

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 15/09/2026
Par M. BUDZYK Cédric

Maîtrise des paramètres environnementaux non viables
dans un isolateur de répartition aseptique :
cas pratique du site de production de vaccins de Saint-Amand-Les-Eaux

Membres du jury :

Président : Madame SIEPMANN Florence, Professeur des universités en Pharmacotechnie industrielle de la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame HAMOUDI Mounira, Maître de conférences des universités en Pharmacotechnie industrielle de la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DELVAL François, Directeur Affaires Pharmaceutiques du site de production pharmaceutique de GlaxoSmithKline de Saint-Amand-Les-Eaux



UFR3S-Pharmacie

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



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



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

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

UFR3S

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

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

Faculté de Pharmacie

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

Pascal ODOU

Anne GARAT

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



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
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 Économie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



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

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
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 Économie 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 Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

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



Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie 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 Économie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaires (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	

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

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

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

Enseignant contractuel

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



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



REMERCIEMENTS

Il y a, parmi ces pages, certaines plus simples que d'autres à rédiger. Les remerciements font sans doute partie de celles-ci, car ils me permettent d'exprimer toute ma gratitude à celles et ceux qui, à leur manière, ont contribué à l'élaboration de cette thèse, mais aussi à mon parcours personnel et professionnel.

Je tiens tout d'abord à remercier David et Hélène, mes managers, pour leur confiance, leur accompagnement et les responsabilités qui m'ont été confiées tout au long de cette expérience chez GSK. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance, qui m'ont permis de progresser et de prendre pleinement part aux différents projets qui m'ont été confiés.

Je souhaite également remercier l'ensemble de mes collègues du site de GSK de Saint-Amand-les-Eaux, et plus particulièrement les équipes avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler quotidiennement. Merci pour votre accueil, votre aide, les échanges, les discussions et tous ces moments qui ont rendu cette expérience professionnelle particulièrement enrichissante. Au-delà des compétences techniques acquises, cette année m'a permis de découvrir et de mieux comprendre la richesse du travail collectif au sein d'un environnement industriel.

Je remercie également Mounira Hamoudi, ma directrice de thèse, pour son accompagnement, ses remarques toujours pertinentes et le temps consacré à la relecture et à l'amélioration de ce travail. Son regard critique et son exigence m'ont permis de prendre du recul sur mon travail et de faire évoluer cette thèse jusqu'à sa version finale.

Je remercie les membres du jury pour le temps consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour l'intérêt porté à ce sujet.

Une pensée particulière pour Juliette, avec qui j'ai partagé cette filière industrie. Merci pour tous ces moments passés à avancer ensemble, à réviser, à refaire le monde entre deux fiches et à nous entraider lorsque les cours semblaient parfois ne jamais vouloir se terminer. Avoir quelqu'un avec qui partager ces années, les révisions, les doutes et les réussites a énormément compté dans mon parcours.

Je ne peux évidemment pas terminer ces remerciements sans penser à ma famille.



À mes parents, Valérie et Dominique, merci pour votre soutien sans faille, votre patience, votre confiance et votre amour. Merci d'avoir toujours été là, dans les moments faciles comme dans ceux qui l'étaient beaucoup moins, et de m'avoir accompagné à chaque étape de ces longues années d'études. Cette réussite est aussi la vôtre.

À mon frère Dimitri, à Pauline, Victoire, Alix et à ma grand-mère Jacqueline, merci pour vos encouragements, vos attentions, vos sourires et tous ces moments qui permettent de prendre du recul lorsque les études prennent parfois trop de place.

À mes amis les plus proches, Adrien, Axel, Arthur, François, Ugo et Teaylor, merci pour votre amitié précieuse, votre présence, votre humour et toutes les parenthèses qui m'ont permis de souffler au milieu des révisions, des examens et des journées interminables. Merci d'avoir été là, chacun à votre manière, pendant toutes ces années.

Et enfin, Camille.

Il m'est difficile de terminer ces remerciements sans avoir une pensée pour toi. Tu as été présente pendant une grande partie de ces années d'études et tu m'as accompagné du début à la fin de ce parcours. Tu as été mon binôme de révisions, de fiches, de soirées à travailler tard et de nombreux moments de doute. Tu m'as énormément aidé, soutenu et encouragé, bien souvent sans même t'en rendre compte.

Je garderai une profonde reconnaissance pour tout ce que nous avons partagé et pour la place que tu as occupée dans cette partie de ma vie. Merci pour tout ce que tu as apporté, que cela soit à mon parcours ou en dehors des études, et pour avoir été là pendant ces années qui m'ont conduit jusqu'à cette dernière page.



ABRÉVIATIONS

- **AL** (Alert Limit) - Seuil d'alerte
- **BPF** - Bonnes Pratiques de Fabrication
- **CAPA** (Corrective and Preventive Actions) - Actions correctives et préventives
- **CCS** (Contamination Control Strategy) - Stratégie globale de maîtrise de la contamination
- **CFU** (Colony Forming Unit) - Unité formant colonie
- **CIP** (Cleaning In Place) - Nettoyage en place
- **CSP** – Code de santé publique
- **DMAIC** - Define ; Measure ; Analyze ; Improve ; Control
- **EM** (Environmental Monitoring) - Surveillance environnementale
- **FDA** (Food and Drug Administration) - Autorité de santé américaine
- **GEMBA** - Observation terrain
- **GMP** (Good Manufacturing Practices) - Équivalent international des BPF
- **GSK** - GlaxoSmithKline
- **HEPA** (High Efficiency Particulate Air) - Filtre à haute efficacité
- **HVAC** (Heating, Ventilation and Air Conditioning) - Système de traitement d'air
- **H₂O₂** - Peroxyde d'Hydrogène
- **ICH** (International Council for Harmonisation) - Harmonisation internationale
- **ISO** (International Organization for Standardization) - Organisation internationale de normalisation
- **KPI** (Key Performance Indicator) - Indicateur de performance
- **NV** - Non viable (particules)
- **OCABR** - Official Control Authority Batch Release
- **OMCL** - Official Medicines Control Laboratory
- **OMS** - Organisation Mondiale de la Santé
- **OOT** (Out Of Trend) - Résultat hors tendance
- **OOS** (Out Of Specification) - Résultat hors spécifications
- **PC** - Pieds cubes
- **PEMS** - Particle and Environment Monitoring System
- **PQS** – Pharmaceutical Quality System
- **QA** - Quality Assurance (Assurance Qualité)
- **RABS** (Restricted Access Barrier System) - Système barrière à accès restreint
- **RCA** (Root Cause Analysis) - Analyse des causes racines
- **SAE** - Saint-Amand-Les-Eaux
- **SAP** - Systems, Applications, and Products in Data Processing
- **SIP** (Sterilization In Place) - Stérilisation en place

- **SQIPP** - Safety, Quality, Identity, Purity, Potency
- **Trend** - Analyse de tendance des données
- **UDAF** (Unidirectional Air Flow) - Flux d'air unidirectionnel
- **V** - Viable (microbiologique)
- **VHP** (Vaporized Hydrogen Peroxide) - Peroxyde d'hydrogène vaporisé
- **ZAC** - Zone à Atmosphère Contrôlée
- **6M** - Matériel, Méthode, Main d'œuvre, Milieu, Machine, Mesure



Table des matières

INTRODUCTION	20
PARTIE 1 - GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS INJECTABLES ET LES VACCINS	22
1 PRÉPARATIONS PARENTÉRALES	22
2 CAS PARTICULIER DU VACCIN	23
2.1 DÉFINITION D'UN VACCIN	23
2.2 NATURE BIOLOGIQUE D'UN VACCIN	24
2.3 SPECIFICITÉS DE FABRICATION D'UN VACCIN	24
2.4 MODALITÉS DE LIBÉRATION D'UN VACCIN	25
2.5 PROCÉDES DE RÉPARTITION ASEPTIQUE D'UN VACCIN	27
PARTIE 2 - MAÎTRISE DE L'ENVIRONNEMENT EN PRODUCTION ASEPTIQUE	28
1 CLASSIFICATION DES ZONES À ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE	28
2 HABILLAGE DU PERSONNEL EN ZONE CLASSÉE	29
3 STRATÉGIE DE CONTRÔLE DE LA CONTAMINATION	30
4 PARAMÈTRES ENVIRONNEMENTAUX SURVEILLÉS EN ZONE CLASSÉE	32
4.1 PARAMÈTRES VIABLES	32
4.2 PARAMÈTRES NON VIABLES	32
5 EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES RELATIVES AU MONITORING ENVIRONNEMENTAL NON-VIABLE	33
5.1 BONNES PRATIQUES DE FABRICATION	33
5.2 21 CFR PART 211	34
5.3 NORME ISO 14644	35
5.4 AUTRES RÉFÉRENTIELS	36
5.5 OBJECTIFS DU MONITORING ENVIRONNEMENTAL	36
6 ISOLATEURS ET RESTRICTED ACCESS BARRIER SYSTEM	37
6.1 ISOLATEURS	37
6.2 RESTRICTED ACCESS BARRIER SYSTEM	41
6.3 COMPARAISON ENTRE ISOLATEURS ET RABS	41
7 ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES DE L'ANNEXE 1	42
7.1 RENFORCEMENT DES EXIGENCES SUR LES ISOLATEURS ET LE MONITORING ENVIRONNEMENTAL	42
7.2 SEUILS LIMITES DE PARTICULES NON VIABLES	42
7.3 CHOIX DE SEUILS INTERNES PLUS STRICTS	42
8 OBJECTIFS ET DÉMARCHE DU PROJET : PROJET « BON DU PREMIER COUP » OU « RIGHT FIRST TIME »	43
PARTIE 3 – CAS PRATIQUE : PROJET D'AMÉLIORATION CONTINUE VISANT À RÉDUIRE LES DÉVIATIONS ASSOCIÉES AUX DÉPASSEMENTS DE SEUILS PARTICULAIRES	45
1 PRÉSENTATION DU SITE DE PRODUCTION GSK SAINT-AMAND-LES-EAUX	45
1.1 HISTORIQUE DU SITE	45
1.2 MISSIONS PRINCIPALES	46
1.3 ORGANISATION DE LA PRODUCTION	46
1.4 PRÉSENTATION DE LA LIGNE DE RÉPARTITION ÉTUDIÉE	48
1.5 ORGANISATION QUALITÉ AUTOUR DE L'ASEPSIE	49
2 CONTEXTE ET PROBLÉMATIQUE	51
2.1 DÉVIATIONS LIÉES AUX PARTICULES	51
2.2 IMPACT SUR LA QUALITÉ DES LOTS PRODUITS	53
2.3 ENJEUX POUR LA SÉCURITÉ DU PATIENT	54
3 PROJET D'AMÉLIORATION : DÉMARCHE DMAIC	55
3.1 DÉFINIR	55



3.2	MESURER.....	61
3.3	ANALYSER	67
3.4	AMELIORER	71
3.5	CONTROLLER : RESULTATS ET BENEFICES DU PROJET	74
4	ANALYSE CRITIQUE DU PROJET : MATRICE SWOT	79
4.1	FORCES (STRENGTHS)	79
4.2	FAIBLESSES (WEAKNESSES)	79
4.3	OPPORTUNITES (OPPORTUNITIES)	80
4.4	MENACES (THREATS)	80
5	DISCUSSION ET COMPARAISON DES PRATIQUES.....	81
	CONCLUSION.....	83
	BIBLIOGRAPHIE	85



Table des illustrations

Figure 1 : Concentration maximale autorisée de particules totales selon la classe (Annexe 1 Chap. 4.27 des BPF).....	28
Figure 2 : Tableau comparatif entre la classification des zones par les BPF et la norme ISO 14644.	29
Figure 3 : Concentrations maximales admissibles pour les particules selon la classification ISO (9).	35
Figure 4 : Tableau comparatif entre les isolateurs et les RABS.	41
Figure 5 : Organisation du site GSK SAE.	45
Figure 6 : Étapes de production d'un vaccin sur le site de GSK SAE.....	48
Figure 7 : Tenues des ZAC.	48
Figure 8 : Cuve de vaccins HIBERIX.	48
Figure 9 : Laveuse de flacons de vaccins.	48
Figure 10 : Isolateur de répartition du service Lyophilisation.	49
Figure 11 : Lyophilisateur et UTCAR.	49
Figure 12 : Organisation des événements non planifiés selon les procédures internes de GSK.	51
Figure 13 : Schéma des positions approximatives des compteurs particuliers.	57
Figure 14 : Schéma du circuit de mesure des particules.....	59
Figure 15 : Seuils d'alertes et d'actions du site de GSK selon les grades des salles.	60
Figure 16 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon la ligne de production. ..	62
Figure 17 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon l'équipement.	63
Figure 18 : Répartition des déviations pour pics particuliers dans l'isolateur BOSCH selon la position du compteur.	64
Figure 19 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon l'étape de production dans laquelle est rencontrée l'alarme.	65
Figure 20 : Répartition des déviations pour pics particuliers au cours des trois principales étapes de production selon l'activité en cours dans l'isolateur.....	65
Figure 21 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon le matériel manipulé au moment de l'alarme.....	66
Figure 22 : Chope et son support.	68
Figure 23 : Vue éclatée de la vanne à boule.....	68
Figure 24 : Schéma d'une vanne à membrane.	73
Figure 25 : Nombre de déviations pour pics particuliers rencontrées entre janvier 2024 et novembre 2025.	75
Figure 26 : Ratio du nombre de déviations pour pics particuliers entre janvier 2024 et novembre 2025.	76
Figure 27 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées à une manipulation aseptique entre janvier 2024 et novembre 2025.	77
Figure 28 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées au circuit de mesure entre janvier 2024 et novembre 2025.....	77
Figure 29 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées aux casses flacons entre janvier 2024 et novembre 2025.....	78
Figure 30 : Machine robotisée de remplissage de flacons Steriline (site de Staubli).	82



INTRODUCTION

Dans un contexte pharmaceutique marqué par un renforcement constant des exigences réglementaires et une attention accrue portée à la qualité des médicaments, la maîtrise des procédés de fabrication constitue un enjeu majeur pour les industriels de santé. Les autorités sanitaires nationales et internationales attendent aujourd'hui des fabricants qu'ils démontrent non seulement la conformité de leurs produits aux exigences réglementaires, mais également leur capacité à maîtriser de manière proactive les risques susceptibles d'impacter la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments mis à disposition des patients.

Cette exigence est particulièrement importante dans le domaine des médicaments injectables, et plus encore pour les vaccins, dont la fabrication repose sur des procédés complexes et des conditions environnementales hautement contrôlées. En raison de l'impossibilité de recourir à une stérilisation terminale pour de nombreux vaccins, la garantie de leur stérilité repose essentiellement sur la maîtrise des procédés aseptiques et de l'environnement de production. La prévention des contaminations microbiologiques et particulières constitue ainsi un élément fondamental de la stratégie globale de maîtrise de la qualité.

Dans ce contexte, le pharmacien industriel occupe une place centrale. Garant de la qualité pharmaceutique tout au long du cycle de vie du médicament, il participe à la mise en œuvre des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), à l'analyse des risques, à la gestion des déviations, à l'amélioration continue des procédés et à la protection du patient. Son rôle s'inscrit dans une démarche globale visant à assurer que chaque lot fabriqué répond aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité définies par les autorités réglementaires.

Parmi les nombreux paramètres surveillés en environnement aseptique, le monitoring des particules non viables représente un indicateur essentiel du niveau de maîtrise des zones de production. Le suivi continu de ces particules permet d'évaluer l'efficacité des systèmes de traitement d'air, d'identifier précocement d'éventuelles dérives environnementales et de prévenir les situations susceptibles de compromettre la qualité des produits fabriqués. Le renforcement récent des exigences de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication témoigne de l'importance croissante accordée à cette surveillance environnementale dans les stratégies modernes de maîtrise de la contamination.



Cette thèse s'intéresse à la maîtrise des paramètres environnementaux non viables au sein d'un isolateur de répartition aseptique utilisé pour la fabrication de vaccins sur le site de production GSK de Saint-Amand-les-Eaux. Réalisé dans le cadre d'un projet d'amélioration continue visant à réduire les déviations associées aux dépassements de seuils particuliers, ce travail illustre la manière dont l'exploitation des données environnementales, l'analyse des causes racines et la mise en œuvre d'actions correctives permettent d'améliorer la performance des procédés tout en renforçant le niveau de maîtrise qualité.

Dans une première partie, les notions réglementaires et scientifiques relatives aux médicaments injectables seront présentées. Une seconde partie sera consacrée à la maîtrise de l'environnement des zones de production aseptiques, à la classification des zones, au fonctionnement des isolateurs, à leur intérêt dans la fabrication des vaccins ainsi qu'à la surveillance des différents paramètres. Une troisième partie décrira un cas pratique en lien avec le maintien sous contrôle des paramètres environnementaux, réalisée sur le site GSK de Saint-Amand-les-Eaux afin de présenter la démarche mise en œuvre, les résultats obtenus ainsi que les enseignements pouvant être tirés de ce projet dans une perspective d'amélioration continue et de maîtrise de la contamination.

Enfin, un dernier chapitre sera consacré à la comparaison des pratiques utilisées sur le site de GSK avec d'autres méthodes existantes, et nous en évaluerons les points forts et les points faibles.

Ainsi, ce travail illustre la contribution du pharmacien industriel à la sécurisation des procédés aseptiques et à la garantie de la qualité des médicaments injectables, dans un objectif permanent de protection du patient et de conformité aux exigences réglementaires.



PARTIE 1 - GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS INJECTABLES ET LES VACCINS

Un site de production doit répondre à de nombreux critères afin d'assurer la qualité finale du médicament (1) :

- La conformité des locaux, des équipements et des procédés ;
- La qualification et la validation des procédés ;
- Le contrôle des matières premières ;
- La traçabilité complète des lots ;
- La gestion des déviations, des OOS, des CAPA et des changements.

Ces exigences permettent de garantir que le médicament est sûr, efficace, de qualité constante et correctement surveillé.

Tout médicament doit répondre à ces trois exigences :

- Qualité : une composition maîtrisée, reproductible, conforme aux spécifications, et une stabilité démontrée tout au long de sa durée de conservation ;
- Sécurité : un rapport bénéfice/risque positif avec des effets indésirables identifiés, évalués et surveillés ;
- Efficacité : démontrée par des données scientifiques solides.

Ces exigences reposent sur l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF/GMP), qui encadrent l'ensemble des opérations de production et de contrôle afin d'assurer que chaque lot fabriqué est conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1 Préparations parentérales

Selon la monographie générale 0520 « Préparations parentérales » de la Pharmacopée européenne, les préparations injectables sont « des préparations parentérales liquides stériles destinées à être administrées par injection. Les préparations parentérales regroupent l'ensemble des préparations destinées à être injectées, perfusées ou implantées » (2).

Un médicament injectable est administré par voie parentérale, c'est-à-dire qu'il contourne le tractus gastro-intestinal et franchit les barrières naturelles de l'organisme.

Tous les médicaments injectables sont destinés à une voie critique.

Dans le domaine de la stérilité, une voie est généralement considérée comme critique lorsqu'elle met le produit en contact avec :



- Le système vasculaire ;
- Des tissus ou organes normalement stériles ;
- Le liquide céphalorachidien ;
- Certaines cavités internes.

C'est le cas de toutes les voies injectables :

- Intraveineuse (IV) ;
- Intramusculaire (IM) ;
- Sous-cutanée (SC) ;
- Intradermique (ID) ;
- Intra-articulaire ;
- Intrathécale ;
- Intraoculaire ;
- Etc.

C'est pour cette raison que les injectables doivent satisfaire à des exigences strictes :

- Stérilité et absence de toutes substances pyrogènes (Ph. Eur. 2.6.1) (3) ;
- Absence d'endotoxines bactériennes (Ph. Eur. 2.6.14) (4) ;
- Être limpide si c'est une solution, avec contrôle de particules visibles et non visibles ;
- Fabrication selon les exigences de l'Annexe 1 des BPF.

