité contaminée rend l'essai non conforme, sauf justification clairement documentée

et validée par une analyse de risque démontrant une cause non représentative du procédé de routine.

En cas d'échec, l'Annexe 1 (§9.46–9.47) impose la réalisation de trois APS conformes consécutifs pour revalider le procédé et démontrer que la maîtrise aseptique a été restaurée.

Cette exigence s'applique aussi lors d'une modification significative du procédé ou d'un équipement critique.

Le dossier d'APS doit inclure l'ensemble des enregistrements : unités produites, incubées et rejetées, résultats de surveillance environnementale et interventions opératoires (§9.47). Ces éléments garantissent la traçabilité complète de l'essai et la justification scientifique de sa validité.

#### 4.3.3 Gestion d'un échec ou d'une contamination

Lorsqu'une contamination est observée, l'APS est considérée comme non conforme et doit déclencher une investigation approfondie visant à identifier la ou les causes racines les plus probables (§9.46).

Cette investigation doit inclure :

- La revue des enregistrements de production (paramètres, alarmes, interventions) ;
- Les résultats de surveillance environnementale ;
- L'analyse microbiologique des isolats identifiés ;
- Et, le cas échéant, l'évaluation des pratiques opératoires observées durant la simulation.

Les causes peuvent être multiples, telles que : défaillance d'un flux d'air, contamination de surface, erreur de manipulation, ou perte d'intégrité d'un équipement.

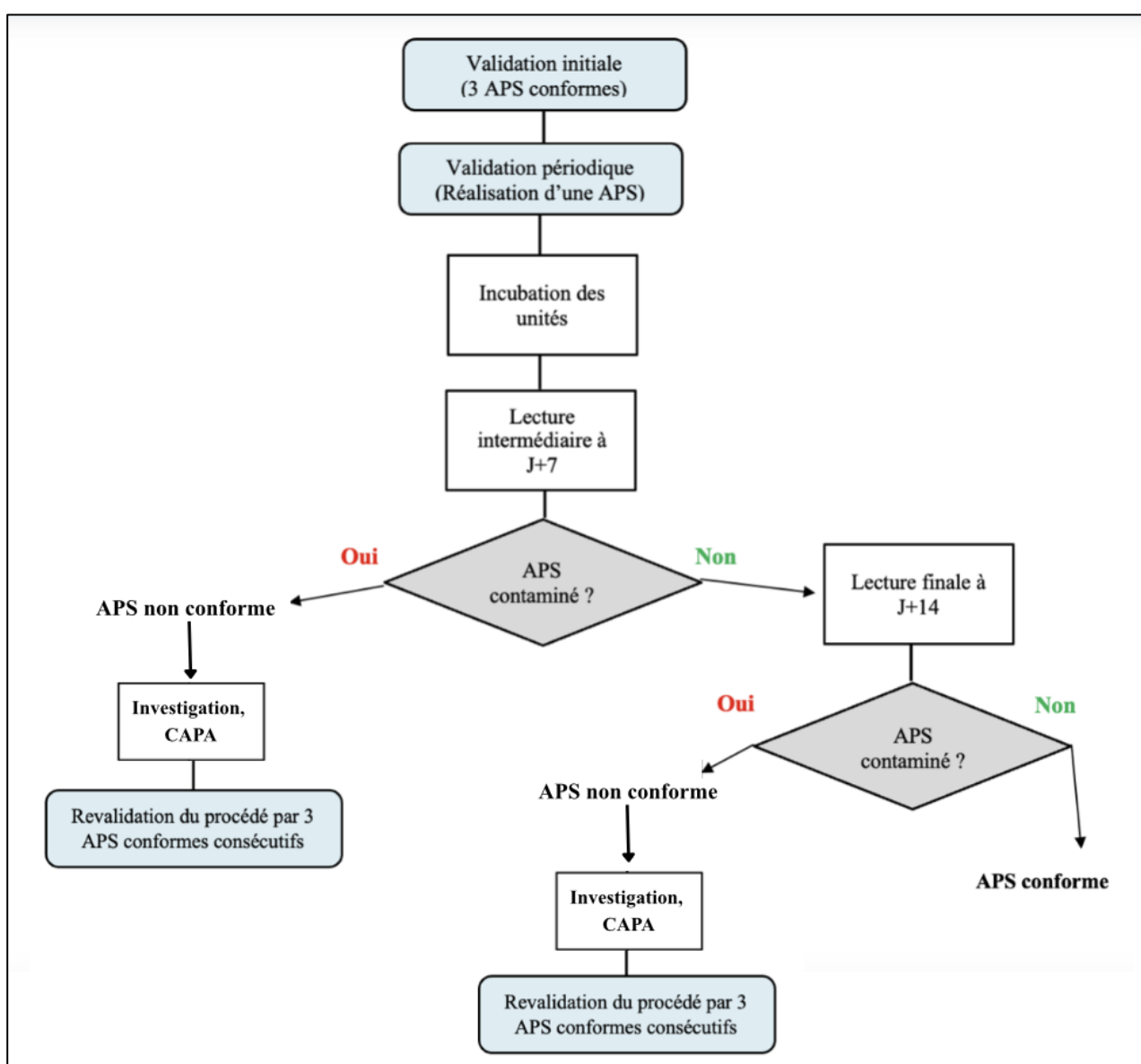
Une fois les causes racines identifiées, des actions correctives et préventives (CAPA) doivent être mises en œuvre et documentées, conformément au système qualité pharmaceutique.

