

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2113

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement

par

**DUMOULIN Fabien**

Gestion des déviations dans le système qualité de conditionnement de vaccins

Date de soutenance

14/12/2023

Directeur de thèse : CHAPUY-REGAUD Sabine

**JURY**

Président :	Mme ARELLANO, Cécile
1 <sup>er</sup> Assesseur :	Mme CHAPUY-REGAUD Sabine, directrice de thèse
2 <sup>e</sup> Assesseur :	Mme SINGSAPHANGTHONG, Léa

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Mme Chapuy-Regaud qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je la remercie pour son aide précieuse et ses nombreux conseils.

Un grand merci à Mme Arellano pour son enseignement au cours de ces années d'études, pour sa disponibilité et pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je remercie fortement Mme Singsaphangthong pour son aide dans la rédaction de ce manuscrit et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à mes responsables de Master, Claire Cachia et Véronique Bérard, pour leurs enseignements et leurs soutiens.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe enquêteur du bâtiment conditionnement où j'ai pu effectuer mon stage de Master. Je les remercie pour leur intégration, leur bienveillance et leur bonne humeur. Ils ont su m'aider dans certaines de mes missions et répondre à bon nombre de mes questions.

Un grand merci à mes collègues du site de Marcy-l'Etoile avec qui j'ai passé ces deux dernières années. Loana, Agathe, Léa, Inés, Caroline, Jérémy. De très bons moments passés ensemble jalonnés de nombreux fous rires. Merci pour m'avoir encouragé, parfois harcelé, pour la rédaction de cette thèse. J'ai la chance de vous compter parmi mes amis.

Une pensée toute particulière à mes amis de la faculté : Mylan, Aurélien, Julie, Guillaume, Chloé, Yoan. Ces années d'études sont passées très vite, trop vite, à vos côtés. On a partagé de très bons moments ensemble et on en partagera pleins d'autres encore dans de multiples pays.

Je remercie l'ensemble de ma famille. Vous m'avez inculqué valeurs et principes, fait de moi l'homme que je suis. Ma sœur Ambre, la prunelle de mes yeux, merci pour tous les moments de joies et de parties endiablées de catch.

# Sommaire

<b>Liste des Figures .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des Tableaux.....</b>	<b>12</b>
<b>Liste des Abréviations.....</b>	<b>13</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>15</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>Partie 1 : Le vaccin et sa production .....</b>	<b>17</b>
1. Généralités sur les vaccins.....	17
1.1. Histoire de la vaccination.....	17
1.2. Réponse immunitaire post-vaccinale classique .....	18
1.3. Les types de vaccins .....	20
1.4. La notion d'adjuvants.....	25
1.5. Challenges de la vaccination .....	26
2. Développement et production d'un vaccin .....	29
2.1. Développement d'un vaccin .....	29
2.2. Production d'un vaccin.....	30
2.3. Conditionnement d'un vaccin.....	34
<b>Partie 2 : La qualité du vaccin en industrie pharmaceutique .....</b>	<b>37</b>
1. Les exigences réglementaires .....	37
1.1. Les autorités réglementaires.....	37
1.2. Les référentiels qualité .....	39
2. Système qualité d'un site de production de vaccin .....	43
2.1. Management de la qualité.....	43
2.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	47

3. La sérialisation.....	55
<b>Partie 3 : Gestion des déviations .....</b>	<b>56</b>
1. Système de résolution des déviations .....	56
1.1. Déclaration .....	57
1.2. Classification.....	59
1.3. Investigation .....	61
1.4. Action Corrective Action Préventive .....	73
1.5. Revue d'Efficacité.....	75
2. Echéances de traitement des déviations .....	79
<b>Conclusion.....</b>	<b>81</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>82</b>

# Liste des Figures

Figure 1 : Graphique du taux d'anticorps dans le sang lors d'une réponse primaire et secondaire à un agent pathogène

Figure 2 : Schéma du principe des vaccins vivants atténués

Figure 3 : Schéma du principe des vaccins inactivés

Figure 4 : Schéma du principe des vaccins conjugués

Figure 5 : Schéma du mécanisme d'action des adjuvants versus le mécanisme sans adjuvant

Figure 6 : Phases de développement d'un vaccin

Figure 7 : Les étapes de production d'un vaccin

Figure 8 : Organisation d'une ligne de conditionnement

Figure 9 : Caractéristiques du modèle « Système Qualité Pharmaceutique » de l'ICH Q10