Les voies parentérales permettent :

- Une administration de produits non absorbables par d'autres voies ;
- Une rapidité d'absorption et donc d'action du principe actif ;
- L'obtention d'une biodisponibilité maximale ;
- L'administration de substances à faible durée d'action et faible marge de sécurité.

2 Cas particulier du vaccin

2.1 Définition d'un vaccin

Selon l'article L5121-1 du CSP, un vaccin est défini comme un « médicament biologique (appartenant au groupe des biomédicaments) dont le principe actif contient un antigène destiné à stimuler la réponse immunitaire de façon spécifique et durable » (3).



2.2 Nature biologique d'un vaccin

Les vaccins et les produits injectables classiques se différencient en raison de leur nature biologique.

La fabrication des vaccins est associée à de nombreuses contraintes techniques, organisationnelles et réglementaires, liées à leur nature biologique et à la complexité des procédés mis en œuvre. Les matières premières biologiques utilisées (cellules, virus, bactéries, protéines recombinantes) présentent une variabilité intrinsèque, nécessitant un contrôle rigoureux de leur origine, de leur qualification et de leur constance dans le temps.

Leur fonctionnement repose sur des mécanismes immunologiques spécifiques, engendrant une réponse immunitaire protectrice pour prévenir l'apparition d'une maladie ou en réduire la gravité. Le vaccin est donc utilisé à des fins prophylactiques.

2.3 Spécificités de fabrication d'un vaccin

Les procédés de production comportent souvent des étapes longues (culture cellulaire, fermentation, purification, inactivation ou atténuation, formulation, remplissage aseptique), chacune devant être parfaitement maîtrisée afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini. Ces étapes sont particulièrement sensibles aux écarts de paramètres critiques (température, pH, temps d'incubation, agitation, conditions aseptiques), ce qui impose un haut niveau de maîtrise des procédés.

En général, la stérilisation d'un médicament repose sur deux approches principales, avec un choix qui dépend des caractéristiques physicochimiques du produit, de sa stabilité et de sa compatibilité avec les procédés de stérilisation (4–6).

La première approche est la stérilisation terminale, qui consiste à stériliser le produit après son conditionnement définitif dans son contenant final (flacon, seringue, poche...). Cette méthode est considérée comme la plus sûre car elle permet d'éliminer les micro-organismes éventuellement introduits au cours des différentes étapes de fabrication. L'Annexe 1 des BPF précise d'ailleurs que la stérilisation terminale doit être privilégiée chaque fois qu'elle est techniquement réalisable.

Les principaux procédés de stérilisation terminale sont :

- Stérilisation par chaleur humide (autoclavage) : procédé de référence utilisant de la vapeur d'eau saturée, généralement à 121 °C ou 134 °C.
- Stérilisation par chaleur sèche : utilisée notamment pour les récipients en verre ou les matériaux résistants à de hautes températures.



- Stérilisation par rayonnements ionisants (gamma ou faisceau d'électrons) : principalement destinée aux dispositifs médicaux et à certains composants pharmaceutiques.
- Stérilisation par gaz (oxyde d'éthylène) : réservée à certains dispositifs médicaux thermosensibles et rarement utilisée pour les médicaments.

Les vaccins étudiés dans le cadre de ce travail ne peuvent pas être soumis à une stérilisation terminale conventionnelle, notamment en raison de la sensibilité de leurs constituants biologiques aux contraintes physicochimiques de certains procédés de stérilisation. Leur fabrication repose ainsi sur des procédés aseptiques permettant de préserver la qualité et l'activité des composants jusqu'au conditionnement final.

De ce fait, la stérilité des vaccins repose sur la maîtrise complète d'une production aseptique, qui consiste à assembler, filtrer, répartir et conditionner un produit préalablement stérilisé dans un environnement maîtrisé, afin de préserver sa stérilité jusqu'au conditionnement final.

La fabrication aseptique présente un niveau de risque intrinsèquement plus élevé que la stérilisation terminale, puisqu'aucune étape ultérieure ne permet d'éliminer une éventuelle contamination introduite au cours du procédé.

Elle nécessite donc la mise en œuvre d'une Stratégie de contrôle de la contamination ou Contamination Control Strategy (CCS) robuste afin de garantir l'assurance de stérilité, qui sera détaillée au point 2 de la seconde partie.

De plus, cela impose une validation des procédés aseptiques en passant par des simulations de procédés aseptiques ou Aseptic Process Simulation (APS) (7).

2.4 Modalités de libération d'un vaccin

Pour les vaccins commercialisés dans l'Union européenne, la libération d'un lot repose sur deux niveaux de contrôle complémentaires : le premier est réalisé sous la responsabilité du fabricant, tandis que le second correspond à un contrôle indépendant effectué par une autorité officielle.

Dans un premier temps, le fabricant réalise l'ensemble des contrôles prévus par l'autorisation de mise sur le marché. La Personne Qualifiée examine le dossier de lot, les résultats analytiques, les données de production, les éventuelles déviations ainsi que la conformité du lot aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux spécifications approuvées. À l'issue de cette revue, elle procède à la certification pharmaceutique du lot.



Dans un second temps, les vaccins sont soumis à la libération officielle des lots par une autorité de contrôle (Official Control Authority Batch Release ou OCABR), ce qui fait que la certification par le fabricant ne suffit pas à autoriser leur mise sur le marché. Un second contrôle, indépendant du fabricant, est réalisé par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (Official Medicines Control Laboratory ou OMCL), appartenant au réseau européen coordonné par la Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé (EDQM).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet à l'OMCL des échantillons représentatifs du lot, accompagnés du protocole de production et de contrôle. Ce dossier contient notamment les résultats des essais réalisés par le fabricant, conformément aux méthodes et aux spécifications approuvées dans l'autorisation de mise sur le marché.

L'OMCL procède à une revue indépendante du protocole de lot et réalise une sélection d'essais de laboratoire définis dans les lignes directrices OCABR propres à chaque type de vaccin. Ces essais peuvent notamment porter sur l'identité, l'activité ou la puissance, la teneur en antigène, l'innocuité ou d'autres paramètres critiques de qualité, selon les caractéristiques du produit.

Lorsque les résultats des essais officiels et l'examen du protocole de lot sont satisfaisants, l'autorité compétente délivre un certificat d'OCABR. Ce certificat atteste que le lot est conforme aux exigences de qualité approuvées et permet sa mise à disposition sur le marché.

Le contrôle OCABR réalisé par un État membre est reconnu par les autres États membres de l'Union européenne et de l'Espace économique européen. Il n'est donc pas nécessaire de répéter les mêmes contrôles officiels dans chaque pays où le lot doit être commercialisé.

Ce dispositif constitue ainsi un niveau supplémentaire de garantie, indépendant du fabricant, particulièrement adapté aux médicaments biologiques complexes tels que les vaccins. Il complète, sans la remplacer, la certification du lot réalisée par la Personne Qualifiée.

Ce processus est régi par l'article 114 de la directive 2001/83/CE, qui prévoit la possibilité pour un État membre d'exiger la transmission d'échantillons de chaque lot de produit immunologique à un OMCL avant sa mise sur le marché, avec reconnaissance du contrôle déjà effectué par un autre État membre.



2.5 Procédés de répartition aseptique d'un vaccin

La répartition aseptique constitue une étape critique de la fabrication du vaccin. Elle consiste à remplir le contenant final (flacon, seringue ou cartouche) avec un produit stérile dans un environnement maîtrisé, afin de préserver sa stérilité jusqu'au conditionnement définitif.

Selon les caractéristiques du médicament, deux principaux procédés de répartition peuvent être distingués (6,8) :

- La répartition liquide consiste à introduire directement la solution stérile dans le contenant final, qui est ensuite immédiatement fermé par un bouchon et/ou un système de fermeture adapté.
- La répartition avec lyophilisation, où la solution stérile est introduite dans les flacons puis ceux-ci sont partiellement bouchés afin de permettre les échanges de vapeur d'eau au cours du cycle de lyophilisation.

Les médicaments lyophilisés sont destinés à améliorer la stabilité de principes actifs sensibles à l'humidité ou à la chaleur.

Les flacons sont transférés vers le lyophilisateur où le produit subit successivement une phase de congélation, une dessiccation primaire par sublimation de la glace, puis une dessiccation secondaire permettant d'éliminer l'humidité résiduelle.

À l'issue du cycle, les flacons sont entièrement bouchés, généralement sous vide ou sous atmosphère contrôlée, avant d'être sertis.

La répartition des produits lyophilisés présente des contraintes supplémentaires par rapport à la répartition liquide, notamment en raison des transferts entre l'isolateur et le lyophilisateur, du maintien des conditions aseptiques pendant toute la durée du procédé et de la maîtrise des paramètres critiques de lyophilisation.

Ces exigences renforcent l'importance des technologies barrières, du monitoring environnemental et de la stratégie globale de maîtrise de la contamination.



PARTIE 2 - MAÎTRISE DE L'ENVIRONNEMENT EN PRODUCTION ASEPTIQUE

L'absence de stérilisation terminale rend la maîtrise de l'environnement de production critique, du fait que la stérilité du produit fini dépend exclusivement de la prévention des contaminations tout au long du procédé.

1 Classification des zones à atmosphère contrôlée

La production aseptique comprend une classification des zones de production selon leur niveau de propreté particulaire et microbiologique.

Ceci est décrit dans l'Annexe 1 des BPF avec une répartition en quatre niveaux (11) :

- Grade D : Zone à risque faible.
Exemples d'activités : opérations préliminaires, manipulations de composants non stériles.
- Grade C : Zone à risque modéré, utilisée pour les étapes moins critiques.
Exemples d'activités : préparation et assemblage des composants, préparation des équipements.
- Grade B : Environnement de fond du grade A en production aseptique.
Exemples d'activités : préparation aseptique, interventions des opérateurs autour des zones critiques.
- Grade A : zone critique dans laquelle sont réalisées les opérations présentant le niveau de risque le plus élevé, notamment lorsque le produit ou les composants stériles sont exposés. Ces zones sont généralement protégées par un flux d'air unidirectionnel.
Exemples d'activités : remplissage aseptique, connexions stériles, zones sous flux laminaire ou à l'intérieur d'isolateurs.

Tableau 1: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la classification

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

^(a) Les particules de taille égale ou supérieure à $5 \mu\text{m}$, peuvent être prises en compte dans la classification lorsque cela est préconisé dans la CCS ou dans l'historique des tendances.

^(b) Pour la classe D, les limites « en activité » ne sont pas prédéfinies. Le fabricant doit établir ces limites sur la base d'une analyse des risques et sur l'historique (données de routine), le cas échéant.

Figure 1 : Concentration maximale autorisée de particules totales selon la classe (Annexe 1 Chap. 4.27 des BPF).



La classification BPF est généralement mise en parallèle avec celle de la norme ISO 14644, qui est également utilisée pour la qualification et la surveillance des salles propres (9).

<u>BPF</u>	<u>ISO 14644</u>
Classe A	ISO 5
Classe B	ISO 5
Classe C	ISO 7
Classe D	ISO 8

Figure 2 : Tableau comparatif entre la classification des zones par les BPF et la norme ISO 14644.

Cette correspondance est indicative et ne constitue pas une équivalence réglementaire stricte entre les classifications BPF et ISO 14644, celles-ci reposant sur des conditions et des critères de classification distincts.

Les étapes de fabrication doivent être opérées dans des environnements classés (grades A et B), avec un contrôle strict de la qualité de l'air, de la pression différentielle des zones, de la température et de l'hygrométrie.

2 Habillage du personnel en zone classée

Ces zones classées sont traversées par de nombreux flux (personnel, matières, équipements, déchets) qui nécessitent un haut niveau de maîtrise, assurée par des procédures d'habillage strictes et une formation continue du personnel aux comportements aseptiques (10,11).

Le personnel constitue la principale source potentielle de contamination dans les environnements de production aseptique (12). Au cours de son activité, un opérateur émet continuellement des particules d'origine cutanée, des fibres textiles ainsi que des micro-organismes pouvant compromettre la qualité des médicaments injectables.

L'accès aux zones de production classées s'effectue selon le principe de l'habillage croissant, consistant à augmenter progressivement le niveau de protection au fur et à mesure que l'opérateur accède à des zones de plus haut niveau de propreté. Cette progression permet de limiter l'introduction de particules et de micro-organismes dans les zones critiques en évitant qu'un opérateur ne traverse directement une zone de faible classification vers une zone de classification supérieure. L'habillage est réalisé dans des zones de transit dédiées (SAS) selon une séquence prédéfinie comprenant généralement le lavage et la désinfection des mains, le port d'une charlotte, d'un cache barbe (si nécessaire), de surchaussures, d'une combinaison, d'une cagoule, d'un masque, de lunettes de protection lorsque nécessaire, puis de gants adaptés à la



classe de propreté concernée. Le respect rigoureux de cette séquence est essentiel afin d'éviter toute recontamination des éléments de la tenue au cours de l'habillage. Les vêtements utilisés en production aseptique sont spécifiquement conçus pour limiter l'émission de particules et retenir les contaminants générés par le personnel. Ils sont fabriqués à partir de matériaux synthétiques à faible relargage particulaire, présentant des propriétés antistatiques et une faible capacité de dégradation. Les coutures, fermetures et systèmes d'ajustement sont conçus afin de limiter la libération de fibres et d'assurer une couverture maximale du corps.

Les tenues doivent couvrir entièrement la peau exposée. Les poignets sont ajustés afin d'assurer une continuité avec les gants et de limiter toute émission particulaire provenant des avant-bras. En zone aseptique, seules les parties correspondant aux yeux peuvent rester découvertes.

Les gants constituent une interface critique entre l'opérateur et le produit. Ils doivent être compatibles avec les opérations réalisées, régulièrement désinfectés au cours des manipulations et remplacés selon des procédures définies. Leur intégrité est indispensable au maintien de l'état de maîtrise de l'environnement. L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication souligne que la qualité des vêtements, leur méthode d'habillage ainsi que le comportement des opérateurs constituent des éléments essentiels de la stratégie globale de maîtrise de la contamination. Ainsi, le port d'une tenue adaptée ne constitue pas à lui seul une garantie de maîtrise de la contamination. Son efficacité repose également sur la qualification des opérateurs, le respect des procédures d'habillage, la surveillance des pratiques en production ainsi que le maintien des conditions environnementales définies pour chaque zone classée.

3 Stratégie de contrôle de la contamination

Selon l'Annexe 1, la Stratégie de contrôle de la contamination (Contamination Control Strategy ou CCS) correspond à une stratégie documentée, globale et fondée sur l'analyse des risques, visant à identifier, évaluer, maîtriser et surveiller l'ensemble des sources potentielles de contamination susceptibles d'affecter la qualité des médicaments fabriqués, en particulier dans le cadre des procédés aseptiques (13).

Cette approche repose sur le principe selon lequel la qualité et la stérilité d'un médicament ne peuvent pas être garanties uniquement par des contrôles réalisés sur le produit fini. Elles doivent être assurées tout au long du procédé de fabrication par la maîtrise de l'ensemble des facteurs susceptibles d'introduire une contamination microbiologique, particulaire ou pyrogène.



Les principaux objectifs de la CCS sont :

- Identifier les sources potentielles de contamination (personnel, équipements, locaux, matières premières et procédés) ;
- Évaluer les risques associés à ces différentes sources de contamination ;
- Définir et mettre en œuvre des mesures préventives adaptées ;
- Vérifier l'efficacité des mesures de maîtrise mises en place ;
- Garantir le maintien de l'état de contrôle des procédés dans le temps ;
- Assurer une amélioration continue du système qualité.

La CCS s'appuie sur de nombreux éléments du système qualité pharmaceutique, notamment :

- La conception des locaux et des flux ;
- La qualification des équipements ;
- La validation des procédés aseptiques ;
- Les programmes de nettoyage et de désinfection ;
- La qualification du personnel et la formation aux comportements aseptiques ;
- La gestion des déviations et des CAPA ;
- Le monitoring environnemental viable et non viable.

Dans l'Annexe 1 des BPF, la CCS occupe une place centrale puisqu'elle constitue le cadre permettant de justifier l'ensemble des mesures de maîtrise de la contamination mises en œuvre sur un site de production. Les industriels doivent démontrer que les différents éléments de leur stratégie sont cohérents, complémentaires et adaptés aux risques spécifiques associés à leurs procédés de fabrication.

Parmi ces éléments, le monitoring environnemental représente un outil essentiel permettant d'évaluer l'efficacité de la CCS. La surveillance des particules non viables permet notamment de détecter précocement des dérives environnementales, d'évaluer les performances des systèmes de traitement d'air et de vérifier le maintien des conditions de propreté attendues dans les zones classées.

La maîtrise de ces paramètres représente l'objet principal du travail présenté dans cette thèse.



4 Paramètres environnementaux surveillés en zone classée

Dans les zones classées de production, on retrouve différents types de particules qui peuvent potentiellement contaminer les produits. Ces particules sont généralement classées en deux grandes catégories :

4.1 Paramètres viables

Les paramètres viables concernent la présence de micro-organismes viables, principalement des bactéries, levures et moisissures, détectés au moyen de méthodes microbiologiques adaptées.

Les virus, eux, ne se multiplient que dans des cellules vivantes et ne sont donc pas mis en évidence par les méthodes classiques de monitoring.

Leur surveillance repose sur différentes méthodes de prélèvement (14–16) :

- Sédimentation : utilisation de boîtes de Petri contenant un milieu de culture, exposées pendant une durée et dans une zone définie permettant de détecter les potentiels micro-organismes environnants
- Prélèvement d'air actif (microbial air sampling) : aspiration d'un volume d'air défini via un préleveur d'air pour recueillir les micro-organismes sur un milieu de culture
- Prélèvements de surfaces : il en existe deux types principaux :
 - La boîte de contact : application directe d'un milieu gélosé sur une surface définie comme critique (gants, manches, masque...) ;
 - L'écouvillonnage : utilisation d'un écouvillon stérile pour prélever sur des zones complexes (joints...).

Cette partie ne sera pas détaillée davantage, car cette thèse se concentre sur la contamination particulière.

4.2 Paramètres non viables

Les particules non viables constituent un indicateur indirect du niveau de maîtrise environnementale et du risque potentiel de contamination microbiologique.

4.2.1 Particules $\geq 0,5 \mu m$

Les particules de ce diamètre sont des indicateurs de la propreté de l'air et de l'efficacité des systèmes de filtration. En effet, celles-ci sont nombreuses, facilement mesurables et sensibles aux variations du flux d'air, ce qui permet de détecter précocement une dérive environnementale.



4.2.2 Particules $\geq 5 \mu\text{m}$

Les particules de ce diamètre sont plus étroitement associées aux activités humaines (mouvements, interventions) et sont particulièrement critiques en zone A. Elles sont moins nombreuses et sont plus souvent générées par des interventions, des mouvements ou des turbulences. Elles permettent de voir l'impact des activités humaines et d'identifier des événements à risque pour l'environnement.

L'ensemble des valeurs maximales tolérées sont dictées dans le chapitre 4.27 de l'Annexe 1 des BPF et visibles en figure 1 (17).

4.2.3 Autres paramètres associés (pression, température, hygrométrie)

- Pression différentielle
- Température
- Hygrométrie

Ces paramètres influencent la stabilité des flux d'air et le maintien de la classification des zones et ne seront pas non plus détaillés du fait que la thèse se focalisera sur la contamination particulaire.

5 Exigences réglementaires relatives au monitoring environnemental non-viable

Les réglementations qui régissent le monitoring environnemental non-viable dans l'industrie pharmaceutique sont nombreuses et rigoureuses, visant à garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques. Certaines de ces réglementations précisent les limites autorisées en termes de concentrations particulières selon les classes, mais également les exigences concernant la conception du circuit de mesure.

Voici les principales réglementations et directives :

5.1 Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), définies par l'article R.5121-23 du Code de la Santé Publique, constituent le référentiel assurant que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière stricte afin de garantir un niveau de conformité et de qualité approprié (18).