Avant toute reprise de production, il est obligatoire de réaliser une nouvelle série d'APS afin de démontrer que le niveau de maîtrise initial du procédé a été restauré.

Conformément à l'Annexe 1 (§ 9.46), trois APS consécutifs conformes sont requises pour revalider le procédé et autoriser la reprise de la production aseptique.

Les lots produits après un APS non conforme doivent être mis en quarantaine jusqu'à ce que l'investigation soit clôturée et les conclusions validées par l'assurance qualité.

Ainsi, la gestion des résultats d'un APS constitue un véritable outil de décision et d'amélioration continue, au cœur du système qualité pharmaceutique.



*Figure n°15 : Exemple de logigramme décisionnel d'une Aseptic Process Simulation (APS) pour la validation et la revalidation*

## 5. Conclusion

La maîtrise de l'asepsie demeure un pilier fondamental de la production pharmaceutique, garantissant la sécurité du patient et la qualité du médicament. La révision 2024 de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication marque une évolution majeure dans la manière d'envisager la validation des procédés aseptiques : elle ne se limite plus à vérifier la conformité, mais impose désormais une approche scientifique et dynamique de la maîtrise de la stérilité.

L'introduction du terme Aseptic Process Simulation, en remplacement de l'ancien *Media Fill Test (MFT)*, symbolise cette évolution conceptuelle. L'APS n'est plus perçu comme un simple test périodique, mais comme une simulation intégrée au cycle de vie du procédé, destinée à démontrer, en conditions réelles, la robustesse microbiologique du système. La réglementation explicite désormais de manière beaucoup plus détaillée les exigences liées à cette simulation : définition des conditions représentatives et défavorables, justification des volumes, fréquence des essais, prise en compte du facteur humain, et gestion documentée des écarts. Cette évolution s'inscrit dans la logique du *Quality Risk Management* et de la *Contamination Control Strategy*, en plaçant la démonstration de maîtrise au cœur du système qualité pharmaceutique.

L'application de ces exigences au procédé Blow-Fill-Seal (BFS) illustre la pertinence et la complexité de cette approche. Cette technologie, bien que hautement automatisée, reste soumise aux mêmes exigences que tout autre procédé aseptique : identification des zones critiques, contrôle des paramètres environnementaux, validation des séquences et gestion des interventions humaines. L'APS y joue un rôle essentiel en reproduisant, dans des conditions contrôlées, les étapes du BFS, dans le but d'apporter une preuve directe de la robustesse du système de confinement aseptique.

L'APS, appliqué au BFS, devient ainsi un outil de confirmation globale : il valide non seulement l'intégrité de la conception technique, mais aussi la pertinence du contrôle environnemental et la qualification du personnel impliqué.

Ce travail met également en évidence que la fiabilité d'une APS repose sur une approche intégrée : sélection et validation du milieu de culture, justification du plan expérimental, réconciliation complète des unités, et analyse critique des résultats. Ces pratiques concrétisent les principes du *Quality by Design* (QbD), en établissant un lien direct entre conception maîtrisée et performance microbiologique.

Enfin, ce travail met en lumière la nécessité d'une amélioration continue :

- Renforcement de la formation et de la qualification du personnel,
- Exploitation plus fine des données issues des APS pour ajuster les paramètres de procédé,
- Et intégration, à terme, d'outils technologiques permettant une surveillance en temps réel de la contamination viable.