Figure 10 : Modèle de processus du système de management de la qualité

Figure 11 : Réaction en chaine avec une amélioration de la qualité

Figure 12 : La roue de Deming

Figure 13 : Organisation de la documentation qualité

Figure 14 : Schéma d'un flacon et de ses éléments

Figure 15 : Exemple de What If lors d'une enquête cause

Figure 16 : Méthode des 5M

Figure 17 : Photo de l'élément étranger au lot en cours dans le bac à rejets

Figure 18 : Chronologie des évènements et des vides de ligne

Figure 19 : Résultat du tri du septobox des rejets flacons du lot A

Figure 20 : Enquête cause de la non-détection du flip-off lors des VDL/VVDL

Figure 21 : Enquête cause de la présence d'un élément étranger au lot en cours dans une boîte à rejet

Figure 22 : Flux de gestion de CAPA et d'ER

Figure 23 : Récapitulatif des étapes du cas pratique

Figure 24 : Logigramme de traitement d'une déviation



# Liste des Tableaux

Tableau 1 : Phase de la vie des lymphocytes B

Tableau 2 : Listes des vaccins vivants atténués

Tableau 3 : Liste des vaccins inactivés

Tableau 4 : Liste des antigènes vaccinaux purifiés

Tableau 5 : Classification des zones à atmosphère contrôlées

Tableau 6 : De la qualité traditionnelle au management de la qualité

Tableau 7 : Outils et méthodes qualité en fonction des démarches

Tableau 8 : Détermination du critère produit et du critère système

Tableau 9 : Outils d'investigation selon complexité de l'investigation

Tableau 10 : Exemple d'un 5 Pourquoi

Tableau 11 : Détermination de la période d'analyse

Tableau 12 : Détermination de la récurrence de cause

Tableau 13 : Détermination du besoin de CAPA

Tableau 14 : Détermination du délai de traitement d'une CAPA

Tableau 15 : Détermination de la période de revue d'efficacité

Tableau 16 : Délais associés au processus de déviation

# Liste des Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Action Preventive Action* (Action Corrective Action Préventive)

CFR : *Code of Federal Regulation* (Code de Réglementation Fédérale)

CIP : Code Identifiant de Présentation

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

EDQM : *European Directorate for the Quality of medicines and Healthcare* (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de santé)

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne du Médicament)

ER : *Efficacy Review* (Revue d'Efficacité)

FDA : *Food and Drug Administration* (Agence fédérale du médicament et des produits alimentaires)

GMP : *Good Manufacturing Practices* (Bonne Pratique de Fabrication)

ICH : *International Council of Harmonisation* (Conseil International de l'harmonisation)

ISO : *International Organization for Standardization* (Organisation Internationale de Normalisation)

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

OF : Ordre de Fabrication

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDCA : *Plan, Do, Check, Act* (Planifier, Faire, Contrôler, Améliorer)

PFC : Produit Fini Conditionné

PRE : Produit Réparti Étiqueté

PRM : Produit Réparti Miré

QQOQCCP : Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole

SOP : *Standard Operating Procedure* (Procédure Opérationnelle Normalisée)

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

VDL : Vide De Ligne

VVDL : Vérification Vide De ligne

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

# Glossaire

5M : Méthode d'analyse qui a pour objectif de rechercher les différentes causes possibles d'un problème. Les 5M sont des familles de causes et correspondent à Main d'œuvre, Machine, Milieu, Matière et Méthode.

Datamatrix : type de code-barre 2D regroupant les informations de production et les mentions variables de l'unité scannée. Le datamatrix permet de connaître l'affiliation, l'historique et l'identité d'un produit.

Flagage : terme utilisé lorsqu'un lot de production est lié à une déviation. Il pourra être libéré qu'une fois la déviation clôturée.

Flip-off : capuchon au sommet du bouchon des flacons. Sert également d'élément distinctif car chaque produit est associé à un flip-off d'une certaine couleur.

Gemba-Walk : terme correspondant à une visite du management ou des fonctions support sur le lieu de la production.

Septobox : conteneur conçu pour le stockage de tous les déchets d'activités de soins à risque infectieux.

Souchothèque : collection de souches microbiennes classées en fonction de leur génotype et phénotype. Les souchothèques sont présentes dans toutes entreprises mettant en œuvre des procédés de fermentation ou utilisant des microorganismes pour fabriquer des produits.

*Standard Operating Process* : procédure qui accompagne une opération, en fournissant toutes les informations nécessaires à sa réalisation.

*Track and Trace* : outil utilisé dans le domaine de la distribution et de la logistique permettant de déterminer l'emplacement actuel et/ou passé d'un article.

Vide de ligne : examen minutieux d'une ligne de conditionnement afin de s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail.