Celles-ci figurent dans EudraLex Volume 4 et couvrent :

- Le système de management de la qualité
- La qualification du personnel, des locaux et des équipements
- La documentation, la production et le contrôle qualité



- L'externalisation, la gestion des rappels et l'auto-inspection
- Des annexes spécifiques selon les types de produits

Les BPF définissent les objectifs de qualité à atteindre ainsi que les responsabilités des acteurs, en particulier du fabricant et de la Personne Qualifiée (QP), qui certifie que chaque lot de médicament a été fabriqué et contrôlé conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF / GMP), respecte le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et est apte à être libéré pour la distribution. C'est elle qui engage sa responsabilité pénale et professionnelle.

5.1.1 Annexe 1 des BPF

L'Annexe 1 des BPF est dédiée à la fabrication des médicaments stériles. Elle fixe les exigences relatives aux environnements contrôlés, à l'asepsie, à l'hygiène, à la qualification du personnel et aux procédés de préparation aseptique (19).

Elle introduit notamment l'exigence du Test d'intégrité du filtre avant utilisation après stérilisation ou Pre-Use Post-Sterilization Integrity Test (PUPSIT), test d'intégrité non destructif visant à démontrer qu'un filtre stérilisant est intact après stérilisation et avant utilisation (6,20).

Cette Annexe 1 définit les concentrations maximales autorisées de particules selon le grade des zones (A, B, C, D), ainsi que les attentes concernant :

- Les zones propres
- Les conditions d'asepsie
- Les seuils limites de monitoring environnemental (viable et non viable)
- L'utilisation d'isolateurs et de systèmes RABS

Une mise à jour de l'Annexe 1 a été annoncée en août 2022.

Les industries pharmaceutiques ont eu jusqu'au 25 août 2023 pour se mettre en conformité avec cette nouvelle norme.

5.2 21 CFR Part 211

Le 21 CFR Part 211 (Title 21 of the Code of Federal Regulations, Part 211) constitue le référentiel réglementaire américain définissant les Current Good Manufacturing Practices (cGMP) applicables à la fabrication, au conditionnement, à l'étiquetage et au stockage des médicaments destinés au marché des États-Unis. Publié par la Food and Drug Administration (FDA), il fixe les exigences permettant de garantir que les médicaments sont produits de manière constante selon des standards élevés de qualité, de sécurité et d'efficacité (21).



Ce référentiel couvre notamment les exigences relatives à l'organisation du système qualité, à la qualification des locaux et des équipements, à la validation des procédés, à la formation du personnel, à la documentation, au contrôle qualité ainsi qu'au suivi des conditions environnementales dans les zones de fabrication.

Bien que le 21 CFR Part 211 ne définisse pas de limites particulières aussi détaillées que l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication européennes, il impose aux fabricants de mettre en œuvre des contrôles environnementaux adaptés afin de prévenir toute contamination susceptible d'altérer la qualité des médicaments. Les industriels doivent ainsi démontrer que les procédés de fabrication, les équipements et les environnements de production restent sous contrôle tout au long des opérations.

Pour les sites pharmaceutiques produisant des médicaments destinés au marché américain, la conformité au 21 CFR Part 211 constitue un enjeu majeur. Elle est régulièrement vérifiée lors des inspections menées par la FDA, qui évaluent notamment la robustesse du système qualité, la maîtrise des procédés aseptiques et la fiabilité des données générées au cours de la fabrication.

5.3 Norme ISO 14644

5.3.1 Norme ISO 14644-1

La partie 1 spécifie la classification de la propreté de l'air en termes de concentration de particules dans les salles propres (9,22).

N° de la classification ISO	Concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) pour les particules de tailles égales ou supérieures à celles données ci-dessous					
	0,1μ	0,2μ	0,3μ	0,5μ	1μ	5μ
ISO 1	10	-	-	-	-	-
ISO 2	100	24	10	-	-	-
ISO 3	1 000	237	102	35	-	-
ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	-
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	-
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7	-	-	-	352 000	83 200	2 930
ISO 8	-	-	-	3 520 000	832 000	29 300
ISO 9	-	-	-	35 200 000	8 320 000	293 000

Figure 3 : Concentrations maximales admissibles pour les particules selon la classification ISO (9).

5.3.2 Norme ISO 14644-2

La partie 2 spécifie les exigences pour le suivi et la surveillance des salles propres et des zones contrôlées afin d'assurer leur conformité continue aux niveaux de propreté spécifiés (22,23).

5.3.3 Norme ISO 14644-3

La partie 3 fournit les méthodes d'essai pour déterminer la conformité aux classifications spécifiées dans l'ISO 14644-1 (22,24).

5.4 Autres référentiels

5.4.1 Pharmacopées

On peut retrouver dans les différentes pharmacopées (Pharmacopée Européenne, United States Pharmacopeia, Japanese Pharmacopeia...) des chapitres généraux et des directives sur la contamination particulaire et son contrôle.

5.4.2 WHO GMP

Ce sont des directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les Bonnes Pratiques de Fabrication, incluant des recommandations pour le contrôle particulaire dans la production de médicaments stériles (25).

Ces réglementations exigent la mise en place de systèmes de monitoring rigoureux pour détecter et contrôler les niveaux de particules dans les environnements de production pharmaceutique, afin de garantir la qualité des produits et la sécurité des patients.

5.5 Objectifs du monitoring environnemental

Le monitoring environnemental répond à plusieurs objectifs :

- Détecter précocement toute dérive de l'environnement et de ses paramètres associés ;
- Démontrer la maîtrise du maintien de l'environnement ;
- Assurer la conformité réglementaire des zones classées.

Il constitue un élément clé de la Contamination Control Strategy (CCS) décrite dans l'Annexe 1, qui est une stratégie documentée et basée sur le risque visant à prévenir et maîtriser les contaminations en production de médicaments stériles.

5.5.1 Surveillance continue

Le monitoring continu est principalement utilisé en zones critiques (grade A où le produit est directement exposé), notamment pour le suivi des particules non viables pendant les opérations.

Ce monitoring permet de garantir un maintien en conformité de l'environnement durant toute la période d'exposition du produit.



5.5.2 Surveillance périodique

Contrairement au monitoring continu, celui-ci correspond à des mesures ponctuelles réalisées à intervalles définis.

Celui-ci est généralement utilisé dans les zones de grade B, C et D mais peut aussi être utilisé en grade A en complément du monitoring continu.

Ce monitoring permet de garantir une conformité globale de l'environnement et d'identifier des dérives lentes et/ou répétées.

Le monitoring environnemental constitue un outil essentiel permettant de démontrer et de surveiller l'état de maîtrise des zones de production aseptique. Toutefois, la surveillance seule ne permet pas de prévenir l'apparition des contaminations. Afin de réduire à la source les risques associés aux interventions humaines et aux échanges avec l'environnement extérieur, l'industrie pharmaceutique s'appuie également sur des solutions techniques de confinement et de séparation physique.

Parmi ces technologies, les systèmes RABS (Restricted Access Barrier Systems) et les isolateurs occupent aujourd'hui une place centrale dans la fabrication des médicaments injectables. Leur développement a été fortement encouragé par les évolutions récentes de l'Annexe 1 des BPF, qui reconnaît leur contribution à la maîtrise de la contamination et à la sécurisation des procédés aseptiques.

Il est donc nécessaire de présenter les principes de fonctionnement de ces systèmes barrières ainsi que leur intérêt dans le cadre de la production de vaccins.

6 Isolateurs et Restricted Access Barrier System

6.1 Isolateurs

6.1.1 Principe de fonctionnement

Un isolateur est une enceinte fermée assurant une séparation physique complète entre le produit et son environnement extérieur. Cette conception limite drastiquement les échanges avec l'environnement et réduit ainsi le risque de contamination.

Ses objectifs sont :

- La protection du produit contre les contaminations ;
- La protection de l'opérateur vis-à-vis des substances manipulées.



L'isolateur repose sur une barrière physique totale et des interventions réalisées via des gants intégrés aux parois de l'isolateur. Cette configuration permet une réduction significative du facteur humain, qui est le principal vecteur de contamination en production aseptique.

Favoriser les isolateurs aux RABS a un intérêt majeur en production vaccinale :

- Une réduction significative du risque de contamination, ce qui est cohérent avec les exigences renforcées de l'Annexe 1 ;
- Un impact positif sur le monitoring environnemental non viable, avec des niveaux de particules plus faibles et plus stables, facilitant le maintien en conformité de l'environnement.

Les isolateurs constituent ainsi une réponse technologique majeure face aux contraintes de la fabrication aseptique des vaccins.

6.1.2 Flux d'air et maintien de la classification

Le maintien des conditions de propreté à l'intérieur d'un isolateur repose sur un système de traitement d'air dédié associé à une filtration terminale par filtres HEPA.

L'air introduit dans l'isolateur est filtré afin d'éliminer les particules susceptibles de contaminer le produit. Selon la conception de l'équipement, l'écoulement de l'air peut être unidirectionnel ou turbulent contrôlé.

Les flux d'air permettent :

- Le maintien de la classification particulaire de grade A,
- L'évacuation des particules générées lors des opérations,
- La limitation des turbulences,
- La protection des surfaces critiques exposées.

La surveillance continue des paramètres environnementaux permet de vérifier le maintien de cet état de contrôle tout au long de la production.

6.1.3 Système de gants

Les gants constituent l'interface principale entre l'opérateur et l'environnement interne de l'isolateur.

Ils permettent la réalisation des opérations de production sans rupture de confinement. Étant donné leur rôle critique dans le maintien de l'intégrité du système, ils font l'objet d'une surveillance renforcée.



Toute perforation ou dégradation d'un gant peut compromettre l'environnement aseptique et augmenter le risque de contamination du produit. Leur état doit donc être régulièrement contrôlé selon des procédures définies.

6.1.4 Cycle de bio-décontamination au peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Avant le démarrage d'une campagne de production aseptique, et chaque fois que l'état de maîtrise de l'environnement de l'isolateur est susceptible d'avoir été compromis, un cycle validé de bio-décontamination est réalisé afin rendre les surfaces exemptes de micro-organismes viables.

Les recommandations (notamment l'Annexe 1) précisent que la bio-décontamination doit être réalisée chaque fois que cela est nécessaire pour garantir le maintien de l'état de contrôle, selon une procédure validée et fondée sur l'analyse de risque. L'Annexe 1 ne fixe pas une fréquence universelle.

En pratique, cela dépend de l'organisation du site :

- Avant le démarrage d'une campagne de fabrication aseptique, un cycle complet de bio-décontamination est généralement réalisé.
C'est le cas le plus fréquent dans l'industrie.
- Si plusieurs lots sont produits au sein de la même campagne, sans ouverture de l'isolateur ni perte de son état maîtrisé, il n'est généralement pas nécessaire de refaire un cycle entre chaque lot.
- En revanche, un nouveau cycle est habituellement réalisé après toute ouverture de l'isolateur, intervention de maintenance, perte d'intégrité ou tout événement susceptible de compromettre l'état aseptique.

La technologie la plus répandue repose sur l'utilisation de peroxyde d'hydrogène vaporisé (Vaporized Hydrogen Peroxide – VHP).

Un cycle de bio-décontamination comprend généralement plusieurs phases :

- Déshumidification de l'environnement ;
- Injection de peroxyde d'hydrogène ;
- Temps de contact permettant l'action biocide ;
- Aération et élimination des résidus.

La reproductibilité du cycle de bio-décontamination constitue un élément essentiel de la stratégie globale de maîtrise de la contamination.



6.1.5 Tests d'intégrité

Afin de garantir l'efficacité du confinement, les isolateurs font l'objet de tests d'intégrité périodiques. Ces essais permettent de vérifier l'absence de fuite susceptible d'entraîner une communication non maîtrisée entre l'environnement interne et l'environnement externe.

Les contrôles peuvent inclure :

- Des essais de fuite de l'enceinte ;
- Des tests d'intégrité des gants ;
- Des vérifications des systèmes de transfert ;
- Des contrôles des filtres HEPA.

Ces qualifications participent à la démonstration du maintien sous contrôle de l'équipement tout au long de son cycle de vie.

6.1.6 Avantages des isolateurs

L'utilisation des isolateurs présente de nombreux avantages dans le cadre de la fabrication aseptique des médicaments injectables :

- Réduction significative du risque de contamination ;
- Diminution de l'impact du facteur humain ;
- Maintien plus robuste des conditions de grade A ;
- Réduction du nombre d'interventions critiques ;
- Amélioration de la reproductibilité des opérations ;
- Renforcement de l'assurance de stérilité.

Pour ces raisons, l'Annexe 1 des BPF encourage l'utilisation des technologies barrières lorsque cela est techniquement possible.

6.1.7 Limites des isolateurs

Malgré leurs nombreux avantages, les isolateurs présentent également certaines limites. Leur conception, leur qualification et leur maintenance représentent un investissement important. Les interventions techniques peuvent être plus complexes que dans un environnement conventionnel.

Les temps nécessaires aux cycles de bio-décontamination peuvent également avoir un impact sur les performances opérationnelles. Enfin, les opérations réalisées à travers les gants intégrés peuvent être moins ergonomiques pour les opérateurs et nécessitent une formation spécifique.



6.2 Restricted Access Barrier System

Les Restricted Access Barrier System (RABS) permettent de réduire les risques de contamination par rapport aux salles propres conventionnelles grâce à l'interposition d'une barrière physique entre l'opérateur et le produit. Toutefois, contrairement aux isolateurs, ils ne constituent pas une enceinte totalement étanche et peuvent nécessiter certaines interventions en cours de production, ce qui augmente le risque de contamination.

6.2.1 RABS ouverts

Les RABS ouverts constituent une barrière partielle entre l'opérateur et le produit.

- Interventions possibles en cours de production
- Risque accru de contamination lié aux ouvertures

6.2.2 RABS fermés

Les RABS fermés offrent un niveau de protection supérieur, avec des contraintes opérationnelles plus importantes mais une meilleure maîtrise du risque.

Dans les deux types de RABS, le fait que ces systèmes ne soient pas complètement hermétiques à l'environnement extérieur entraîne des restrictions élevées d'habillage (utilisation d'un scaphandre).

6.3 Comparaison entre isolateurs et RABS

CRITERE	ISOLATEUR	RABS
Séparation avec l'environnement	Totale	Partielle
Bio-décontamination H ₂ O ₂	Oui	Pas systématique
Interventions en production	Très limitées	Possibles
Risque de contamination	Très faible	Faible à modéré
Dépendance au comportement opérateur	Faible	Plus importante
Complexité technique	Élevée	Moyenne
Investissement	Élevé	Plus faible
Utilisation privilégiée	Vaccins, produits aseptiques critiques	Fabrication aseptique standard

Figure 4 : Tableau comparatif entre les isolateurs et les RABS.

Les performances des isolateurs ne dispensent toutefois pas de la mise en œuvre d'un monitoring environnemental adapté. Au contraire, la surveillance continue des paramètres environnementaux permet de démontrer le maintien de l'état de maîtrise de l'isolateur tout au long des opérations aseptiques.



7 Évolutions réglementaires de l'annexe 1

La version révisée de l'Annexe 1, publiée le 25 août 2022 et applicable depuis août 2023, introduit plusieurs évolutions majeures :

- Un élargissement du texte intégrant les lignes directrices ICH Q9 (gestion des risques qualité) et ICH Q10 (système qualité pharmaceutique) (26,27),
- L'exigence de la mise en place d'une Contamination Control Strategy (CCS),
- L'utilisation fortement conseillée de nouvelles technologies barrières (isolateurs, RABS),
- Le renforcement des exigences relatives au PUPSIT,
- Le renforcement du monitoring environnemental (particulaire et microbiologique),
- Des exigences renforcées sur la formation du personnel et les équipements de protection.

Ces évolutions traduisent une approche basée sur le risque, une traçabilité renforcée et une exigence accrue de maîtrise continue.

7.1 Renforcement des exigences sur les isolateurs et le monitoring environnemental

Concernant l'utilisation de systèmes (partiellement) clos et la surveillance environnementale des zones de production, l'Annexe 1 met l'accent sur :

- La justification des seuils retenus ;
- L'utilisation de données continues lorsque possible ;
- La réactivité face aux dérives ;
- La démonstration permanente de l'état de maîtrise.

7.2 Seuils limites de particules non viables

L'Annexe 1 des BPF permet de poser les limites de particules selon :

- Le grade de la zone ;
- L'état « au repos » ou « en activité ».

Ces seuils constituent des limites maximales à ne pas dépasser. Le dépassement des seuils définis entraîne l'ouverture d'un écart aux exigences.

7.3 Choix de seuils internes plus stricts

Il arrive que les industriels mettent en place des seuils internes plus stricts pour :

- Avoir une marge de sécurité ;
- Simplifier le pilotage de la performance environnementale ;
- Anticiper les dérives avant un dépassement des limites.



Cette démarche introduit une logique d'amélioration continue et de gestion du risque.

Parmi les dispositifs permettant de répondre à ces exigences, les isolateurs occupent une place centrale dans la production aseptique.

8 Objectifs et démarche du projet : projet « Bon du premier coup » ou « Right First Time »

Les conséquences réglementaires et industrielles d'une non-conformité sont nombreuses :

- Perte de temps et d'argent pour les entreprises pharmaceutiques ;
- Potentielles pénalités (amendes / restrictions de production) octroyées par les autorités compétentes ;
- Impact élevé sur la sécurité du patient.

Pour éviter les non-conformités, il est donc important d'être conscient des sources potentielles de contamination dans les processus de fabrication de médicaments stériles.

Le concept de *Right First Time* (RFT), ou « réussi du premier coup », repose sur l'objectif de réaliser chaque opération de production correctement dès sa première exécution et de manière reproductible. Cette approche vise à fiabiliser les pratiques en production afin de limiter l'apparition de non-conformités et d'assurer un niveau élevé de qualité des produits finis.

Le RFT s'appuie sur l'analyse des données et l'utilisation d'outils statistiques pour identifier, comprendre et réduire les sources de variabilité et d'erreur au sein des procédés.

Cette méthodologie permet d'avoir un impact fort sur l'amélioration de la performance industrielle, en permettant à la fois :

- L'optimisation des délais de fabrication (diminution des retraitements et des incidents sur ligne) ;
- L'optimisation des coûts (diminution des rejets et des déviations).

La réduction du pourcentage de lots impactés par des déviations a été identifiée au sein de l'entreprise GSK comme axe d'amélioration prioritaire au cours de l'année 2024.

J'ai donc eu l'occasion d'apporter mon soutien sur ce projet, et plus spécifiquement, je me suis impliqué dans le projet de gestion des paramètres environnementaux non viables particuliers, qui était ciblé comme l'un des sujets les plus significatifs.

En effet, les exigences de qualité de l'entreprise conduisent à l'atteinte de seuils limites de particules de plus en plus stricts afin de garantir une production de haute qualité et le respect des exigences réglementaires en vigueur. Les particules constituant un vecteur potentiel de contamination, leur maîtrise par le biais du monitoring environnemental est essentielle pour s'assurer que les médicaments stériles produits soient conformes aux exigences de stérilité et de propreté.



Ce projet s'inscrit ainsi pleinement dans une démarche de qualité et de performance industrielle, visant à réduire les déviations et les retraitements, tout en renforçant la culture d'amélioration continue au sein du site. J'ai donc eu l'occasion de collaborer avec de nombreux services de l'entreprise, pour la recherche de données supplémentaires mais aussi pour la compréhension des équipements et logiciels utilisés.

Dans ce contexte de protection du patient, du produit et de l'environnement, il est crucial de mettre en place une stratégie permettant de contrôler les dépassements des seuils limites de particules.

Pour cela, il est nécessaire de prendre en charge les incidents pour améliorer de manière continue le processus de production et diminuer les écarts. Le but est de traiter les écarts rencontrés lors de la production pour assurer la qualité du produit, mais aussi de mettre en place des actions qui permettent d'éviter leur récurrence.

Au cours de ce projet, l'objectif était de mettre en place un plan d'action pour garder sous contrôle les dépassements des seuils limites particulières, pour ensuite en réduire l'occurrence. Pour y parvenir, des études documentaires, des revues des incidents antérieurs, un apprentissage technique des systèmes et des réunions de travail hebdomadaires avec les spécialistes de différents services ont eu lieu. Afin de mieux comprendre les enjeux associés à cette problématique, il semble nécessaire de replacer cette étude dans son contexte industriel et réglementaire.