Dans cette perspective, l'APS se positionne non plus comme une exigence réglementaire ponctuelle, mais comme un outil vivant de l'assurance qualité, au service de la performance, de la transparence et de la sécurité du médicament.

Ainsi, l'APS illustre pleinement la transformation de la validation pharmaceutique : De la simple conformité procédurale vers une maîtrise démontrée, documentée et durable du risque microbiologique dans sa globalité, un enjeu clé pour les procédés aseptiques avancés tels que le Blow-Fill-Seal.

## 6. Références bibliographiques

1. Markarian J. Considering Blow-Fill-Seal for Biologic Drugs | Pharmaceutical Technology [Internet]. 2025 . Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/considering-blow-fill-seal-for-biologic-drugs>
2. Solutions d'emballage aseptique de Rommelag [Internet]. Disponible sur: <https://www.rommelag.com/fr/>
3. Blow/Fill/Seal Applications | Weiler Engineering, Inc. [Internet]. Disponible sur: <https://www.weilerengineering.com/blow-fill-seal-applications>
4. A3P - Association pour les Produits Propres et Parentéraux. EU GMP Annex 1 (2022): Aseptic Process Simulation (APS). De nouveaux "challenges" pour l'industrie pharmaceutique ? [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2023. Disponible sur: <https://www.a3p.org/eu-gmp-annex-1-2022-aseptic-process-simulation-aps-de-nouveaux-challenges-pour-lindustrie-pharmaceutique/>
5. Publication of revised PIC/S Annex 1 [Internet]. [cité 27 déc 2025]. Disponible sur: <https://picscheme.org/en/news/publication-of-revised-pics-annex-1>
6. Congrès International A3P 2018 : restitution des messages clés de la table ronde sur la révision de l'Annexe 1. [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2019. Disponible sur: <https://www.a3p.org/congres-international-a3p-2018-restitution-des-messages-cles-de-la-table-ronde-sur-la-revision-de-lannexe-1/>
7. Zimmer T. ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering. 2022. ISPE - Annex 1 Implementation Strategies | Pharmaceutical Engineering. Disponible sur: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/annex-1-implementation-strategies>
8. MOREAU A. EU GMP Annexe 1. Mise en œuvre de la Stratégie de Contrôle de la Contamination. A3P-Association pour les Produits Propres et Parentéraux éd. Disponible sur: <https://www.a3p.org/eu-gmp-annexe-1-strategie-controle-contamination/>

9. ANSM - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, Mai 2024 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/13/20240613-guide-bpf-2024-2.pdf>
10. Barrier Technologies & Revision of Annex 1: requirements & operational [Internet]. A3P - Pharmaceutical & Biotechnology Industry. 2023. Disponible sur: <https://www.a3p.org/en/barrier-technologies-revision-of-annex-1-requirements-operational-responses-for-manufacturers/>
11. ANSM - Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, 2022 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
12. BFS industrie pharma : performance, applications et durabilité [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2025. Disponible sur: <https://www.a3p.org/technologie-blow-fill-seal-industrie-pharma-performance-applications-durabilite/>
13. Brevetti Angela. Aseptic Packaging Machines Manufacturers [Internet]. Brevetti Angela. Disponible sur: <https://www.brevettiangela.com/company/>
14. From Concept to Innovation the Journey of Blow-Fill-Seal Technology - BFS Machine [Internet]. <https://bfsmachine.net/>. Disponible sur: <https://bfsmachine.net/from-concept-to-innovation-the-journey-of-blow-fill-seal-technology/>
15. BFS International Operators Association. Points to Consider (PTC) 2024 BFSIOA [Internet]. Disponible (pour les membres de l'association) sur: <https://www.bfsioa.org/>
16. Technologie Blow-Fill-Seal de l'inventeur [Internet]. Disponible sur: <https://www.rommelag.com/fr/technologie/blow-fill-seal>
17. AAF International. EN1822 Une norme pour classer les filtres à particules en différentes classes d'efficacité [Internet]. Disponible sur: <https://aafeurope.fr/solutions-et-services/qualite-de-lair-interieur-iaq/en1822>
18. EDQM. Portal. Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), monographie 5.1.1 "Méthodes de stérilisation". Disponible sur: <https://www.coe.int/en/web/portal>