# INTRODUCTION

La vaccination représente une des plus grandes révolutions médicales de tous les temps. Chaque année, des millions de vies sont sauvées grâce à elle. La vaccination a en effet permis d'éradiquer la variole et de diminuer fortement le nombre de cas de multiples maladies infectieuses. Pourtant, les vaccins sont souvent sujets à contestation. En effet, contrairement aux autres médicaments, les vaccins sont administrés chez des personnes en bonne santé. Leur efficacité dépendant en grande partie sur une implication collective, ils concernent toute la population. Ils sont ainsi particulièrement source de controverses.

Afin de garantir qualité, efficacité et sécurité des vaccins, des normes et référentiels qualité ont été mis en place. Ainsi, ces règles régissent la fabrication et la commercialisation des vaccins sous la surveillance et l'inspection d'autorités réglementaires. La conformité de ces prérequis de qualité est maîtrisée par le système qualité des entreprises pharmaceutiques.

Lors des différentes étapes de production, des écarts qualité appelés déviations peuvent survenir. La gestion des déviations, qui constitue une des principales missions d'un département qualité, permettra d'identifier l'origine du problème via une enquête et de mettre en place des actions afin de corriger le problème et d'éviter sa récurrence. Cela a pour but de garantir qualité et sécurité des produits et cela participe à l'amélioration continue de la qualité.

Au cours de ces dernières décennies, les entreprises portent une attention particulière à l'amélioration de la qualité de leurs produits leur permettrait de pérenniser leurs activités. Le concept de qualité a évolué au fil des ans, passant de la qualité traditionnelle où le but était de fabriquer un bon produit au management de la qualité qui place le client au centre du processus qualité. Pour satisfaire un client, la qualité se doit d'être irréprochable. Ceci passe par l'amélioration continue, fondement principal du système de management de la qualité.

Cette thèse traitera des notions générales du vaccin, sa production et plus spécifiquement son conditionnement. Dans un second temps, elle présentera les réglementations qualité qui régissent la production de vaccins ainsi que le système qualité d'un site de production. Enfin, la dernière partie détaillera le procédé de traitement d'une déviation et les moyens mis en œuvre pour éviter leur récurrence.

# Partie 1 : Le vaccin et sa production

## 1. Généralités sur les vaccins

### 1.1. Histoire de la vaccination

Dès l'antiquité, le principe majeur de la vaccination était connu. En effet, il y a presque 2000 ans, on observait déjà que des personnes touchées par une maladie infectieuse ne l'étaient pas une seconde fois. L'utilisation de pus de malades a ainsi été exploitée contre la variole mais provoquait de nombreux décès.

Le terme de vaccination tient son origine d'une opération réalisée par Edward Jenner à la fin du XVIIIe siècle. Ce médecin de campagne a en effet constaté que la vaccine, maladie bénigne des vaches, ressemblait à une autre maladie, la variole. De plus, les trayeuses de vaches qui développaient la vaccine ne contractaient pas la variole lors des épidémies. L'expérimentation de la vaccination a donc consisté à transmettre la vaccine à un enfant et, par la suite, à lui inoculer la variole. L'enfant n'a pas développé la maladie. La vaccination était née (1).

A la fin du XIXe siècle, Louis Pasteur, considérant la vaccine comme une variante naturellement atténuée de la variole, va s'intéresser à la possibilité d'atténuer artificiellement les bactéries qui causent les maladies. Il comprend alors qu'une maladie a une forme atténuée qui, lorsqu'elle est inoculée, pourrait donner une maladie bénigne et ainsi protéger contre la maladie mortelle. En d'autres termes, une même souche provoquant la maladie mais avec moins de virulence. Sur ce principe, Pasteur utilisera les agents infectieux pour obtenir l'immunisation sur des maladies d'animaux d'élevage, le choléra de poules et le charbon dans les années 1880. Edward Jenner a inventé la vaccination, Louis Pasteur le vaccin.

Pasteur s'intéresse ensuite à la rage, malgré la rareté de la maladie en France. Se démasquant parfois des semaines après la morsure du chien, l'issue de la maladie est toujours fatale. Cependant, la rage est due à un virus invisible au microscope ce qui la différencie du charbon. Pendant plusieurs années les expériences vont se poursuivre jusqu'en 1885 où un enfant du nom de Joseph Meister sera vacciné contre la rage et guéri de celle-ci. Louis Pasteur se rendra compte par la suite que son vaccin contre la rage n'était pas atténué mais détruit.

Quelques années plus tard, Emile Roux et Alexandre Yersin mettent en évidence que la destruction des tissus dans la diphtérie implique une toxine sécrétée par la bactérie et

n'est pas due à la bactérie elle-même. Sur la base de cette découverte, en Allemagne, Behring et Kitasato montrent que l'injection à des animaux de cette toxine inactivée les protège de la maladie et que leur sérum a acquis des propriétés antitoxiques (des anticorps) (2).