PARTIE 3 – CAS PRATIQUE : PROJET D'AMELIORATION CONTINUE VISANT A REDUIRE LES DEVIATIONS ASSOCIEES AUX DEPASSEMENTS DE SEUILS PARTICULAIRES

1 Présentation du site de production GSK Saint-Amand-les-Eaux

1.1 Historique du site

GSK est une entreprise internationale dont 12 sites de production de vaccins sont répartis dans le monde, ce qui a permis de livrer 389 millions de doses de vaccins en 2025.

Les chaînes d'approvisionnement réparties à l'échelle mondiale ont permis de livrer 1,64 milliard de boîtes de médicaments en 2025, tout en respectant les normes de qualité les plus élevées à chaque étape du processus de production du médicament.

L'usine STERILYO, spécialisée dans la sous-traitance de médicaments stériles injectables lyophilisés et fournisseur de GSK à l'époque, est rachetée par GSK en 2002.

En 2006, GSK annonce le lancement d'un important programme d'investissements industriels de 600 millions d'euros pour le site de production de vaccins de Saint-Amand-les-Eaux.



Figure 5 : Organisation du site GSK SAE.



1.2 Missions principales

GSK figure dans le top 6 des leaders mondiaux dans la production et la distribution de vaccins (hors COVID-19).

L'objectif de l'entreprise est de devancer ensemble la maladie tout en faisant progresser la performance des soins à travers le monde.

L'entreprise commercialise plus de 20 vaccins et distribue plus de 1,5 million de doses par jour, ce qui aide à protéger le monde entier contre un spectre large de maladies et d'infections tout au long de la vie.

Aujourd'hui, environ 4 enfants sur 10 dans le monde reçoivent un vaccin GSK chaque année contre des maladies comme la coqueluche (BOOSTRIX), la poliomyélite (INFANRIX HEXA) ou encore la rougeole (PRIORIX).

GSK développe aussi des médicaments en médecine spécialisée, notamment en oncologie, VIH et maladies respiratoires, ainsi qu'en médecine générale, par exemple dans les domaines respiratoires et dermatologique.

1.3 Organisation de la production

Le site de Saint-Amand-Les-Eaux compte environ 1 040 collaborateurs en 2024 et produit une large gamme de vaccins pour être distribués dans plus de 125 pays.

Différents vaccins y sont produits, afin de protéger les patients à tout âge de la vie contre (28) :

- La diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite ;
- Le paludisme ;
- L'hépatite A et B ;
- La rougeole, les oreillons, la rubéole ;
- La grippe saisonnière ;
- Les infections à Papillomavirus humain (HPV)
- Le zona, pour lequel le SHINGRIX représente une part importante de la production du site de Saint-Amand-Les-Eaux.

Sur ces lignes, les vaccins produits sont :

HIBERIX : un vaccin conjugué contre Haemophilus B

MOSQUIRIX : un vaccin antipaludique ciblant Plasmodium falciparum

SHINGRIX : un vaccin préventif contre le zona et les névralgies post-zostériennes (NPZ)

AREXVY : un vaccin contre le virus respiratoire syncytial pour les personnes âgées



GSK Saint-Amand-les-Eaux (SAE) se consacre entièrement à la production secondaire des vaccins, incluant la formulation, le remplissage et le conditionnement. La production primaire des vaccins, à savoir la fabrication des antigènes, est principalement effectuée par les installations de production en Belgique.

Le processus de production secondaire des vaccins chez GSK SAE suit les étapes suivantes, dans cet ordre précis :

- **Formulation** : Les antigènes sont dissous dans des solutions salines pour créer le vaccin injectable. Des adjuvants peuvent être ajoutés pour renforcer la réponse immunitaire.
- **Production d'adjuvant** : Les adjuvants, qui renforcent la réponse immunitaire, sont produits séparément de l'antigène. Ils sont ajoutés lors de la formulation ou mélangés au moment de la vaccination.
Ex : l'adjuvant AS01B composé d'un extrait de plante (fraction 21 de Quillaja saponaria Molina [QS-21]) et d'un extrait bactérien (3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A [MPL]). Il est retrouvé dans le vaccin SHINGRIX
- **Remplissage aseptique** : Une fois formulé, le vaccin est rempli dans des flacons ou des seringues en conditions d'asepsie strictes pour garantir la sécurité. Des contrôles environnementaux et des tests de qualité sont effectués tout au long du processus.
- **Lyophilisation** : Le vaccin est séché à basse pression et à basse température pour obtenir une forme solide, facilitant le transport et augmentant sa stabilité. Il existe un bâtiment entièrement dédié à la lyophilisation chez GSK SAE (bâtiment SA03).
- **Inspection visuelle** : Une vérification minutieuse est effectuée pour détecter la présence de particules, les craquelures et fêlures, contrôler les volumes de remplissage et vérifier le positionnement des joints ou capsules. Elle peut être automatique, semi-automatique ou manuelle par un mirage humain. Un contrôle d'intégrité est également effectué.
- **Conditionnement** : Les flacons et seringues remplis aseptiquement sont conditionnés sur place, répondant ainsi aux normes de présentation des différents pays. Les vaccins produits à SAE sont distribués dans 125 pays.
- **Contrôle qualité** : Des tests sont réalisés à chaque étape de production pour contrôler la qualité du vaccin par des laboratoires internes et externes/indépendants reconnus par les autorités nationales compétentes.
- **Expédition au magasin central** : Les vaccins sont expédiés et stockés au magasin central en Belgique pour la libération finale avant d'être distribués aux patients.
- **Libération finale** : Avant la commercialisation, chaque lot de vaccin est rigoureusement vérifié pour assurer sa qualité, son efficacité et sa sécurité.

L'assurance qualité approuve la libération du vaccin après avoir confirmé sa conformité.

GSK SAE, inauguré en 2011, est doté d'équipements de pointe et utilise des technologies innovantes tout au long du processus de production, garantissant la qualité et la sécurité des vaccins. Ces investissements technologiques représentent une part significative de l'engagement de GSK envers la production secondaire.

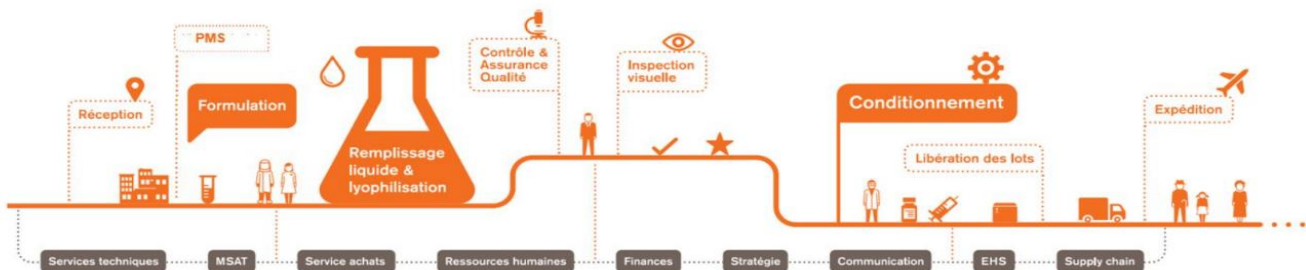


Figure 6 : Étapes de production d'un vaccin sur le site de GSK SAE.

1.4 Présentation de la ligne de répartition étudiée

Les différentes étapes de production sont séparées en respectant les exigences pour les zones de production que demandent les points 6 à 17 du Chapitre 3 des BPF « Locaux et matériel ».

Les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) sont séparées en classes de manière graduelle, de D (couloirs de production) à A (intérieur des isolateurs).



Figure 7 : Tenues des ZAC.



Figure 8 : Cuve de vaccins HIBERIX.

Tout d'abord, les flacons vides et la cuve sont stockés en grade D.

5.3.1 Présentation de la laveuse

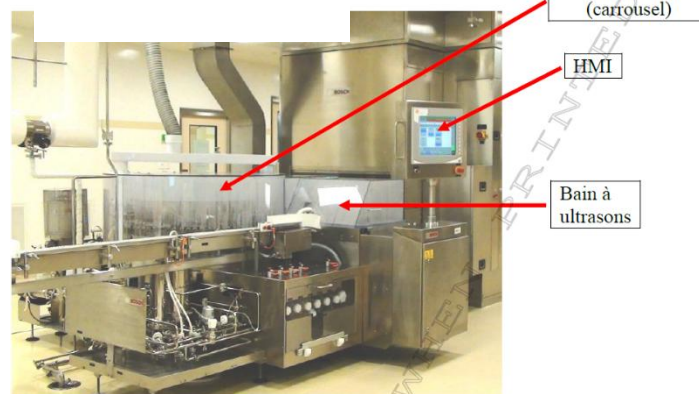


Figure 9 : Laveuse de flacons de vaccins.

Les flacons sont ensuite lavés en grade C (lavage et siliconage interne et externe), puis dépyrogénéisés lors de leur passage dans le tunnel (stérilisation entre 180 et 350°C).



Ensuite, les flacons sont remplis dans des conditions aseptiques (Classe A) par le biais de la remplisseuse, située dans un isolateur.

À cette étape, les flacons sont lavés, siliconés, apyrogènes, remplis et pré-bouchés.

Les flacons passent par des convoyeurs pour être chargés dans les étagères des lyophilisateurs en grade C (4 lyophilisateurs par ligne).

Après l'étape de lyophilisation, un automate décharge les lyophilisateurs dans le convoyeur qui déplace les flacons jusqu'à la capsuleuse en grade C.

Auparavant, une inspection visuelle automatisée était mise en place en grade D suite au passage à la capsuleuse.

Les flacons étaient inspectés un par un à l'aide de nombreuses caméras pour détecter la présence de défauts (volume, aspect, fêlure...).

Maintenant, ce contrôle est directement effectué au niveau des zones du conditionnement avant l'emballage des doses.



Figure 10 : Isolateur de répartition du service Lyophilisation.



Figure 11 : Lyophilisateur et UTCAR.

1.5 Organisation qualité autour de l'asepsie

1.5.1 Rôle des équipes production

L'équipe de production du service lyophilisation, située au sein du bâtiment « Production aseptique – lyophilisation », est organisée en équipes travaillant en horaires postés, sous la responsabilité de chefs d'équipe et d'un manager de production. Le département met en œuvre les procédés de remplissage aseptique et de lyophilisation des vaccins, tout en respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et exigences réglementaires internationales.

Ils assurent la maîtrise des étapes critiques du procédé, notamment :

- la préparation et la configuration des équipements et des isolateurs ;
- la conduite des opérations de remplissage des flacons ;
- le chargement, la conduite et le suivi des cycles de lyophilisation ;
- les opérations de déchargement, capsulage et transfert vers les étapes suivantes du procédé.



Dans le cadre de ses responsabilités, l'équipe production garantit :

- la conformité des opérations aux instructions de fabrication et aux dossiers de lots validés ;
- le respect des paramètres critiques de procédé (CPP) et des attributs critiques qualité (CQA) ;
- la surveillance continue des paramètres environnementaux et opérationnels ;
- la traçabilité complète des opérations réalisées.

L'équipe est également responsable de la documentation en temps réel des activités de production par l'intermédiaire des dossiers de lots, l'enregistrement des paramètres de procédé et la déclaration immédiate de tout écart ou anomalie observée.

En cas de déviation, elle participe à l'identification des causes, à la sécurisation du lot et à la mise en œuvre des actions immédiates nécessaires en collaboration avec les fonctions de support (Qualité, Maintenance, Validation, etc.).

Pour finir, la production participe à l'amélioration continue du secteur par les revues de performance, aux investigations, aux analyses de tendance et aux initiatives d'optimisation des procédés.

1.5.2 Rôle du service qualité

L'équipe de performance qualité de lyophilisation située à l'étage du bâtiment « Production aseptique – lyophilisation » est composée de deux équipes dirigées par deux managers de Performance Qualité.

Elle participe au maintien du Système Qualité Pharmaceutique ou Pharmaceutical Quality System (PQS) du site, conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (chapitre 1 d'EudraLex Volume 4), qui intègrent les principes de la ligne directrice ICH Q10.

À ce titre, elle se concentre sur les quatre composants essentiels du système de qualité pharmaceutique :

- un système de suivi de la performance du procédé et de la qualité des produits ;
- un système d'actions correctives et préventives (CAPA) ;
- un système de gestion des changements ;
- la revue de la direction concernant les performances des processus et la qualité des produits.



Dans le but de se conformer à ces exigences, l'équipe gère les écarts identifiés lors de la production dans le secteur lyophilisation. Elle s'engage à élaborer des mesures visant à éviter la répétition de tels écarts. De plus, elle intervient dans la mise à jour et la rédaction de la documentation (dossiers de lots, procédures) liée à ce secteur.

La branche Performance Qualité réalise également une évaluation minutieuse des indicateurs qualité, incluant les réclamations, les écarts, les CAPA, les changements, les retours sur les activités externalisées, l'auto-évaluation des processus impliquant la gestion des risques, les résultats des auto-inspections, les contrôles et les audits, le contrôle de la conformité des formations, la maîtrise de l'asepsie, le respect des paramètres qualité qui sont les caractéristiques mesurables du produit fini qui permettent de vérifier qu'il répond aux exigences de qualité définies dans l'AMM et les spécifications (pH, humidité, stérilité etc.) et les paramètres critiques qui eux concernent le procédé de fabrication et doivent être maîtrisés pour garantir la qualité du produit (T° de cuve, pression dans l'isolateur, temps d'exposition du produit etc.).

Dans ce cadre, un cas pratique a été initié afin d'étudier concrètement la maîtrise des paramètres environnementaux non viables.

2 Contexte et problématique

2.1 Déviations liées aux particules

2.1.1 Définition

Un évènement non planifié est une situation identifiée dans un environnement BPF et qui n'était pas attendue pendant les activités BPF. Ce terme est utilisé pour nommer à la fois les Events, qui sont des événements où les résultats sont différents de l'attendu mais conformes aux critères d'acceptation et sans impact qualité (ex : rendement non atteint) et les Déviations, qui correspondent à un écart par rapport à un requis avec un impact potentiel sur le produit, enregistrées dans le logiciel de gestion SAP.



Figure 12 : Organisation des événements non planifiés selon les procédures internes de GSK.



L'objectif principal est de s'assurer que seuls des vaccins sûrs sont délivrés grâce à :

- Une investigation approfondie des déviations et une analyse de l'impact sur la qualité du produit ;
- Une amélioration continue pour éviter la récurrence de ces événements en mettant en place des CAPA ;
- Une traçabilité pour faciliter toute action après la mise sur le marché, si nécessaire (ex. : plainte, rappel de lot...) ;
- Une visibilité pour les équipes supply chain pour une planification adéquate et un délai de livraison respecté en offrant une transparence sur la disponibilité des lots ;
- Une visibilité pour les équipes libératrices des lots pour une totale transparence et une sûreté de la qualité du produit.

2.1.2 Criticité

La criticité repose sur cinq critères fondamentaux :

- Un impact sur le SQIPP (Safety, Quality, Identity, Purity, Potency) du produit (Majeure / Critique) qui provoque :
 - Un impact sur la sécurité du patient (Majeure / Critique) ;
 - Un impact sur un système qualité (ex : déficience majeure d'un système) (Mineure / Majeure / Critique) ;
- Un écart par rapport à un requis réglementaire qui pourrait conduire à une plainte ou un rappel (Majeure / Critique) ;
- La présence d'un événement considéré comme similaire au cours de l'année (Mineure / Majeure).

De plus, la criticité se base également sur l'absence (Critique) ou non (Majeure) de détection de la déviation.

2.1.3 Augmentation

Comme cité précédemment, l'Annexe 1 a été révisée avec une mise en application à partir d'août 2023.

Dans cette version, le point 5.9 ajouté par rapport à la version précédente exige que :
« Les compteurs de particules, y compris les tubes de prélèvement, doivent être qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant doivent être prises en considération pour le diamètre du tube et le rayon de courbure. En règle générale, la longueur du tube ne doit pas dépasser 1 mètre à moins que cela ne soit justifié et le nombre de courbures doit être minimal. Des compteurs de particules portables munis de tubes de prélèvement de faible longueur peuvent être utilisés à des fins de



classification. Des sondes de prélèvement isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels. Elles doivent être orientées de manière appropriée et placées le plus près possible de l'emplacement critique pour s'assurer que les prélèvements sont représentatifs. »

En effet, ce point stipule que l'ensemble du circuit de mesure doit être qualifié.

Dans ce contexte, afin de renforcer la capacité de détection des dérives pendant la période de mise en conformité des circuits de mesure, le site a également mis en place un seuil d'action interne plus strict pour les particules $> 5 \mu\text{m}$, abaissé de 20 à 10 particules/ m^3 . Ce seuil constitue une exigence interne au site et ne correspond pas à une valeur directement imposée par le point 5.9 de l'Annexe 1.

2.2 Impact sur la qualité des lots produits

L'abaissement du seuil d'action des particules $> 5 \mu\text{m}$ de 20 à 10 particules/ m^3 a entraîné une augmentation du nombre d'alertes et d'écarts liés à la surveillance environnementale.

Cette augmentation des déviations a eu plusieurs impacts :

2.2.1 Révélation de risques précédemment non visibles

Le durcissement des seuils agit comme un outil de détection plus sensible. Il permet de mettre en évidence :

- Un design inadapté des circuits de prélèvement (longueur excessive, courbures multiples, orientation inappropriée) ;
- Des perturbations potentielles du flux unidirectionnel ;
- Des manipulations du personnel générant un taux de particules dépassant les limites.

Ainsi, certaines situations qui étaient auparavant en dessous du seuil d'action pouvaient désormais être identifiées, investiguées et corrigées. Dans cette perspective, l'augmentation des écarts illustre une amélioration de la capacité de détection du système plutôt qu'une dégradation intrinsèque du procédé.



2.2.2 Conséquences opérationnelles et impact sur la disponibilité des lots

Chaque dépassement particulière entraîne :

- L'ouverture d'une déviation ;
- Une investigation formalisée ;
- Une analyse de risque produit ;
- Une évaluation par les fonctions Production et Qualité.

Cette charge supplémentaire peut conduire à :

- Un allongement du délai de revue des dossiers de lots ;
- Un décalage dans la libération des lots sur le marché.

Compte tenu du caractère critique des besoins vaccinaux, ces retards pourraient avoir un impact important sur la planification de la chaîne logistique et la disponibilité des produits sur le marché. Toutefois, ces délais supplémentaires constituent une mesure de précaution indispensable afin de garantir que chaque lot libéré réponde aux exigences de stérilité et de conformité réglementaire.

2.3 Enjeux pour la sécurité du patient

La maîtrise de la contamination particulière en environnement aseptique est un élément fondamental du contrôle de la stérilité.

Les particules non viables > 5 µm peuvent :

- Agir comme vecteur potentiel de contamination microbiologique ;
- Indiquer une perturbation du flux d'air unidirectionnel ;
- Révéler un défaut de conception ou de qualification du système de prélèvement.

Ainsi, le renforcement des seuils permet :

- Une détection plus précoce des dérives ;
- Une identification plus fine des zones ou situations à risque ;
- Une amélioration continue de la conception et des pratiques opérationnelles.

Bien que l'augmentation des déviations génère une pression opérationnelle et des retards dans la disponibilité des lots, elle participe directement à la sécurisation du procédé aseptique. L'enjeu ultime demeure la protection du patient, notamment dans le cadre de la fabrication de vaccins administrés à des populations vulnérables (nourrissons, personnes âgées, patients immunodéprimés).



Dans cette logique, le renforcement du monitoring environnemental s'inscrit pleinement dans une démarche proactive de gestion des risques, visant à garantir un niveau maximal de sécurité et de confiance dans les produits libérés.

Ainsi, dans cette démarche, s'inscrit le projet d'amélioration continue lié au monitoring des particules non viables en milieu de grade A auquel j'ai participé et qui avait pour objectif principal de réduire le nombre de déviations associées aux dépassements des seuils de particules non viables en grade A sur les lignes étudiées.