19. EDQM. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), monographie 2.6.1 “Essai de stérilité”. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
20. A3P. Décontamination et stérilisation par le peroxyde d’hydrogène vaporisé [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2017 Disponible sur: <https://www.a3p.org/traitement-peroxyde-dhydrogene-vaporise-de-decontamination-a-sterilisation/>
21. EMA - Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container [Internet]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en.pdf)
22. FDA - Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice. 2004;
23. EDQM. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), monographie 2.6.12 “Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests”. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/>
24. GIC, A3P (Groupe d’Intérêt commun, Association pour les Produits Propres et Parentéraux). Le procédé Blow Fill Seal (BFS) pour les produits injectables VOL .N° 18 - GIC, A3P. Maison Edition A3P Collection; 2024.

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

**Nom :** ZIMBRIL

**Prénom :** Jeanne-Olive

**Titre de la thèse :**

**L'Aseptic Process Simulation (APS) et son rôle dans la maîtrise des risques microbiologiques. Application au procédé Blow-Fill-Seal (BFS) dans un contexte réglementaire en évolution.**

**Mots-clés :** Aseptic Process Simulation ; Media Fill Test ; Blow-Fill-Seal ; Fabrication aseptique ; Annexe 1 des BPF ; Gestion des risques qualité ;

---

**Résumé :**

La fabrication de médicaments stériles constitue un enjeu majeur de santé publique, la moindre contamination microbiologique pouvant entraîner des conséquences cliniques graves. Dans ce contexte, la maîtrise des procédés aseptiques repose sur une combinaison rigoureuse de technologies, de contrôles et de stratégies de gestion des risques. La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) s'est imposée comme une solution industrielle de référence grâce à son haut niveau d'automatisation et à la réduction significative des interventions humaines, identifiées comme une source majeure de contamination. Toutefois, la performance intrinsèque d'un procédé ne saurait suffire à garantir la stérilité sans une démonstration expérimentale de sa maîtrise.

La révision de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, entrée en vigueur en 2023, illustre le renforcement des exigences réglementaires en matière de fabrication des médicaments stériles. Cette nouvelle version introduit notamment la Contamination Control Strategy (CCS) et met en avant l'Aseptic Process Simulation

(APS), nouvelle appellation du Media Fill Test, comme un outil central de validation et de surveillance des procédés aseptiques. L'objectif de cette thèse est d'analyser le rôle de l'APS dans la maîtrise des procédés aseptiques, illustré par l'exemple de la production industrielle par technologie Blow-Fill-Seal, dans un contexte réglementaire en évolution.

Ce travail s'appuie sur une analyse approfondie du cadre réglementaire et des référentiels techniques applicables à la fabrication aseptique, ainsi que sur une étude des pratiques industrielles reconnues dans le domaine. La technologie Blow-Fill-Seal est analysée au regard de son fonctionnement, de ses spécificités et de ses enjeux en matière de maîtrise de la contamination. L'Aseptic Process Simulation est ensuite examinée comme un outil central de démonstration et de surveillance de la maîtrise microbiologique des procédés aseptiques, en particulier lorsqu'elle est appliquée à une technologie automatisée telle que le BFS.

L'analyse met en évidence que, malgré les avantages structurels du procédé Blow-Fill-Seal, l'APS demeure indispensable pour démontrer la robustesse microbiologique du procédé dans des conditions représentatives de la production de routine. La révision de l'annexe 1 a conduit à une explicitation et à un renforcement des exigences relatives aux APS, tant sur le plan méthodologique que documentaire, et à leur intégration dans une approche globale et proactive de maîtrise des risques au sein de la *Contamination Control Strategy*.

Ainsi, l'Aseptic Process Simulation s'affirme comme un levier fondamental de l'assurance de la stérilité et de la conformité réglementaire des procédés aseptiques modernes. Son rôle est particulièrement stratégique pour des technologies automatisées telles que le Blow-Fill-Seal, dans un environnement réglementaire de plus en plus exigeant.

---

### **Membres du jury :**

**Président :** Dr. Marie-Bénédicte Romond, Professeure des Universités en bactériologie-virologie et Dr. en Pharmacie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Dr. Youness Karrouit, Maître de Conférences et Dr. en Pharmacie, Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

& Dr. Géméchis Bobo, Dr. en Pharmacie et Responsable Assurance Qualité Stérilité chez Unither Pharmaceuticals, à Amiens.