Ces découvertes médicales majeures entretiennent un espoir parmi le public, celui d'un progrès médical illimité. La recherche de vaccins s'emballe alors pour toutes les maladies et trois grandes catégories de vaccins seront développées : vivants atténués, inactivés et les antigènes vaccinaux purifiés (sous-unités d'agents infectieux et anatoxines).

Durant le XXe siècle, de nombreuses autres avancées vont voir le jour, notamment le rôle des adjuvants qui amplifie l'efficacité des vaccins.

La deuxième moitié du XXe siècle sera marquée par l'apport du génie génétique et des biotechnologies qui permettront de faire passer les vaccins dans une nouvelle dimension avec l'élaboration notamment du vaccin contre l'hépatite B.

## 1.2. Réponse immunitaire post-vaccinale classique

Le système réagit plus rapidement, plus largement et plus efficacement à une exposition répétée au même antigène, c'est ce que l'on appelle la mémoire immunitaire et ceci constitue la base de la vaccination.

Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire primaire est déclenchée par des lymphocytes dits « naïfs » qui interagissent avec l'antigène pour la première fois. La réponse immunitaire secondaire se déclenchera en cas de second contact avec l'antigène. Cette deuxième réponse sera plus adaptée pour éliminer rapidement l'antigène.

### 1.2.1. L'initiation de la réponse immunitaire adaptative

Lorsqu'un pathogène pénètre dans l'organisme, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), telles que les cellules dendritiques par exemple, reconnaissent les antigènes du pathogène. Les CPA vont par la suite migrer vers les ganglions lymphoïdes secondaires où se concentrent les lymphocytes qui vont reconnaître les antigènes des CPA. Cela va avoir pour conséquence de les activer et de déclencher la réaction immunitaire adaptative. Les lymphocytes T (LT) CD4 (appelés lymphocyte helper) jouent un rôle crucial dans la coordination et la régulation de la réponse immunitaire. Ils interagissent avec d'autres cellules immunitaires telles que les lymphocytes B (LB) et les LT CD8 en stimulant leur multiplication et leur différenciation.

### 1.2.2. L'immunité cellulaire

Les LT CD8 (appelés lymphocyte cytotoxique) : ils sont responsables de la destruction directe des cellules infectées par des pathogènes tels que les virus ou les cellules cancéreuses. C'est l'immunité cellulaire.

Avec son rôle de coordination de la réponse immunitaire et de destruction directe des cellules infectées, les lymphocytes T contribuent à une réponse équilibrée et efficace contre les infections (3).

### 1.2.3. L'immunité humorale

L'immunité humorale est caractérisée par les lymphocytes B et la production d'anticorps qui en découle. Les LB vont être activés lors d'un contact spécifique avec l'antigène. Venant de la réponse T, les LT helper vont entraîner la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes qui vont produire massivement des anticorps (3).

Tableau 1 : Phase de la vie des lymphocytes B

<b>Lymphocytes B</b>	Cellule naïve	Lymphocyte activé ou effecteur	Lymphocyte mémoire
Isotype d'immunoglobuline (Ig) membranaire	IgM, IgD	IgG, IgA et IgE	IgG, IgA et IgE
Affinité des Ig produites	Faible	Augmente durant la réponse immunitaire	Forte
Fonctions effectrices	Aucune	Sécrétion d'anticorps	Aucune

Ainsi, cette réponse immunitaire est symbolisée par les taux et les types d'anticorps présents dans le sang. Lors de la primovaccination, la réponse s'exprimera principalement par la production d'IgM peu spécifique. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, il s'agira principalement d'anticorps d'isotype IgG dont l'affinité avec l'antigène est beaucoup plus grande (voir figure 1) (4). Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées.