En découle également quatre objectifs secondaires :

- Identifier les principales causes des dépassements ;
- Hiérarchiser les facteurs contributifs ;
- Mettre en œuvre des actions d'amélioration ciblées ;
- Évaluer leur impact sur la fréquence des déviations.

3 Projet d'amélioration : démarche DMAIC

La méthodologie DMAIC est une démarche structurée d'amélioration continue issue du Lean Six Sigma. Elle repose sur cinq étapes successives : Définir (Définir), Mesurer (Mesurer), Analyser (Analyser), Améliorer (Améliorer) et Contrôler (Contrôler). Cette approche permet de partir d'un problème identifié, d'en mesurer l'ampleur, d'en rechercher les causes racines, puis de mettre en œuvre et de pérenniser des actions d'amélioration. Dans le cadre de ce travail, la méthodologie DMAIC a été appliquée à l'analyse des déviations liées aux paramètres environnementaux non viables afin d'identifier les principales sources de variabilité et de renforcer la maîtrise du procédé.

3.1 Définir

3.1.1 Qui / Quoi ? : Paramètres suivis

Comme précisé précédemment, le projet était ici focalisé sur les particules non viables, parmi lesquelles on peut retrouver des :

- Particules inorganiques : cela inclut des particules telles que des poussières, des fibres de verre, des métaux, du plastique, et d'autres matériaux non organiques. Ces particules peuvent provenir de diverses sources, comme l'usure des équipements, les matériaux d'emballage, les tenues des opérateurs, ou encore les matériaux de construction ;
- Particules organiques non viables : Ce sont des particules provenant de matières organiques, comme les fragments de peau, les fibres textiles (coton, laine), les cheveux, et autres débris biologiques. Bien qu'elles ne soient pas



vivantes, elles peuvent transporter des micro-organismes ou interférer avec les produits et processus ;

- Aérosols : Ce sont des particules liquides ou solides en suspension dans l'air, souvent invisibles à l'œil nu. Elles peuvent inclure des gouttelettes d'eau, des solutions de nettoyage, des excipients pulvérisés, ou des résidus chimiques.
- Poussières : Ce terme générique peut inclure de très petites particules solides provenant de diverses sources, telles que des matériaux utilisés dans le processus de production, ou des résidus générés par l'usure des équipements et des infrastructures.

Le contrôle de ces particules est essentiel dans les zones classées, car elles peuvent compromettre la qualité des produits pharmaceutiques et générer des risques pour la sécurité des patients. Des procédures strictes de nettoyage, des équipements de filtration d'air (filtre de type HEPA), des vêtements de protection, et une surveillance régulière sont appliqués pour minimiser la présence de ces particules dans les zones critiques.

3.1.2 Où ? : Organisation spatiale

Dans un environnement de grade A, le choix des emplacements de monitoring se base sur :

- La proximité du produit exposé ;
- Les flux définis dans l'équipement ;
- Les éléments en contact du produit ;
- Des articles de conditionnement primaire exposés (bouchon, flacons sur table accumulation) ;
- Les éléments fréquemment touchés ;
- Les opérations critiques de répartition ;
- Les schémas aérauliques ;
- Le matériel ;
- L'interface externe (zones par lesquelles l'intérieur de l'isolateur communique avec l'extérieur, comme des systèmes de transfert entre l'intérieur et l'extérieur ou encore des interfaces avec des équipements périphériques).

Ainsi, des compteurs fixes mesurant le non viable sont disposés dans les isolateurs de répartition et de chargement, de sorte que leurs mesures simulent au mieux les conditions environnementales. Ces circuits de mesures comprennent également des critères de hauteur. Ainsi, pour être le plus semblable, chacun se trouve à hauteur de convoyage des flacons.



Ils sont au nombre de quatre dans chacun des isolateurs de répartition :

- *Le compteur A4* : se situe à l'entrée de l'isolateur, il permet de couvrir l'interface entre le tunnel de dépyrogénéation et l'isolateur de répartition pour s'assurer qu'aucune contamination particulaire ne provient du tunnel.
- *Le compteur A3* : se situe derrière les aiguilles de remplissage dans un rayon de 30 cm de toutes les aiguilles, et à hauteur du convoyeur. Cet emplacement permet de surveiller l'émission de particules durant la phase de remplissage des flacons. Les opérations de remplissage des flacons présentent des mouvements continus ; cette sonde permet de garantir que ces mouvements n'engendrent pas de particules à proximité des flacons ouverts et que les interventions ne génèrent pas de particules près des aiguilles exposées.
- *Le compteur A2* : se situe à proximité de la trémie qui achemine les bouchons. Cet équipement, pouvant générer des turbulences, pourrait libérer des particules en cas de dysfonctionnement.
- *Le compteur A1* : se situe à la sortie de l'isolateur. Il permet de couvrir l'interface de sortie des flacons. Il est situé dans un rayon de 30 cm de la sortie et à moins de 10 cm des flacons. La sonde démontre l'absence d'impact de cette interface sur les flacons pré-bouchés.

Cet emplacement couvre également le flux d'évacuation des déchets.

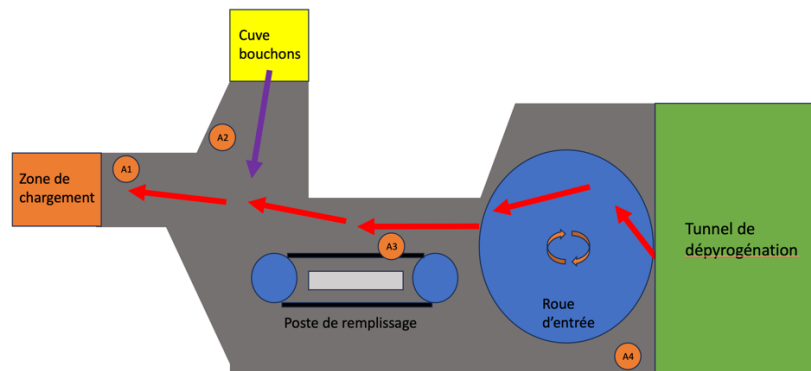


Figure 13 : Schéma des positions approximatives des compteurs particulaires.

Des compteurs sont également présents dans les autres équipements.

Cependant, seul l'isolateur de répartition sera détaillé ici car ses compteurs sont les plus impactés.



3.1.3 Quand ? : Organisation temporelle

Durant les opérations de production associées au chargement, un suivi des particules non viables est effectué en continu. Les données particulières ($>0,5\mu\text{m}$ et $>5\mu\text{m}$) sont enregistrées par un système de surveillance des particules et de l'environnement nommé PEMS (Particle and Environment Monitoring System) lorsque les isolateurs de répartition sont en mode production (ce système est démarré au plus tard avant le retrait des érecteurs de gants et/ou avant le début de la préparation de l'isolateur lors de l'entrée du matériel sous grade A, puis maintenu au moins jusqu'à la fin de la production, soit avant la réalisation des prélèvements de surface).

En monitoring continu, chaque prélèvement est réalisé à raison de $1\text{ ft}^3/\text{min}$. Le résultat exprimé en m^3 correspond à la concentration calculée sur un volume cumulé de 35 ft^3 , soit environ $0,99\text{ m}^3$ ($1\text{ ft}^3 = 0,0283\text{ m}^3$, donc $35\text{ ft}^3 \approx 0,991\text{ m}^3 \approx 1\text{ m}^3$).

Pour l'analyse des données de mesure : le calcul des résultats en m^3 (ou PI) est effectué automatiquement : en grade A (monitoring continu) : le résultat en m^3 (PI) est la somme des 35 prélèvements consécutifs en ft^3 (PC) avec $1\text{ ft}^3/\text{min}$. À partir du 36^e prélèvement, la valeur en m^3 (PI) est actualisée et représente la somme des 35 derniers prélèvements en ft^3 . Lors du déclenchement d'une alarme, il est demandé de stopper les activités en cours et de renseigner l'activité réalisée à proximité du compteur en alarme dans la check-list associée.

3.1.4 Comment ? : Application industrielle des réglementations

Il a été important d'étudier le système de mesure dans son intégralité pour comprendre quel pourrait être l'impact de chacun de ses composants. Ainsi, à l'aide des techniciens de maintenance, un des circuits a été démonté et ouvert afin d'obtenir une vue éclatée de toutes les pièces entrant dans le chemin d'aspiration.

Ces sondes sont composées de plusieurs pièces :

- Dans la partie supérieure de l'isolateur, on peut retrouver (voir Figure 14) :
 - La tulipe, en forme d'entonnoir, est la partie la plus haute du circuit.
 - La sonde en inox, est présente entre la tulipe et le fond de l'isolateur.

Elle est généralement conçue pour être la plus courte et la plus droite possible tant que l'encombrement de l'isolateur le permet.

- Dans la partie inférieure de l'isolateur (ou partie technique), on peut retrouver :
 - La vanne à 3 voies, qui permet la recirculation du VHP (ou Vaporized Hydrogen Peroxide) est utilisée lors du cycle de stérilisation de l'environnement de l'isolateur et permet de protéger l'équipement de mesure dont les composants sont sensibles à l' H_2O_2 .



- Le tubing souple Bev-A-Line est composé d'une matière lui permettant d'être antiadhérent et peu sensible à la dégradation.
- Le compteur de particules CLIMET, qui est un compteur de particules à 2 canaux (0,5 µm et 5,0 µm standard) avec une pompe à vide intégrée.

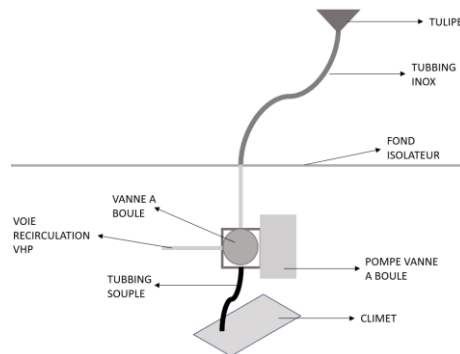


Figure 14 : Schéma du circuit de mesure des particules.

L'ensemble des données mesurées par ces circuits est visible grâce à l'outil PEMS (Particle and Environment Monitoring System).

Selon les procédures internes du site, la gestion du non viable en ZAC du service Lyophilisation est régie par :

- Une première procédure qui décrit les exigences du monitoring d'environnement non-viable des zones classées en accord avec le programme de surveillance de l'environnement. Elle décrit le monitoring des opérations, ainsi que le monitoring du personnel.

On y retrouve :

- Les seuils d'alerte et d'action selon le grade de la zone ;
- Le contrôle des résultats obtenus ;
- L'archivage des données.
- Une seconde procédure qui décrit les actions à suivre et les investigations à réaliser dans le cadre d'un dépassement de seuil d'alerte ou de limite d'action sur les contrôles particuliers.

On y retrouve :

- Les règles d'élimination des flacons potentiellement impactés par l'incident en cours de production ;
- Un arbre décisionnel pour les actions à prendre en cas de dépassements :

Dans le cas où trois dépassements successifs en ft³ sont rencontrés, on arrête les activités jusqu'à un retour à la normale, puis on indique le maximum d'informations concernant l'incident dans le dossier (n° compteur, type de dépassement, activité en cours, actions immédiates...). Un « Event » est initié dans les 24 h suivant l'événement.



Dans le cas où un dépassement en m^3 est rencontré, on arrête les activités jusqu'à un retour à la normale, puis on indique le maximum d'informations concernant l'incident dans le dossier (n° compteur, type de dépassement, activité en cours, actions immédiates...).

Dans le cas où des surfaces critiques ou du produit sont exposés lors de l'incident sans avoir pu être écartés par la suite, une déviation de niveau majeur est initiée dans les 24 h suivant l'événement. Sinon, une déviation mineure est initiée.

Dans ce contexte réglementaire exigeant, la maîtrise de l'environnement de production constitue un élément clé garantissant la qualité des produits.

3.1.5 Combien ? : Seuils d'alerte et d'action

Comme décrit précédemment, les seuils d'alerte et d'action sont régis par une procédure locale qui décrit les exigences du monitoring d'environnement non-viable des zones classées en accord avec le programme de surveillance de l'environnement, avec ici une limite d'action des particules $> 5 \mu m$ réduit de 20 à 10 particules/ m^3 .

Grades	Nombre maximal autorisé, en fonction de la taille des particules			
	En activité			
	Seuil d'alerte		Limite d'action	
	$\geq 0,5 \mu m$	$\geq 5,0 \mu m$	$\geq 0,5 \mu m$	$\geq 5,0 \mu m$
A*	100/pied ³	2/pied ³	3520/ m^3	10/ m^3
C	1520 000/ m^3	9000/ m^3	3 520 000/ m^3	29 000/ m^3
D	15 200 000/ m^3	90000/ m^3	35 200 000/ m^3	293 000/ m^3

*comprend les grades A, A air supply

Figure 15 : Seuils d'alertes et d'actions du site de GSK selon les grades des salles.

3.1.6 Pourquoi ?

L'objectif du monitoring environnemental de particules non-viables est de :

- Contrôler le profil particulaire des locaux classés afin de s'assurer qu'ils respectent bien les exigences pour la classification ;
- Détecter une éventuelle dérive le cas échéant.

Le monitoring est réalisé dans les locaux classés, et en activité tel que décrit dans les plans de monitoring, sur la base d'une analyse de risques.

Il est réalisé de manière à couvrir et à contrôler les opérations critiques.



3.2 Mesurer

3.2.1 Qui / Quoi ?

Pour comprendre quels sont les événements rencontrés lors des productions, la construction d'une base de données a été nécessaire.

Un travail d'analyse rétrospective a été engagé.

L'analyse rétrospective initiale, réalisée en janvier 2024, portait sur les déviations enregistrées au cours de l'année précédente. La base de données a ensuite été enrichie régulièrement avec les nouvelles occurrences et les actions mises en œuvre au cours du projet. Les analyses présentées dans la phase Mesurer portent ainsi sur la période janvier 2023–décembre 2024, tandis que l'évaluation de l'évolution des indicateurs dans la phase Contrôler porte sur la période janvier 2024–novembre 2025. Ces données correspondent à l'ensemble des déviations rencontrées sur les deux lignes de production de vaccins lyophilisés pour un dépassement de limites d'action.

Cette base de données a ensuite été mise à jour chaque semaine en y ajoutant les nouvelles déviations. Il a d'abord fallu identifier les informations utiles pour mener l'investigation. Cette identification a permis de standardiser les données récoltées sur chacune des déviations.

Cette base de données, mise sous forme de tableau Excel, a permis par la suite, en utilisant des tableaux croisés dynamiques, de mettre en lumière des faits uniquement visibles grâce à la macroanalyse, telles que la ligne et la zone les plus impactées, l'étape de production etc.

La sélection des colonnes a permis de définir l'éventail des recherches :

- La date de l'événement : permettant de faire des graphiques de séries temporelles (ou 'time series plot') qui affichent des données chronologiques, c'est-à-dire des données collectées ou observées à des points de temps successifs ;
- La ligne, l'équipement et le compteur concerné : permettant d'identifier si un compteur est plus impacté que les autres à l'aide des diagrammes de répartition ou de Pareto ;
- L'étape de production/l'activité en cours et le matériel manipulé : permettant d'identifier si des activités pourraient être plus à risque de générer des particules ;
- La quantité de particules ayant entraîné l'ouverture de la déviation ;
- La cause mise en évidence lors de l'investigation.



Les données récupérées ne se limitent pas aux déviations, mais incluent également :

- Les actions correctives et préventives implémentées en lien avec le sujet depuis janvier 2023 : permettant d'identifier les modifications au cours du temps et si leur mise en place a eu un effet bénéfique.
- L'état des lieux des différents circuits de mesures et leurs différences : plusieurs GEMBA ont été réalisés pour effectuer un état des lieux sur les designs des circuits de mesures et pour enrichir la base de données :
 - La position de la tulipe par rapport au convoyeur ;
 - La longueur et le diamètre de la sonde en inox, si elle présente des angles et leur degré ;
 - La configuration des systèmes d'ouverture et fermeture des vannes présentes dans le circuit de mesure, si les configurations sont similaires entre les équipements ;
 - La longueur et le diamètre de la tubulure flexible, si elle présente des angles et leur degré ;
 - Le compteur de particules CLIMET et si tous les compteurs sont de la même génération.

Dans un premier temps, les données disponibles ont été analysées entre janvier 2023 et décembre 2024.

3.2.2 Où ?

Après avoir récolté et regroupé l'ensemble des données nécessaires pour le projet, les zones les plus impactées ont été mises en évidence par l'utilisation de graphiques sur des données datées entre janvier 2023 et décembre 2024.

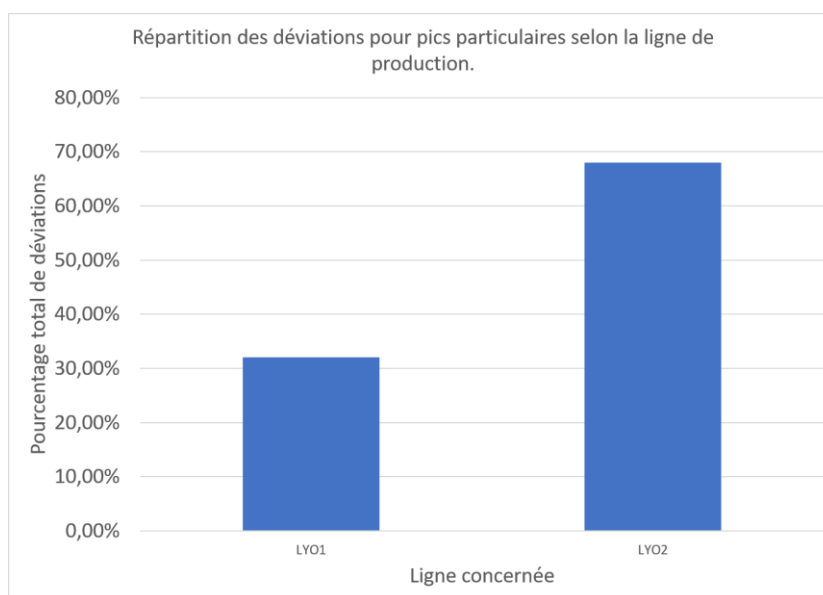


Figure 16 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon la ligne de production.



Lorsque l'on compare les déviations rencontrées sur les lignes de production LYO1 et LYO2, on remarque que plus de la moitié des événements sont rencontrés sur la ligne LYO2, soit deux tiers.

Cette disparité pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses :

- La charge de production sur les deux lignes n'est pas similaire. Ainsi, comme la LYO2 produit plus que la LYO1, le risque de générer des particules est plus élevé. Il serait donc plus cohérent de comparer un ratio « Nombre de déviations / Nombre de lots produits » ;
- Les types de vaccins répartis et chargés sur les deux lignes ne sont pas similaires. Ainsi, nous savons historiquement que les propriétés des vaccins produits sur la ligne engendrent une quantité plus élevée de manipulations humaines, telles qu'un changement de pompes. Ceci pourrait expliquer que le nombre de manipulations étant plus élevé, le risque de générer des particules augmente.

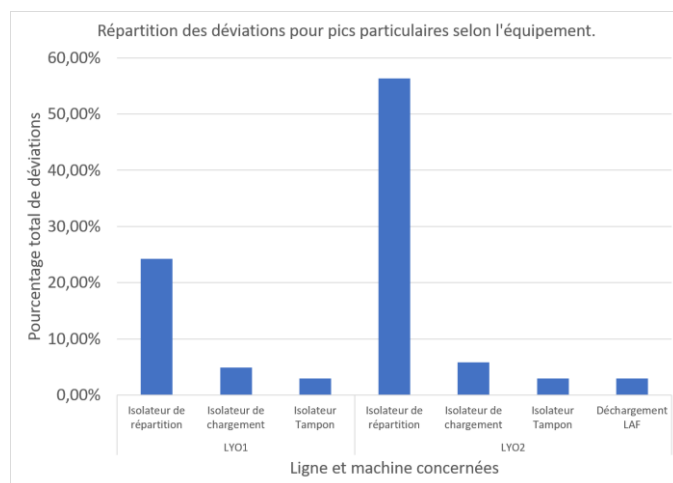


Figure 17 : Répartition des déviations pour pics particulaires selon l'équipement.

En plus d'avoir une disparité entre les lignes, on retrouve une disparité entre les équipements impactés. En effet, quatre déviations sur cinq sont dues à un dépassement au niveau d'un compteur présent dans l'isolateur de répartition.

De la même manière que pour le graphique selon les lignes, les disparités pourraient être expliquées par le fait que les activités effectuées dans l'isolateur de répartition sont plus nombreuses, car cela peut comprendre les changements des ensembles pompes et aiguilles utilisés pour le remplissage des flacons, en plus de toutes les activités liées au monitoring environnemental de production.



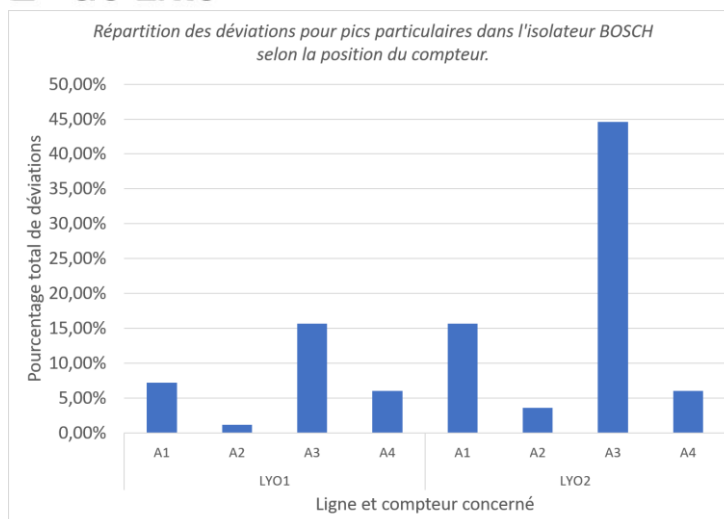


Figure 18 : Répartition des déviations pour pics particuliers dans l'isolateur BOSCH selon la position du compteur.

Plus de la moitié des déviations concerne l'un des compteurs A3 des isolateurs de répartition, présents près des postes de remplissage.

En second lieu, le compteur A1 est concerné dans une déviation sur cinq.

L'ensemble de ces deux compteurs correspond à quatre déviations sur cinq.

Cette disparité pourrait être expliquée par plusieurs hypothèses :

- L'environnement du compteur : son emplacement étant prévu pour simuler au mieux l'environnement de l'isolateur, cela pourrait révéler que certaines zones sont plus à risque de rencontrer des particules ;
- Les activités à proximité : comme précisé précédemment, certaines zones subissent davantage de manipulations de la part des opérateurs, telles que le compteur A3, disposé près du poste de remplissage ;
- La différence entre les designs : de par l'encombrement de l'isolateur, chaque compteur ne dispose pas d'un design parfaitement similaire. Par exemple, le compteur A3 est le seul des quatre compteurs de l'isolateur ayant une sonde en inox présentant deux coudes.



3.2.3 Quand ?

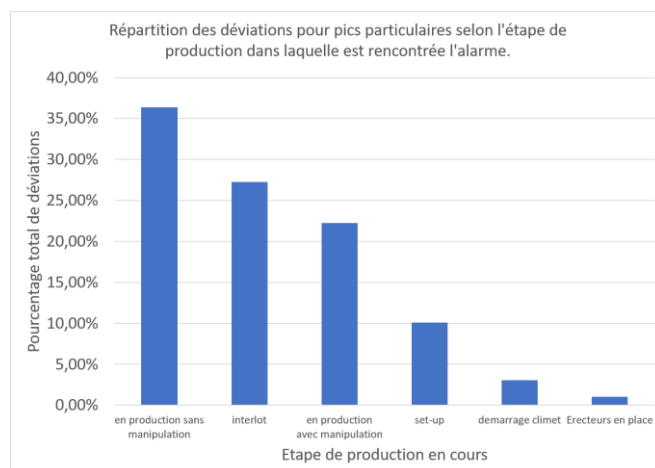


Figure 19 : Répartition des déviations pour pics particulières selon l'étape de production dans laquelle est rencontrée l'alarme.

Si l'on répartit les déviations rencontrées selon l'étape de production en cours, on remarque qu'elles sont principalement déclenchées par une manipulation humaine (en interlot lors du débarrassage ou de la re-préparation de l'isolateur, ou en cours de production), puis sans manipulation des opérateurs.

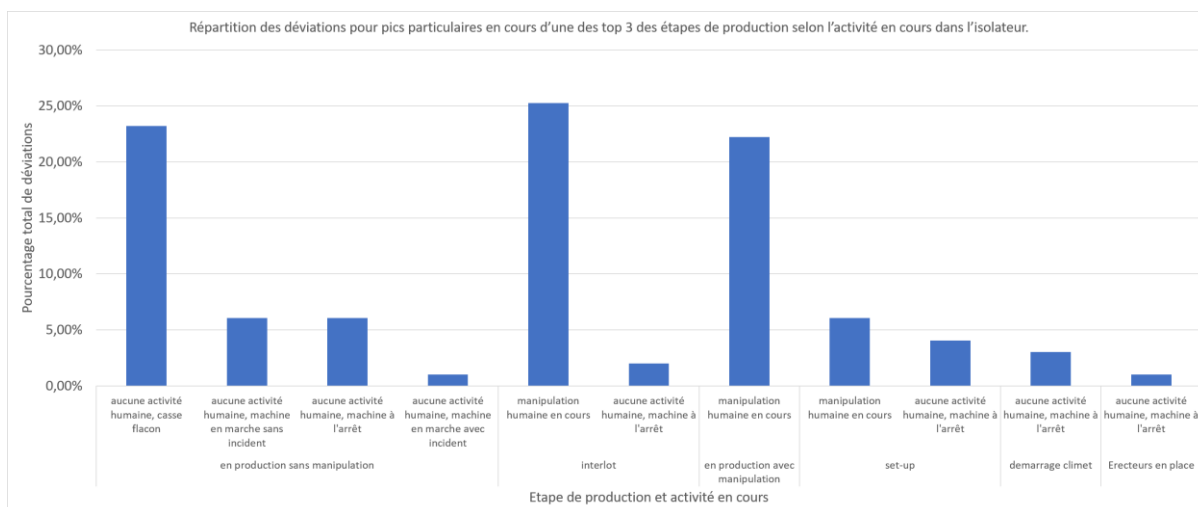


Figure 20 : Répartition des déviations pour pics particulières au cours des trois principales étapes de production selon l'activité en cours dans l'isolateur.

Si l'on se focalise uniquement sur le TOP 3 des étapes en lien avec un pic particulière :

- Environ un quart du total des déviations a lieu avec une manipulation humaine au cours d'un inter-lot. Cette étape comprend le débarrassage partiel des isolateurs mais aussi la préparation pour un second lot de chargement ;
- Environ un cinquième du total des déviations a lieu au cours d'une casse de flacons en cours de production, les débris de verre générés pouvant se retrouver dans le circuit de mesure ;
- Environ un sixième du total des déviations a lieu avec une manipulation humaine en cours de répartition.



De plus, il est important de constater que dans certains cas, un dépassement des limites est rencontré malgré le fait qu'aucune activité ni incident n'aient eu lieu.

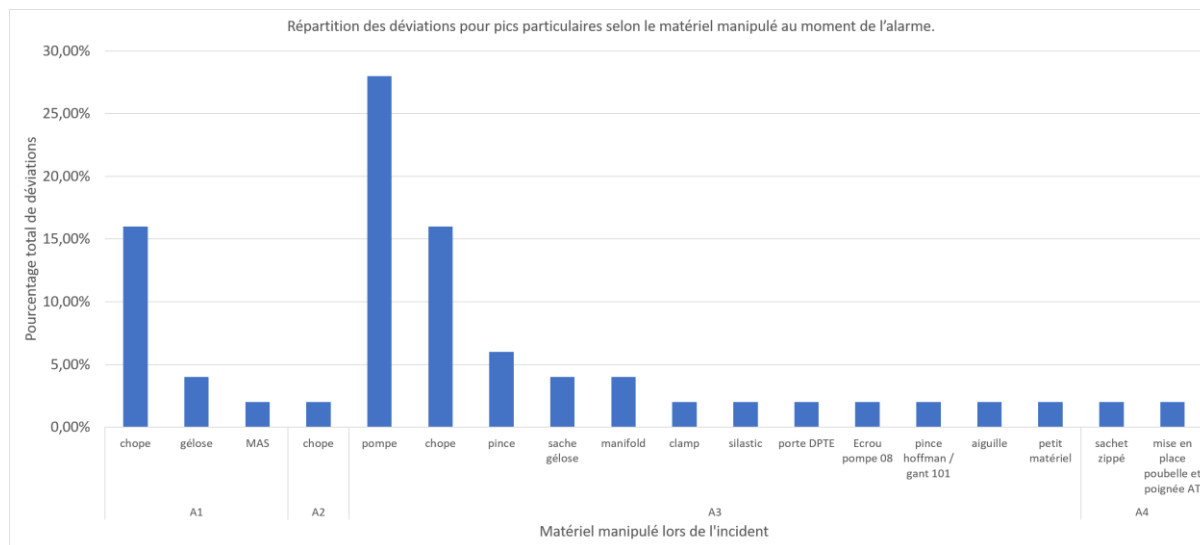


Figure 21 : Répartition des déviations pour pics particuliers selon le matériel manipulé au moment de l'alarme.

Pour finir, si l'on regarde les trois types de matériels les plus manipulés lors d'un dépassement de particules :

- Plus d'un tiers des manipulations humaines est lié à des chopes. La chope est un outil qui permet de regrouper des sédimentations exposées dans l'isolateur pour effectuer le monitoring environnemental ;
- Environ un quart des manipulations humaines est lié à une pompe servant au remplissage des flacons ;
- 5 % des manipulations humaines concernent des pinces utilisées par les opérateurs lors de leurs manipulations.

On peut remarquer que ce graphique est cohérent avec ceux présentés précédemment du fait que l'entièreté des déviations en lien avec un matériel manipulé du TOP 3 a été rencontrée dans un isolateur de répartition, dont presque trois quarts sur un compteur A3, compteur le plus impacté par les déviations.

Il convient de noter que différentes possibilités concernant le matériel pourraient engendrer la génération ou le mouvement de particules :

- Une manipulation trop rapide par l'opérateur ;
- Un choc contre un bâti de l'isolateur ;
- Une chute du matériel au fond de l'isolateur.



3.3 Analyser

Pour conclure sur la phase précédente, les graphiques ont permis de préciser quelles étaient les zones les plus impactées, à quel moment et par quoi :

- Plus de 80 % des déviations ont lieu dans l'isolateur de répartition dont 2/3 uniquement sur le compteur A3 près du poste de remplissage ;
- La moitié des déviations sont ouvertes pour un pic particulière rencontré lors d'une manipulation d'un opérateur ;
- 1/3 de ces manipulations humaines sont liées au monitoring environnemental avec la manipulation d'une chope.

La mise en place d'un créneau hebdomadaire standard a permis de discuter de l'avancée de l'investigation mais aussi d'avoir l'avis d'experts dans le cas de sujets bloquants, ou encore dans quel ordre prioriser les actions choisies. Ainsi, les investigations se sont focalisées sur l'isolateur BOSCH, étant impacté par plus de 80 % des déviations. De nombreux GEMBA en zone de production ont été effectués pour comprendre les événements en lien avec les compteurs les plus impactés (A3 et A1), ainsi que les activités en lien avec les chopes, matériel le plus manipulé lors des incidents. Le choix des observations s'est fait grâce à l'analyse des différentes causes racines mises en évidence dans le traitement des déviations.

Pour organiser les recherches, l'ensemble des causes identifiées ont été réparties dans l'outil 5M. La méthode 5M est une technique d'analyse très utilisée dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que dans d'autres secteurs industriels, pour identifier et analyser les causes potentielles de problèmes qualité ou de non-conformités. Ce modèle permet de structurer la réflexion lors d'une recherche de causes en se basant sur les catégories principales qui influencent un processus.

Voici une présentation succincte des principales causes mises en évidence.

3.3.1 Matériel

Cette catégorie couvre tous les aspects liés aux matières premières, aux composants et aux consommables utilisés dans le processus de production.

Ainsi, deux aspects ont été abordés :



Le matériel environnant : les supports de stockage des géloses et leurs supports

Pour contrôler le matériel fréquemment mis en évidence dans les déviations, un GEMBA a été effectué permettant de faire un état des lieux de l'ensemble des chopes utilisées et de leur support.



Figure 22 : Chope et son support.

Deux faits importants ont pu être remarqués en lien avec ce matériel :

- Les chopes utilisées ne présentaient pas des dimensions parfaitement similaires ;
- Certains supports étaient déformés en raison de manipulations répétées des chopes.

L'ensemble de ces deux phénomènes a engendré un mauvais accrochage des chopes dans leur support, obligeant les opérateurs à forcer l'encochage en cours de production. Les chocs provoqués entre les deux surfaces en inox auraient entraîné un risque certain de génération de particules.

Le matériel de mesure : dégradation des matières du circuit de mesure et rétention de particules

Au cours d'investigations, des particules ont été récupérées dans la partie basse du circuit de mesure pour effectuer des analyses. Celles-ci ont mis en évidence que des joints présents dans la vanne à boule, permettant de protéger le compteur de l' H_2O_2 , se dégradaient au cours du temps, générant des particules.



Figure 23 : Vue éclatée de la vanne à boule.



Cet événement aurait pu générer de faux positifs, comme par exemple lors de dépassements des limites sans activité dans l'isolateur.

Ce risque de faux positifs est également engendré par l'ensemble des projections résiduelles pouvant être rencontrées dans l'isolateur, telles que du vaccin lors de casses, ou encore des résidus de produits de nettoyage. Le niveau de risque de projections résiduelles n'était pas en adéquation avec le niveau de nettoyage en place, qui consistait en un rinçage à l'alcool isopropylique (IPA) tous les 6 mois.

3.3.2 Méthode

Cette catégorie se concentre sur les processus, les protocoles, et les procédures opératoires standard (SOP). Elle examine si les méthodes utilisées sont adéquates, correctement documentées, et suivies à la lettre.

Méthode et fréquence de nettoyage de la tulipe

En août 2023, une méthode de nettoyage de la tulipe par les opérateurs de production a été mise en place dans le cadre d'un CAPA d'une déviation.

Ce nettoyage est effectué à la fin de la production, avec une lingette aparticulaire et de l'IPA.

Cependant, lors d'un GEMBA, il a été mis en évidence que la méthode mise en place n'était pas clairement comprise par les opérateurs, générant des variations sur l'étape à laquelle le nettoyage était effectué, et avec quel matériel. Ces différences auraient pu générer des nettoyages non effectués ou mal effectués, laissant des particules sur la partie supérieure du circuit de mesure.

3.3.3 Main-d'œuvre

Ici, l'accent est mis sur les opérateurs et les employés qui interviennent dans le processus. Dans le cadre pharmaceutique, cela concerne la formation, l'expérience, et les compétences du personnel, ainsi que leur respect des SOP. On s'interroge sur la compétence du personnel, leur état de fatigue, et leur compréhension des tâches.

Vitesse de manipulation des opérateurs

Le GEMBA a mis en évidence que la vitesse des manipulations par les opérateurs pouvait varier. Ceci peut être expliqué par le fait qu'il n'existe aucune barrière permettant d'alerter en cas de mouvement trop rapide. Bien que les opérateurs soient formés aux bonnes pratiques dans les isolateurs et certifiés pour pouvoir effectuer ces manipulations, il reste difficile de standardiser une vitesse adéquate de manipulation et de quantifier une vitesse limite de manipulation pouvant amplifier un risque de génération de particules.



3.3.4 Milieu

Le "milieu" ou "environnement" englobe les conditions externes et internes qui peuvent influencer le processus, comme la température, l'humidité, la propreté des locaux, les contaminations croisées, ou encore la maintenance des équipements. Dans le secteur pharmaceutique, le contrôle de l'environnement est crucial, surtout en ce qui concerne les salles blanches et les zones de production.

Respect des maintenances

Comme cité précédemment, les joints présents dans les vannes à boule présentait une dégradation au cours du temps, ce qui a pu remettre en cause la fréquence de la maintenance. En effet, même si l'augmentation de la fréquence de maintenance ne réduit que partiellement la dégradation de ces joints, cette solution permet de pallier le risque de faux positifs en attendant une solution technique plus adaptée.

3.3.5 Machines

Cette catégorie porte sur les équipements, les machines et les instruments utilisés dans le processus de production ou de contrôle. Elle examine les aspects tels que l'entretien des machines, la calibration des instruments, l'état d'usure, et les défaillances techniques. La fiabilité des équipements est essentielle pour garantir la qualité et la conformité des produits pharmaceutiques.

Défaillances engendrant des casses

Il arrive qu'en cours de production, des défaillances techniques des équipements engendrent des casses de flacons. Lors de ces casses, des débris de verre et/ou du vaccin peuvent être projetés dans le circuit de mesure et ainsi générer un dépassement des limites particulières. Il est donc nécessaire d'avoir des maintenances adaptées et à des fréquences suffisantes pour maintenir les isolateurs dans un état fonctionnel.

3.3.6 Mesure

Le 6^{ème} M est souvent ajouté au modèle classique des 5M pour former le modèle 6M, surtout dans des secteurs où la précision et la rigueur des mesures sont essentielles, comme l'industrie pharmaceutique. Il se concentre sur les instruments et méthodes de mesure, la calibration, les erreurs de mesure, et l'analyse des données. Ce facteur est crucial pour garantir la précision et la fiabilité des processus, en assurant que tous les autres éléments sont correctement contrôlés.



Défaillance de mesure du Climet

Une cause évidente serait d'évaluer s'il était possible que les compteurs puissent effectuer des mesures erronées. Mais cette hypothèse peut être écartée grâce à des contrôles robustes :

- Une tendance quotidienne est effectuée sur chaque compteur, permettant d'avoir une vue globale de leurs mesures. Cela permet d'identifier si des mesures particulières sont répétitives, aberrantes, anormales... Ces contrôles permettent également de mettre en lumière un bruit de fond sur un compteur. En effet, une défaillance peut se présenter par une faible mesure continue plutôt qu'un pic court et franc ;
- Une rotation périodique de l'ensemble des compteurs est effectuée. Ceux-ci sont renvoyés au fournisseur pour être contrôlés et calibrés.

3.4 Améliorer

Certaines actions ont déjà pu être implémentées au cours de l'année 2023. Par exemple :

- La mise en place d'une méthode de nettoyage des tulipes par les opérateurs, effectuée à la fin de la production, avec une lingette aparticulaire et de l'IPA ;
- Des réparations techniques pour pallier la casse récurrente de flacons.

Sur la base des graphiques présentés précédemment, la priorité a été donnée à la maîtrise de l'environnement de l'isolateur BOSCH, principalement en travaillant sur le compteur A3 et A1.

Ainsi, le plan d'action a été réparti en plusieurs axes d'amélioration :

3.4.1 Amélioration du traitement des déviations

L'axe amélioration du traitement des déviations s'est appuyé sur l'approfondissement des données récoltées. Pour cela :

- Un questionnaire type a été créé début 2024, permettant aux opérateurs de rapporter le maximum de données nécessaires à l'investigation, telles que l'activité en cours, le nombre d'opérateurs avec les mains dans l'isolateur, quel matériel a été manipulé et avec quels gants ;
- Il permet de ne perdre aucun détail sur les événements et d'affiner les données récoltées.