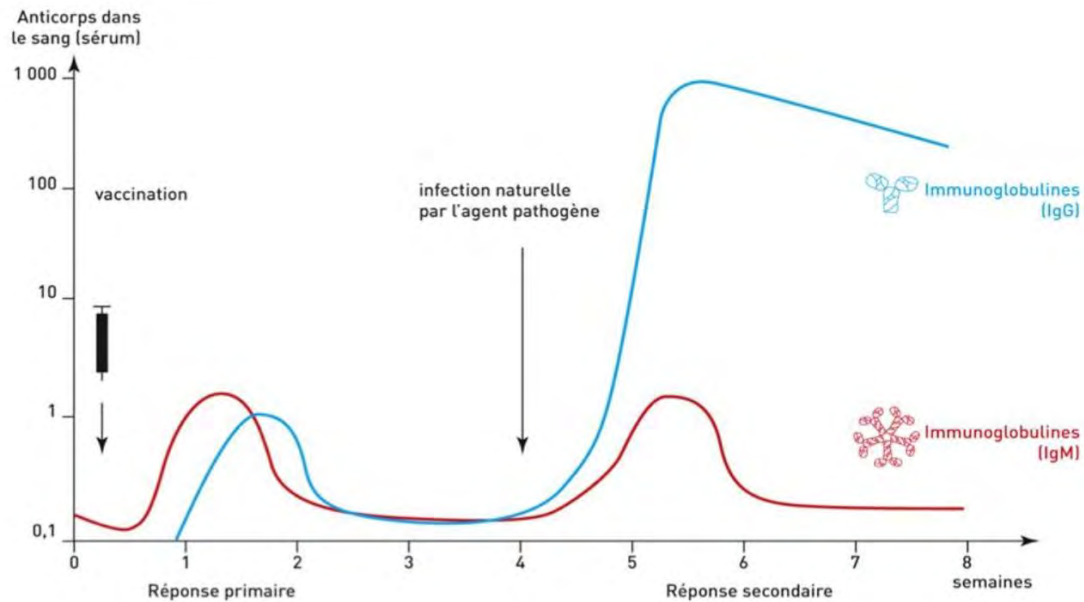


Figure 1 : Graphique du taux d'anticorps dans le sang lors d'une réponse primaire et secondaire à un agent pathogène (4)

La majorité des vaccins possède le même schéma de réponse immunitaire qui passe par l'induction d'anticorps neutralisants. Ces anticorps, témoin d'une réponse humorale spécifique, peuvent être mesurés quantitativement afin de savoir si une personne est vaccinée efficacement ou non.

L'intérêt des vaccins est donc de simuler la réponse primaire à un pathogène donné dans le but de préparer l'organisme à une future exposition à celui-ci. L'immunité cellulaire et humorale sera alors plus forte et plus rapide.

### 1.3. Les types de vaccins

Il existe plusieurs types de vaccins, chacun utilisant une approche différente pour entraîner le système immunitaire à combattre un pathogène spécifique. On distingue trois types principaux de vaccins basés sur l'administration d'une préparation antigénique : les vivants atténués, les inactivés et les antigènes vaccinaux purifiés. Récemment, une catégorie de vaccins utilisant des acides nucléiques (ADN et ARNm) s'est développée.

#### 1.3.1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont considérés comme les meilleurs immunogènes, c'est-à-dire les meilleurs pour induire une réponse immunitaire. Ils sont constitués de germes vivants (bactérie, virus) qui ont été modifiés pour perdre leur virulence tout en gardant leur capacité à induire une protection chez la personne vaccinée (voir figure 2) (5).

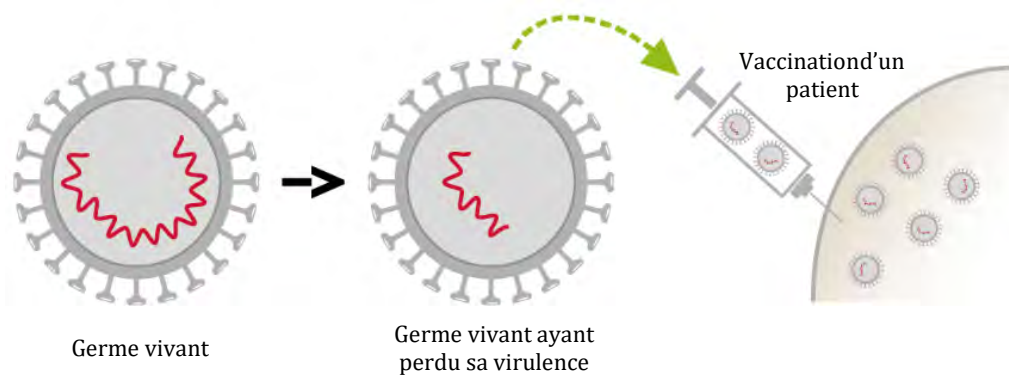


Figure 2 : Schéma du principe des vaccins vivants atténués (6)

En effet, ces vaccins ont l'avantage d'induire une immunité mimant l'infection par la souche microbienne sauvage mettant en jeu la réponse innée et une réponse adaptative humorale et cellulaire T CD4 et T CD8. De ce fait, ils déclenchent une réponse immunitaire suffisamment forte pour que le système immunitaire de la personne vaccinée puisse reconnaître et combattre efficacement la maladie en cas d'exposition ultérieure. Ils peuvent également offrir une protection plus durable que les vaccins inactivés (ou tués) qui contiennent des germes morts (7).