3.4.2 Réduction de la génération de particules dans l'isolateur

Générées par des manipulations humaines

- Pour la partie humaine, des campagnes de sensibilisation ont été mises en place. Celles-ci avaient comme objectif de rappeler aux opérateurs quel était le risque de ce type d'événement, mais aussi qu'ils ont la capacité de nous aider en effectuant des gestes lents et sûrs, à l'image d'un cosmonaute dans l'espace ;
- Un renforcement des GEMBA's en cours de production a été effectué, plus précisément sur les manipulations aseptiques pour assurer le respect des BPF et des mouvements suffisamment lents pour ne pas générer une dispersion de particules. Les capuchons (couvercle déposé sur la tulipe de chaque compteur) doivent être remis dès l'ouverture des portes en fin de production, pour s'assurer qu'aucune particule provenant de l'environnement de l'isolateur de grade C puisse s'insérer dans le circuit avant la mise en place des bouchons ;
- Les chopes n'ayant pas une taille standard ont été écartées. Leur supports déformés ont été remis en état pour être adaptés à leur remise en place.

Générées par un incident machine

Malgré le fait qu'il avait été mis en évidence qu'un dépassement sur cinq était provoqué par une casse, cette cause n'a pas été maintenue comme un axe prioritaire d'amélioration, du fait que, lors de l'analyse chronologique des récurrences des causes, les cas de dépassements particuliers en lien avec une casse n'étaient plus un événement fréquent suite aux actions techniques mises en place au cours de l'année 2023. Cependant, les casses générant des pics particuliers sont revenues de manière ponctuelle au cours de l'année 2025, mobilisant les équipes de maintenance et de performance industrielle sur les différentes investigations.

3.4.3 Réduction de la génération de particules provenant du circuit de mesure

Tulipe

La méthode de nettoyage des tulipes en fin de production a été clarifiée. Des contrôles ont été effectués à l'ensemble des équipes pour s'assurer qu'il n'y avait plus de disparité.

Tubing inox

Actuellement, le tubing inox est nettoyé tous les six mois par spray à l'IPA et soufflage à forte pression. Cependant, ce nettoyage s'est révélé insuffisant après analyse.

Ainsi, des essais de nouvelles méthodes de nettoyage sont en cours afin de démarrer les productions avec un circuit propre. Ainsi, il a été validé d'intégrer aux maintenances mensuelles un soufflage de l'ensemble du circuit de mesure avec de l'air à haute pression.



Vannes

Du fait qu'il était clair que les joints présents dans la vanne à boule génèrent des particules lors de son ouverture et de sa fermeture, trouver une alternative était le principal objectif du projet, afin de s'assurer que les prochains pics rencontrés ne soient pas causés par des particules déjà présentes dans le circuit. Suite à l'observation de particules provenant de la dégradation des joints de la vanne à boule, la fréquence de changement des joints a tout d'abord été raccourcie en passant de 6 mois à 3 mois.

L'option de changer le type de joints a été proposée par le fournisseur, permettant ainsi de limiter la dégradation dans le temps.

Cependant, il a été jugé plus juste par l'équipe de rechercher un modèle de vanne avec une moindre dégradation de ses composants dans le temps. Après de nombreuses recherches auprès de différents fournisseurs, un nouveau design de vanne a pu être trouvé, qui est totalement différent du précédent. En effet, contrairement à la vanne actuelle qui est composée d'une boule serrée entre des joints, celle choisie est une vanne composée de membranes. De ce fait, contrairement à l'ancien design qui rencontrait des frottements mécaniques entre la boule et les joints à chaque ouverture et fermeture de la vanne, celle-ci ne subit aucune contrainte.

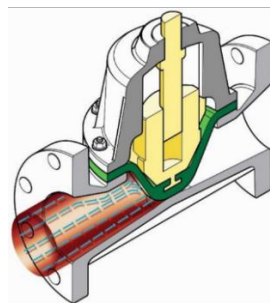


Figure 24 : Schéma d'une vanne à membrane.

Tubing souple noir

Concernant cette partie du circuit, elle n'a pas été démontrée comme générant des particules.

3.4.4 Projet à long terme : design du circuit et potentielles zones de rétention

Comme précisé plus tôt, pour satisfaire les exigences indiquées dans le point 5.9 (« Les compteurs de particules, y compris les tubes de prélèvement, doivent être qualifiés. Les spécifications recommandées par le fabricant doivent être prises en considération pour le diamètre du tube et le rayon de courbure. En règle générale, la longueur du tube ne doit pas dépasser 1 mètre à moins que cela ne soit justifié et le nombre de courbures doit être minimal. Des compteurs de particules portables munis de tubes de prélèvement de faible longueur peuvent être utilisés à des fins de classification. Des sondes de prélèvement isocinétiques doivent être utilisées sous les flux d'air unidirectionnels. Elles doivent être orientées de manière appropriée et

placées le plus près possible de l'emplacement critique pour s'assurer que les prélèvements sont représentatifs ») de la version actuelle de l'annexe 1 des BPF, un projet de mise aux normes du design des circuits de mesure a été initié permettant leur qualification.

Pour cela, il a donc fallu effectuer un état des lieux de l'ensemble des systèmes en prenant en compte :

- La longueur du circuit de la tulipe jusqu'au compteur ;
- Le diamètre des tubulures ;
- Le nombre de coudes des tubulures ;
- La présence ou non de vannes.

Ainsi, des spécifications ont été décidées au niveau global sur la base de ces critères.

Un état des lieux du design de tous les circuits a été effectué pour statuer sur les critères non respectés selon les positions, permettant d'engager des actions avec les fournisseurs.

Lors du choix des critères, il était demandé de retirer intégralement les vannes présentes sur les circuits pour respecter les spécifications demandées. Cette demande s'était basée sur des essais effectués avec les vannes présentes sur les sites de GSK. Aujourd'hui, le nouveau design de vanne choisi nécessite d'être testé afin d'évaluer si celle-ci permettrait de respecter les spécifications.

3.5 Contrôler : résultats et bénéfices du projet

L'année 2025 a permis d'évaluer en comparant avec les indicateurs de l'année 2024 si les actions entreprises ont contribué de manière globale à réduire le nombre de déviations

Les actions initiées au cours du plan d'action ont été suivies via des tâches CAPA dans lesquelles un contrôle d'efficacité est obligatoire.

De plus, le suivi des occurrences de la base de données a permis d'avoir une vue générale sur l'efficacité des actions engagées.

3.5.1 Réduction des déviations

La phase Control de la méthode DMAIC a permis d'évaluer l'efficacité des actions mises en place à travers le suivi des déviations particulières dans le temps.



3.5.1.1 Évolution du nombre de déviations pour pics particuliers au cours du temps

L'analyse du nombre total de déviations met en évidence une diminution globale des occurrences après la mise en œuvre des actions d'amélioration. En effet, après une période initiale marquée par un nombre élevé de déviations, notamment au premier semestre 2024, une baisse significative a été observée à partir du second semestre ainsi qu'un maintien en stabilité au cours de l'année 2025.



Figure 25 : Nombre de déviations pour pics particuliers rencontrées entre janvier 2024 et novembre 2025.

3.5.2 Évolution du ratio du nombre de déviations pour un pic particulier rapporté au temps de production au cours du temps

La tendance est confirmée par l'analyse du ratio du nombre de déviations rapporté au temps de production, qui permet de s'affranchir des variations d'activité. Ce ratio, initialement élevé, tend à diminuer au cours du temps malgré la persistance de quelques fluctuations.

L'analyse met en évidence une diminution progressive des pics de déviations, avec une stabilisation des performances à des niveaux plus faibles, bien que certaines variabilités ponctuelles persistent.



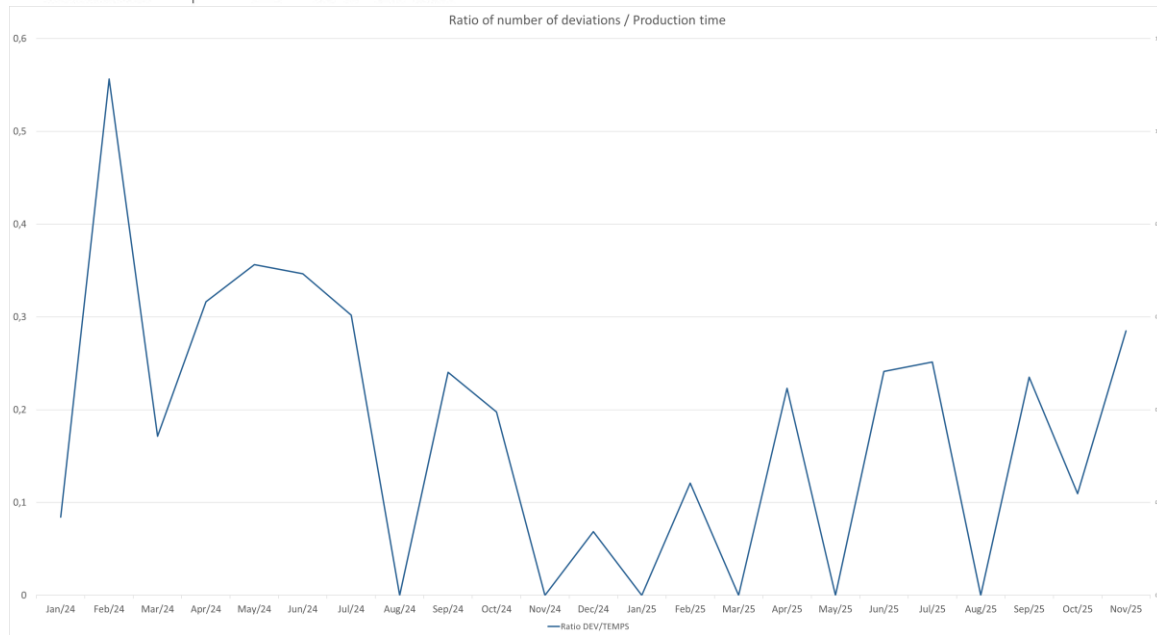


Figure 26 : Ratio du nombre de déviations pour pics particuliers entre janvier 2024 et novembre 2025.

3.5.2.1 Analyse des causes principales de la génération de particules impliquées dans les déviations

L'étude des causes de déviations permet de préciser l'impact des actions mises en place :

- Les déviations liées aux manipulations aseptiques, initialement majoritaires, montrent une diminution après les actions de sensibilisation des opérateurs et les observations terrain (GEMBA). Celles-ci présentent cependant une légère hausse à la fin de l'année 2025 qui pourrait s'expliquer par :
 - Une fatigue générale du personnel de production à l'approche de l'arrêt technique d'hiver ;
 - L'absence de confirmation de vrais ou faux positifs du fait que le nouveau design de vanne n'était pas encore implanté à la fin de l'année 2025 sur les lignes LYO1 et LYO2.



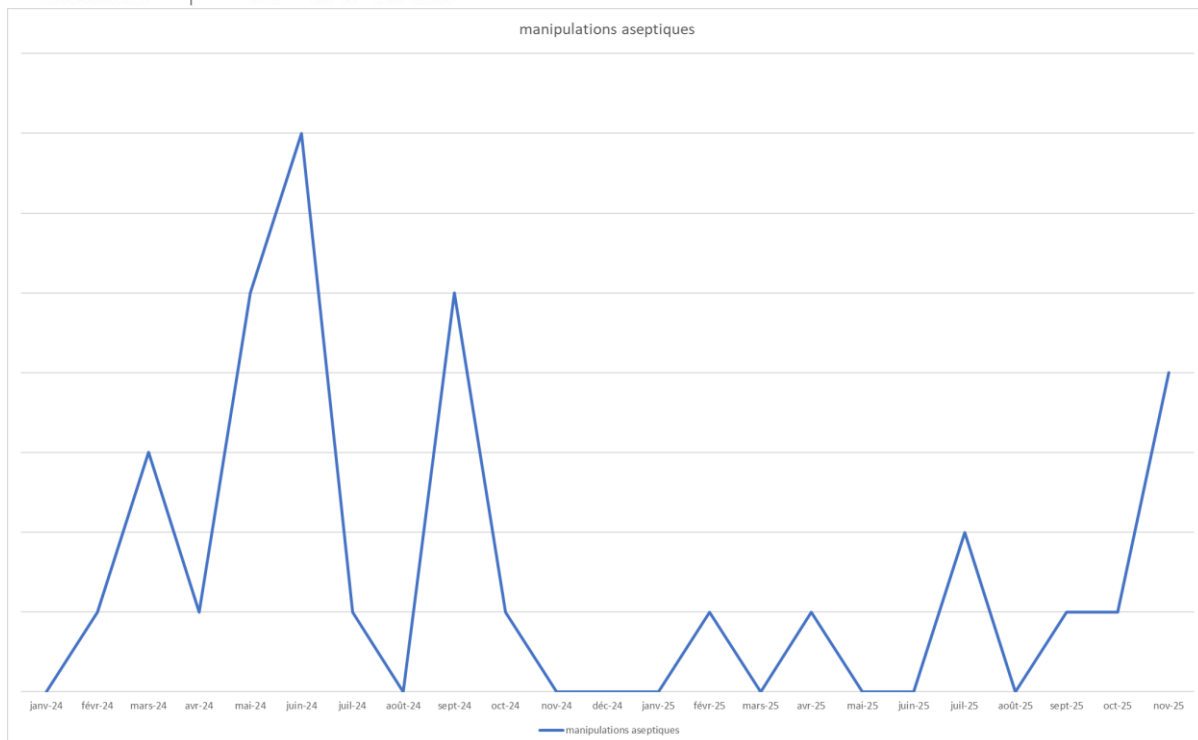


Figure 27 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées à une manipulation aseptique entre janvier 2024 et novembre 2025.

- Les déviations liées au circuit de mesure présentent également une réduction, en lien avec les actions de nettoyage renforcé et les modifications techniques apportées liées aux longueurs et courbures des tubings présents sous l'isolateur. Cet aspect sera également renforcé lors de l'implémentation des nouvelles vannes à 3 voies.

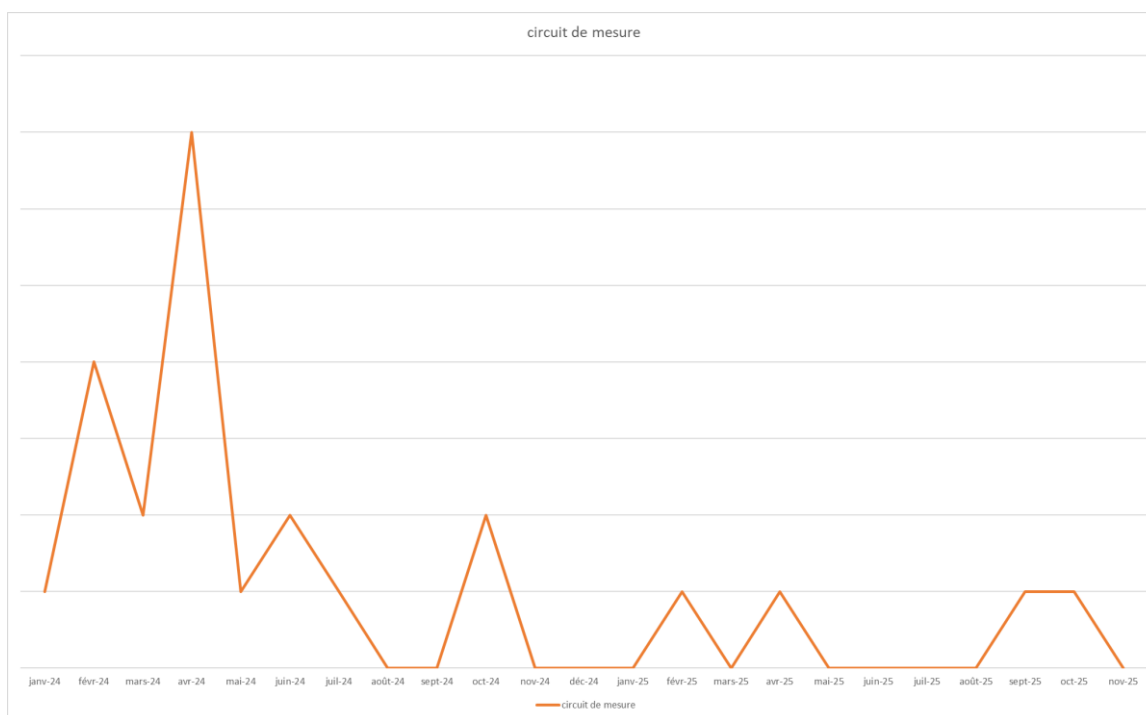


Figure 28 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées au circuit de mesure entre janvier 2024 et novembre 2025.



- Les déviations liées aux casses de flacons continuent d'apparaître de manière ponctuelle (une déviation sur cinq au cours de l'année 2025). En effet, après analyse des causes mises en avant sur ce sujet, aucune cause ne prédomine du fait que les casses ont lieu à différents endroits de la ligne et à différents moments de production. Pour pallier cet écart, un support des équipes de maintenance et de la performance industrielle a été engagé avec une investigation technique poussée dès l'apparition d'une casse.

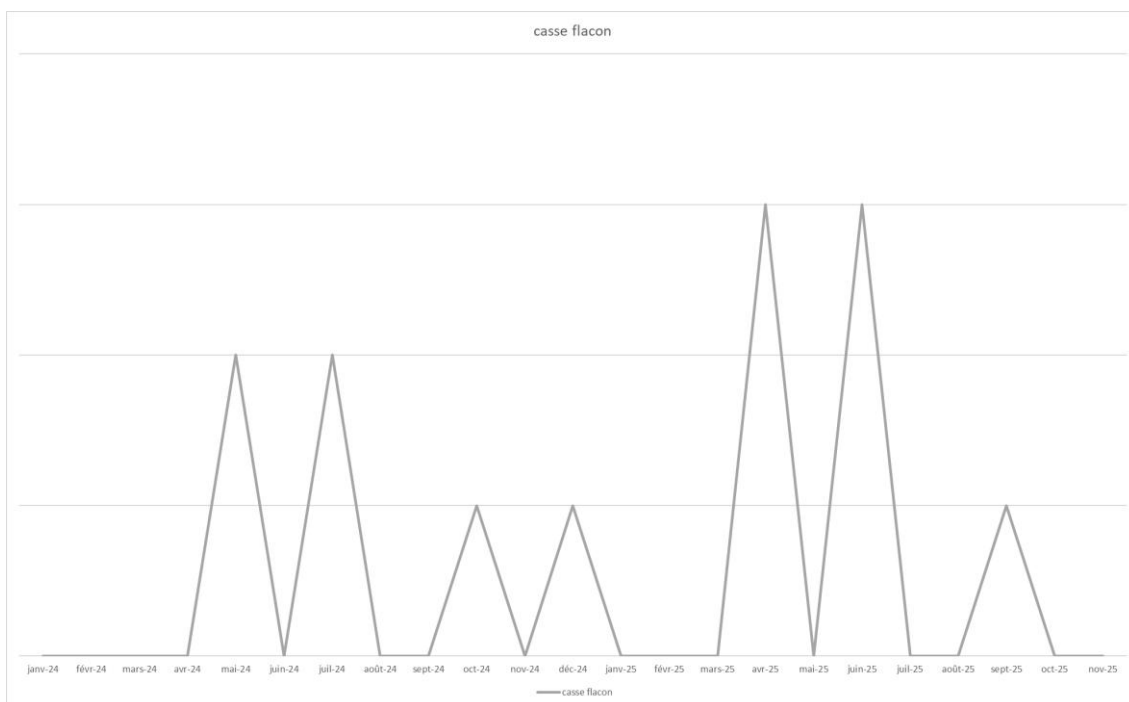


Figure 29 : Nombre de déviations pour pics particuliers liées aux casses flacons entre janvier 2024 et novembre 2025.

Cette diminution des déviations est cohérente avec une amélioration de la maîtrise environnementale observée au cours de la période étudiée. Toutefois, compte tenu de l'évolution concomitante de plusieurs paramètres du procédé et de la mise en œuvre progressive des différentes actions, il n'est pas possible d'attribuer cette diminution à une action unique.

3.5.3 Apports pour la maîtrise environnementale

Au-delà de la réduction du nombre de déviations, le projet a permis d'apporter des améliorations significatives dans la maîtrise globale de l'environnement de production.

Tout d'abord, l'exploitation des données a apporté une meilleure compréhension des sources de génération de particules, en identifiant précisément les zones critiques, les étapes à risque et les types de manipulations impactantes.



L'introduction d'outils structurés d'investigation, tels que le questionnaire opérateur, a également permis d'améliorer la qualité des données collectées, facilitant l'identification des causes profondes et la mise en place d'actions adaptées.

Les actions de sensibilisation des opérateurs ont contribué à améliorer les pratiques aseptiques, en favorisant des gestes plus contrôlés et une meilleure prise de conscience de l'impact des manipulations sur l'environnement.

Par ailleurs, les améliorations techniques apportées au circuit de mesure, notamment en termes de nettoyage et de conception, ont permis de limiter les sources internes de contamination de manière transitoire, renforçant ainsi la fiabilité des mesures environnementales.

Enfin, le suivi régulier des indicateurs, notamment le ratio déviations / temps de production, constitue un outil de pilotage pertinent permettant de détecter rapidement toute dérive et d'assurer le maintien des performances dans le temps.

Ainsi, ce projet a permis de renforcer la robustesse du système de production aseptique et de contribuer à la sécurisation de la qualité des produits fabriqués.

4 Analyse critique du projet : matrice SWOT

4.1 Forces (Strengths)

- Étude réalisée à partir de données industrielles réelles issues d'un site de production de vaccins soumis à des exigences réglementaires élevées ;
- Démarche structurée reposant sur la méthodologie DMAIC permettant une analyse rigoureuse des causes de dépassements particulières ;
- Approche multidisciplinaire impliquant les équipes de production, de maintenance, d'assurance qualité et de performance qualité ;
- Analyse approfondie des causes racines intégrant les dimensions techniques, organisationnelles et humaines (approche 6M) ;
- Mise en œuvre d'actions correctives concrètes et directement applicables sur le terrain ;
- Évaluation de l'efficacité des actions grâce au suivi d'indicateurs de performance et de l'évolution des déviations ;
- Travail en adéquation avec les exigences de l'Annexe 1 des BPF et de la CCS.

4.2 Faiblesses (Weaknesses)

- Étude réalisée sur un seul site industriel et sur un nombre limité de lignes de production, limitant la généralisation des résultats ;
- Certaines hypothèses reposent sur une analyse rétrospective des déviations et ne peuvent être démontrées de manière expérimentale ;

- Les données exploitées concernent uniquement le monitoring particulière non viable et ne prennent pas en compte de façon corrélée les données microbiologiques ;
- Certaines causes identifiées restent multifactorielles et difficiles à isoler avec certitude ;
- Les résultats observés peuvent être influencés par l'évolution simultanée d'autres pratiques industrielles ou organisationnelles.

4.3 Opportunités (Opportunities)

- Généralisation de la méthodologie d'analyse à d'autres lignes de production aseptique ou à d'autres sites du groupe ;
- Intégration des données de monitoring environnemental dans des outils d'analyse prédictive utilisant l'intelligence artificielle ou le machine learning ;
- Développement d'indicateurs de performance plus fins pour anticiper les dérives avant le franchissement des seuils d'alerte ;
- Corrélation des données particulières avec les paramètres procédés, les interventions opérateurs et les données microbiologiques dans une logique de CCS ;
- Capitalisation des connaissances acquises afin d'améliorer la formation des opérateurs et la maîtrise des procédés aseptiques.

4.4 Menaces (Threats)

- Évolution régulière des exigences réglementaires pouvant nécessiter une adaptation continue des stratégies de surveillance environnementale ;
- Apparition de nouveaux équipements ou modifications de procédés susceptibles de modifier les profils de contamination ;
- Variabilité des pratiques opératoires pouvant limiter la reproductibilité des résultats ;
- Vieillesse des équipements ou dégradation progressive des composants techniques pouvant générer de nouvelles sources de particules ;
- Contraintes économiques pouvant retarder certaines améliorations techniques malgré leur intérêt pour la maîtrise du risque.

L'analyse SWOT met en évidence que la démarche mise en œuvre repose sur une méthodologie robuste, fondée sur des données industrielles et conforme aux exigences réglementaires actuelles. Si certaines limites sont inhérentes au caractère monocentrique de l'étude et à la complexité des procédés aseptiques, les résultats obtenus ouvrent des perspectives concrètes d'amélioration des stratégies de surveillance environnementale. L'exploitation croissante des données de monitoring et le développement d'outils d'analyse prédictive constituent notamment des axes prometteurs pour renforcer la maîtrise des procédés et la prévention des dérives.

5 Discussion et comparaison des pratiques

La maîtrise des paramètres environnementaux relatifs aux particules non viables en production aseptique constitue un enjeu central largement documenté dans la littérature scientifique et réglementaire. L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication exige une surveillance continue des environnements critiques, ainsi que la mise en œuvre d'une stratégie globale de maîtrise de la contamination.

La littérature met en évidence plusieurs leviers essentiels, parmi lesquels :

- L'optimisation du positionnement des compteurs particulaires au plus près des zones critiques ;
- L'analyse des tendances des données environnementales afin d'identifier des dérives progressives ;
- La corrélation entre les activités opérateurs et les pics de contamination ;
- L'intégration des données dans une démarche d'amélioration continue.

Par ailleurs, de nombreux travaux soulignent le rôle prépondérant du facteur humain dans la génération de particules en environnement aseptique, en particulier lors des phases de manipulation en isolateur.

Les résultats obtenus dans cette étude, mettant en évidence une forte implication des activités des opérateurs dans les déviations particulaires, s'inscrivent pleinement dans ces observations. Les pratiques mises en œuvre sur le site de GSK Saint-Amand-les-Eaux s'inscrivent globalement dans les standards de l'industrie pharmaceutique en matière de production aseptique.

L'utilisation d'isolateurs pour les opérations de remplissage constitue aujourd'hui une référence en termes de réduction du risque de contamination, et limite les interactions directes entre l'opérateur et le produit. Le recours à un monitoring particulaire continu en environnement Grade A, associé à une analyse des résultats et à une gestion structurée des éventuelles excursions, s'inscrit dans les pratiques actuellement recommandées pour la maîtrise des procédés aseptiques.

Toutefois, l'évolution des technologies offre de nouvelles perspectives pour améliorer l'exploitation de ces données. Des solutions d'analyse en temps réel, de détection automatisée des anomalies et de maintenance prédictive peuvent notamment contribuer à identifier plus précocement les dérives des équipements ou des procédés. Le développement de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage automatique ouvre également des perspectives pour l'analyse prédictive des données environnementales et la détection précoce de situations susceptibles d'entraîner une perte de maîtrise de l'environnement (29–32).



Ainsi, plusieurs technologies peuvent être évoquées :

- Il existe des entreprises pharmaceutiques comme Novartis, ou encore Fresenius Kabi qui utilisent des isolateurs de grade A entièrement fermés et sans activité humaine directe pour la production de produits stériles, qui est l'une des principales sources de particules et de contaminations microbiologiques ;



Figure 30 : Machine robotisée de remplissage de flacons Steriline (site de Staubli).

- Des solutions de maintenance conditionnelle et prédictive, telles que celles proposées par Waites Sensor Technologies ou encore Avertis.ai, permettent de surveiller en continu l'état des équipements pharmaceutiques et d'identifier précocement certaines anomalies susceptibles de conduire à une défaillance ;
- Plusieurs fabricants proposent désormais des compteurs conçus pour résister aux cycles de décontamination au peroxyde d'hydrogène vaporisé (VHP). Les compteurs IsoAir Pro de Particle Measuring Systems, AeroTrak 6510-VHP de TSI ou MET ONE 7000 de Beckman Coulter constituent notamment des exemples de solutions intégrant une résistance spécifique au VHP et destinées au monitoring continu des environnements pharmaceutiques aseptiques.

À terme, l'exploitation de données environnementales par des modèles d'intelligence artificielle pourrait permettre d'identifier des associations entre les caractéristiques des particules mesurées, les paramètres du procédé et les événements survenant en production. Ces approches pourraient ainsi contribuer à détecter plus précocement certaines dérives et à orienter les investigations vers leurs causes potentielles. Ils seront également utiles pour prédire les incidents avant qu'ils ne se produisent en identifiant des tendances anormales de mesures.

Le projet présenté dans cette thèse s'inscrit dans cette dynamique d'amélioration continue, avec une évolution progressive vers des systèmes de plus en plus prédictifs.

CONCLUSION

La maîtrise des paramètres environnementaux non viables constitue un élément essentiel de la stratégie globale de maîtrise de la contamination en production aseptique. Dans un contexte où les médicaments injectables sont administrés directement au patient, la maîtrise de l'environnement de fabrication représente un enjeu majeur afin de garantir la qualité des produits, leur conformité réglementaire et, avant tout, la sécurité des patients.

Ce travail, réalisé au sein du site GSK de Saint-Amand-les-Eaux, avait pour objectif d'étudier les causes des dépassements des seuils particuliers observés dans un isolateur de répartition aseptique de vaccins lyophilisés et de proposer des actions permettant d'améliorer durablement la maîtrise de ces paramètres environnementaux. L'analyse des données de monitoring a mis en évidence le caractère multifactoriel des déviations particulières. Les investigations ont permis d'identifier plusieurs sources potentielles de variabilité, notamment liées aux interventions des opérateurs, aux manipulations réalisées dans l'isolateur, à la conception du circuit de répartition, aux opérations de maintenance ainsi qu'à certains événements survenant au cours de la production.

Face à cette complexité, l'application d'une démarche d'amélioration continue fondée sur la méthodologie DMAIC a permis de structurer les investigations, de hiérarchiser les causes identifiées selon leur criticité et de définir des actions d'amélioration ciblées.

Cette approche a également mis en évidence l'importance d'arbitrer en permanence entre les différentes pistes d'investigation, en tenant compte du rapport entre l'effort nécessaire à leur mise en œuvre et le bénéfice attendu en termes de réduction du risque. Les résultats obtenus montrent une amélioration de la maîtrise de l'environnement de production, illustrée par une diminution des déviations particulières et une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine des phénomènes observés.

Au-delà des résultats obtenus, cette étude illustre le rôle central du pharmacien industriel dans la maîtrise des procédés aseptiques. Grâce à sa connaissance des procédés de fabrication, des exigences réglementaires et des principes de gestion des risques, le pharmacien contribue à maintenir l'état de maîtrise des installations de production. Son rôle dépasse largement le contrôle de la conformité : il participe activement à l'analyse des données, à l'identification des causes racines, à la définition des actions correctives et préventives, ainsi qu'au déploiement d'une stratégie globale de CCS. Véritable interface entre les équipes de production, d'assurance qualité, de



maintenance et les autorités réglementaires, il accompagne l'amélioration continue des procédés afin de garantir la fabrication de médicaments répondant aux plus hauts standards de qualité.

Sur le plan personnel, ce travail m'a permis de développer des compétences dans l'analyse de données industrielles, la conduite d'investigations complexes, la gestion des risques qualité et la mise en œuvre d'une démarche d'amélioration continue dans un environnement fortement réglementé. Il a également renforcé ma capacité à travailler en collaboration avec des équipes pluridisciplinaires et à appréhender les interactions entre les aspects techniques, organisationnels et réglementaires de la production aseptique.

Enfin, les évolutions récentes des Bonnes Pratiques de Fabrication, notamment à travers la mise en œuvre de la CCS, confirment l'importance croissante d'une surveillance environnementale fondée sur une approche scientifique et intégrée. À l'avenir, le développement d'outils numériques, l'exploitation avancée des données industrielles et l'intégration de solutions d'analyse prédictive basées sur l'intelligence artificielle devraient permettre d'anticiper plus précocement les dérives des procédés et de renforcer encore la robustesse des stratégies de maîtrise de la contamination.

Ainsi, la maîtrise des paramètres environnementaux non viables ne constitue pas uniquement une exigence réglementaire, mais un levier majeur d'amélioration continue des procédés aseptiques. Elle illustre pleinement la contribution du pharmacien industriel à la conception, à la surveillance et à l'amélioration des systèmes qualité, avec un objectif constant : garantir la mise à disposition de médicaments injectables sûrs, efficaces et de qualité pour les patients.

Au-delà de la conformité réglementaire, la maîtrise de la contamination en production aseptique constitue aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique, au sein duquel le pharmacien industriel occupe une place essentielle en conciliant expertise scientifique, maîtrise des risques et amélioration continue au service de la qualité des médicaments et de la sécurité des patients.



Bibliographie

1. Covarrubias CE, Rivera TA, Soto CA, Deeks T, Kalergis AM. Current GMP standards for the production of vaccines and antibodies: An overview. *Front Public Health*. 3 nov 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.1021905
2. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. Monographie Préparations parentérales (0520). In: *Pharmacopée Européenne* [Internet]. 12e édition. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2026 [cité 25 juill 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/search/detail/?q=0520&status=A&status=N&item=1>
3. République française. Code de la santé publique (Article L5121-1). Code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2013-05-08
4. Armenante PM, Akiti O. Sterilization Processes in the Pharmaceutical Industry. In: *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 [cité 29 juill 2026]. p. 311-79. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119600800.ch64> doi:10.1002/9781119600800.ch64
5. Félix Fournier. Fabrication aseptique d'un dispositif médical stérile : Zone à atmosphère contrôlée et choix du procédé de fabrication [Diplôme d'État de docteur en pharmacie] [Internet]. [Faculte de Pharmacie de Lille]: Faculte de Pharmacie de Lille; 2021. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/RESTREINT/Th_Pharma/2021/2021LILUE036.pdf
6. Le Hir A. Pharmacie galénique. 6e éd. rév. et augm. Paris Milan Barcelone: Masson; 1992. (Abrégés de pharmacie).
7. Jeanne-Olive Zimbril. 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. [Diplôme d'État de docteur en pharmacie] [Internet]. [Faculte de Pharmacie de Lille]: Faculte de Pharmacie de Lille; 2026 [cité 4 août 2026]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2026/2026ULILE008.pdf
8. Ceriani E. Gestion de la complexité de production de vaccins lyophilisés : exemple d'une déviation [Diplôme d'État de docteur en pharmacie]. [Faculte de Pharmacie de Lille]: Faculte de Pharmacie de Lille; 2022.
9. Organisation internationale de normalisation. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulière de l'air. ISO 14644-1:2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/53394.html>
10. European Commission. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - Chapitre 7 : Personnel. In. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
11. Botticchio T. Mise en application d'un processus Qualité de préparation à une Inspection pharmaceutique au sein d'un secteur de production aseptique : Exemple d'une préparation à une inspection FDA pour un vaccin lyophilisé stérile [Diplôme d'État de docteur en pharmacie] [Internet]. [Faculte de Pharmacie de Lille]: Faculte de Pharmacie de Lille; 2026 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2026/2026ULILE003.pdf
12. Régis Callewaert. La classification de propreté particulière et la qualification des zones à atmosphères contrôlées : exemple d'un site de production de médicaments stériles



- injectables [Diplôme d'État de docteur en pharmacie] [Internet]. [Rouen]: Université de Rouen; 2015. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01232245v1/document>
13. European Commission. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - Chapitre 2 : Principe. In. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
 14. Verdier T, Coutand M, Bertron A, Roques C. A review of indoor microbial growth across building materials and sampling and analysis methods. *Building and Environment*. 1 oct 2014;80:136-49. doi:10.1016/j.buildenv.2014.05.030
 15. Andon BM. Active Air vs. Passive Air (Settle Plate) Monitoring in Routine Environmental Monitoring Programs. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1 nov 2006;60(6):350-5. PubMed PMID: 17260900.
 16. Dalmaso G, Campanella A, Lazzeri P. Continuous and Effective Microbiological Air Monitoring in Critical Environments: A Comparison of Analytical Methodologies. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 1 juill 2020;74(4):446-55. doi:10.5731/pdajpst.2019.010181 PubMed PMID: 32060221.
 17. European Commission. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - Chapitre 4 : Locaux. In. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
 18. European Commission. EudraLex - Volume 4 - Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice [Internet]. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
 19. European Commission. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. In. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
 20. European Commission. Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products - Chapitre 8 : Production et technologies spécifiques. In. Bruxelles: European Commission; 2022 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
 21. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (21 CFR Part 211) [Code of Federal Regulations] [Internet]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2025 [cité 21 juill 2026]. Disponible sur: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-211>
 22. Vandriessche S. Les salles propres: de l'installation à l'utilisation, de la théorie à la pratique – Usages et retours d'expériences. In. Laboratoire de physique nucléaire et des hautes énergies, Paris: ASPEC; 2017.
 23. Organisation internationale de normalisation. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 2: Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulière de l'air. ISO 14644-2:2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/53393.html>



24. Organisation internationale de normalisation. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 3: Méthodes d'essai. ISO 14644-3:2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/60598.html>
25. World Health Organization. Annex 6: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products [Ligne directrice / Guideline] [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cité 21 juill 2026]. (WHO Technical Report Series; No. 961). Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex6-gmp-sterile-pharmaceutical-products.pdf>
26. International Council for Harmonisation (ICH). ICH guideline Q9 on quality risk management [ICH Harmonised Guideline]. ICH; 2023.
27. International Council for Harmonisation (ICH). ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5 [ICH Harmonised Guideline] [Internet]. Geneva: ICH; 2008. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf
28. Ameye J. Gestion de la performance qualité de lignes de remplissage aseptique de vaccins lyophilisés. [Diplôme d'État de docteur en pharmacie]. [Faculte de Pharmacie de Lille]: Faculte de Pharmacie de Lille; 2023.
29. Behrens D, Schaefer J, Keck CM, Runkel FE. Application of Biofluorescent Particle Counters for Real-Time Bioburden Control in Aseptic Cleanroom Manufacturing. *Applied Sciences*. janv 2022;12(16):8108. doi:10.3390/app12168108
30. Nakka G, Gupta S, Reddy KK. Artificial intelligence in pharmaceutical manufacturing: Applications, case studies, and GxP implementation considerations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 mai 2026;115(5):104240. doi:10.1016/j.xphs.2026.104240
31. Sawant P, Aahire I, Chouhan P, Vaishnavi. Contamination Control Strategy in Sterile Manufacturing: A Digital, Risk-Based and Future-Oriented Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13 mai 2026;04(04):2891-904. Located at: World
32. Patel B, Patel J. Validation, ethics, and lifecycle governance of AI and machine learning in GxP applications: a comparative regulatory analysis and integrated framework. *AI Ethics*. 30 juin 2026;6(4):363. doi:10.1007/s43681-026-01218-9



Nom : Budzyk
Prénom : Cédric

Titre de la thèse :
Maîtrise des paramètres environnementaux non viables
dans un isolateur de répartition aseptique :
cas pratique du site de production de vaccins de Saint-Amand-Les-Eaux

Mots-clés : Production aseptique ; Vaccin ; Isolateur ; Monitoring environnemental ; Particules non viables ; Contamination ; Bonnes Pratiques de Fabrication ; DMAIC ; Amélioration continue ; Pharmacien industriel

Résumé : La fabrication aseptique des vaccins nécessite une maîtrise rigoureuse des procédés et de leur environnement afin de garantir la qualité des médicaments et la sécurité des patients. Cette thèse présente un projet d'amélioration continue mené sur le site GSK de Saint-Amand-les-Eaux visant à réduire les déviations liées aux dépassements de seuils particuliers dans un isolateur de répartition aseptique. Après un rappel des exigences réglementaires relatives au monitoring environnemental, une démarche DMAIC a été appliquée afin d'identifier les principales causes des déviations et de mettre en œuvre des actions correctives ciblées. Les résultats obtenus montrent une amélioration de la maîtrise des paramètres environnementaux non viables et illustrent le rôle du pharmacien industriel dans l'analyse des risques, l'amélioration continue des procédés et la maîtrise de la contamination, au service de la qualité des médicaments injectables.

Membres du jury :

Président : Madame SIEPMANN Florence, Professeur des universités en Pharmacotechnie industrielle de la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame HAMOUDI Mounira, Maître de conférences des universités en Pharmacotechnie industrielle de la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur DELVAL François, Directeur Affaires Pharmaceutiques du site de production pharmaceutique de GlaxoSmithKline de Saint-Amand-Les-Eaux