Cependant, ces vaccins peuvent présenter un risque pour les personnes ayant un système immunitaire affaibli, comme les personnes atteintes d'une maladie auto-immune ou celles qui suivent une chimiothérapie. De plus, en raison de la possibilité que les germes du vaccin puissent se propager à d'autres individus et par principe de précaution, certaines personnes ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués, c'est le cas par exemple des femmes enceintes et des personnes immunodéprimées (5).

Tableau 2 : Listes des vaccins vivants atténués

<b>Vaccins vivants atténués</b>
Dengue
Fièvre jaune
Rougeole, oreillons, rubéole
Rotavirus
Poliomyélite (vaccin oral)
Varicelle
Zona
BCG

### 1.3.2. Les vaccins inactivés

Il s'agit d'agents infectieux entiers inactivés par des méthodes physico-chimiques telles que l'utilisation d'agents chimiques ou de la chaleur. Ainsi, par ces méthodes, ces vaccins ont perdu tout pouvoir infectant (voir figure 3). Les vaccins inactivés vont induire une réponse essentiellement de type anticorps, associée à une réponse T CD4 nécessaire pour que la réponse B soit optimale (7).

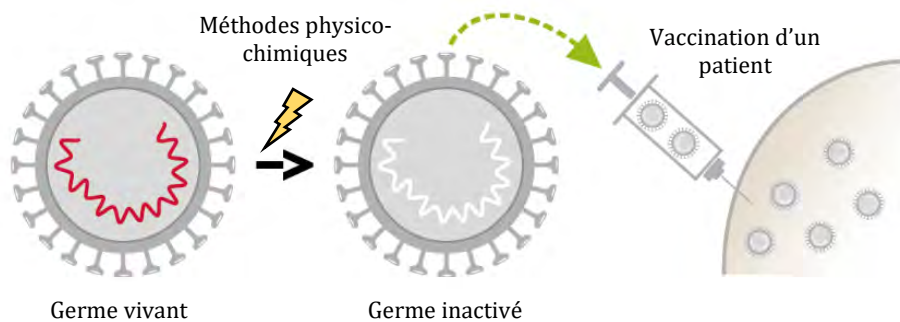


Figure 3 : Schéma du principe des vaccins inactivés (6)

Ces vaccins possèdent tous les antigènes du microorganisme infectieux mais ne possèdent que très peu de signaux de danger. Ainsi, plusieurs injections sont souvent nécessaires pour obtenir une immunité suffisante. De plus, afin de maintenir ce minimum d'immunité, des injections de rappels devront être réalisées tout au long de la vie (8).

Tableau 3 : Liste des vaccins inactivés

Vaccins inactivés
Grippe (vaccin fractionné)
Hépatite A
Poliomyélite
Rage
Choléra
Encéphalite japonaise
Encéphalite à tiques

### 1.3.3. Les antigènes vaccinaux purifiés

Les antigènes vaccinaux purifiés sont des vaccins dits sous-unitaires, composés d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice. La réponse à ce type de vaccin est majoritairement de type anticorps.

Les antigènes vaccinaux sont séparés en deux catégories principales :

- Les anatoxines (protéine responsable d'une activité du pathogène inactivée avant leur administration)
- Les antigènes capsulaires polysaccharidiques

Il est à noter que les vaccins polysaccharidiques peuvent être conjugués ou non conjugués.

Le vaccin non conjugué, c'est-à-dire constitué uniquement du polysaccharide capsulaire, stimule directement des lymphocytes B qui induisent la production d'anticorps de type IgM et IgG. Ce type de vaccin n'induit pas de réponse mémoire et la réponse immunitaire est de courte durée, en particulier chez le jeune enfant. C'est le cas par exemple du vaccin anti-pneumococcique à 23 valences (Pneumo23).

Le vaccin conjugué quant à lui est issu du couplage de l'antigène polysaccharidique avec une protéine porteuse (voir figure 4). Cette association permet d'obtenir à la fois une réponse anticorps de type IgG et une réponse B de type mémoire. Cela permet une réponse immunitaire plus intense et plus durable. C'est le cas du vaccin anti-pneumococcique à 13 valences (Pneumo13) qui est le résultat de la conjugaison des polysaccharides capsulaires des pneumocoques avec l'anatoxine diphtérique (4,7).

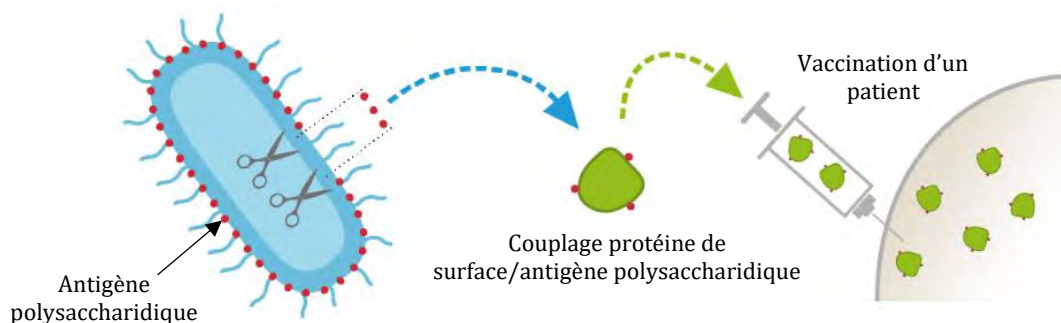


Figure 4 : Schéma du principe des vaccins conjugués (6)

Tableau 4 : Liste des antigènes vaccinaux purifiés

Antigènes vaccinaux purifiés	
Anatoxines	Antigènes capsulaires polyosidiques
Tétanos	Polysaccharides capsulaires non conjugués <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocoque (23 valences)</li> <li>• Typhoïde</li> </ul>
Diphthérie	Polysaccharides capsulaires conjugués <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocoque (13 valences)</li> <li>• Haemophilus influenzae</li> </ul>

#### 1.3.4. Les vaccins à ADN et ARNm

L'idée de vaccins à acides nucléiques (ADN et ARNm) s'est développée au début des années 1990. Au cours des années, des évolutions technologiques se sont développées telles que les techniques de séquençage de l'ADN, augmentant l'intérêt pour les vaccins à ADN et ARNm (9).

Le principe de ces vaccins est de faire produire des protéines d'agents infectieux directement par les cellules de l'individu vacciné. Contrairement aux autres vaccins plus classiques où l'agent infectieux sous forme atténuée est injecté, ici c'est l'information sous forme de molécules d'ADN ou d'ARN de l'agent pathogène qui sera injectée, permettant de produire les antigènes de ce dernier (10).

Ces vaccins très prometteurs ont pour atouts de stimuler aussi bien une réponse humorale que cellulaire, d'être sûrs et d'un coût de production peu onéreux. Néanmoins, leur principale faiblesse est le manque d'immunogénicité. Afin de pallier ce problème, ces vaccins nécessitent d'être employés en association avec d'autres molécules, notamment des nanoparticules. Ces nanoparticules ont comme propriété de protéger le vaccin contre une éventuelle dégradation (en particulier les vaccins ARN), augmenter la stabilité et peuvent également avoir un effet adjuvant (11).

#### 1.4. La notion d'adjuvants

Les adjuvants constituent un groupe de substances ayant pour but d'augmenter la réponse immunitaire contre l'antigène microbien contenu dans les vaccins. Leur développement a été justifié par la nécessité d'amplifier cette réponse immunitaire lorsque le vaccin seul n'est pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée. Ceci est le cas des vaccins inactivés ou sous-unitaires (12).

Les adjuvants visent à :

- Augmenter l'amplitude de la réponse immune à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients une réponse immune non optimale (sujets immunodéprimés ou âgés).
- Augmenter l'amplitude de la réponse immune à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie.
- Réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires.

Historiquement, ces adjuvants ont été mis au point de manière empirique. Les plus utilisés sont les adjuvants à base de sels d'aluminium utilisés depuis plus de 90 ans tel que l'alun, composé d'hydroxyde d'aluminium.

Au contact d'antigènes, l'alun va former un complexe antigène-alun qui va retarder la diffusion de l'antigène (effet retard) et ainsi favoriser sa capture par la cellule dendritique. De plus, ce complexe permettra un dépôt prolongé dans les organes lymphoïdes secondaires ce qui va induire la sécrétion de cytokines par les cellules de l'immunité innée. Ce mécanisme d'action des adjuvants accroît par effet de cascade la génération de lymphocytes B et T mémoires et de ce fait l'immunogénicité des vaccins (voir figure 5).

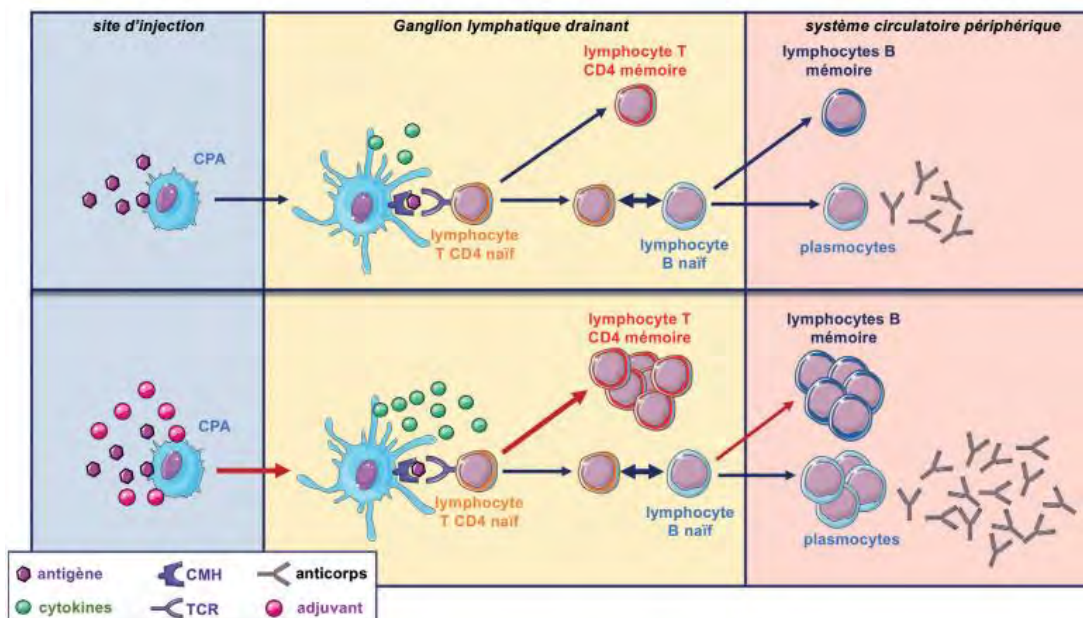


Figure 5 : Schéma comparatif du mécanisme d'action des adjuvants versus le mécanisme sans adjuvant (13)

Cependant, cette concentration en adjuvant doit être précise et ne doit pas dépasser un certain seuil. En effet, une trop forte concentration d'aluminium peut réduire cette immunogénicité en recouvrant et en masquant totalement les antigènes vaccinaux (14).

## 1.5. Challenges de la vaccination

### 1.5.1. L'adhésion vaccinale

L'efficacité de la vaccination n'est plus à démontrer. Elle a en effet permis d'éradiquer la variole et de diminuer fortement le nombre de cas de multiples maladies infectieuses. Les cas dus notamment à un poliovirus sauvage ont diminué de plus de 99% depuis 1988, passant d'une estimation de 350 000 répartis dans plus de 125 pays à 175 cas notifiés en 2019 (15).

Pourtant, si la très grande majorité des personnes ne remettent pas en doute l'efficacité de la vaccination, celle-ci ne bénéficie plus de la très forte adhésion qu'elle a connue jusque dans les années 2000, passant de 91.2% en 2000 à 75.1% en 2016 de personnes avec une opinion favorable sur la vaccination en France (16).

Cette diminution de l'adhésion aux vaccins s'explique principalement par les diverses polémiques fortement médiatisées qu'il y a eu en France durant ces dernières années. La polémique du vaccin contre l'hépatite B en 1998, le vaccin contre la grippe H1N1 en 2009 ou encore celui contre les HPV en 2013. Si les français reconnaissent largement l'efficacité des vaccins, près de 45% affirment que les vaccins ne sont pas sûrs (17).

La résurgence épidémique de rougeole en 2018-2019 a été le parfait témoin de ce manque d'adhésion particulièrement en France et en Europe. La couverture vaccinale était bien trop insuffisante pour atteindre le niveau d'immunité de groupe permettant l'interruption de la circulation du virus (nécessitant 95% au moins de couverture vaccinale pour chacune des deux doses) (18).

La vaccination est l'action de santé publique la plus efficace dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elle a comme particularité d'avoir un double abord : une protection individuelle d'une part et une protection collective de l'autre. La vaccination permet une protection individuelle de sujet vacciné en induisant un état d'immunité, mais également une protection collective des sujets non vaccinés, appelée immunité de groupe. Lorsqu'une personne se vaccine, elle se protège elle-même mais elle protège également le reste de la population.

En effet, l'intérêt de l'immunité collective est multiple :

- Protéger les personnes les plus fragiles ou présentant une contre-indication à la vaccination
- Limiter le nombre de cas d'une maladie en limitant la transmission
- Eradiquer une maladie

Pour atteindre cette immunité collective, un certain pourcentage de la population doit être vacciné (pourcentage variant pour chaque maladie). On comprend alors tout l'enjeu et la nécessité d'une forte adhésion vaccinale.

Depuis 2018, huit vaccins sont devenus obligatoires, chez l'enfant né après le 1<sup>er</sup> janvier 2018, en plus des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. En effet, si la couverture vaccinale des vaccins déjà obligatoires était très bonne (environ 98% chez les 24 mois en 2017), celle des vaccins qui n'étaient encore que recommandés en 2017 restait insuffisante (environ 85%). Cette obligation a pour objectif d'obtenir une couverture vaccinale suffisante afin que chaque individu soit protégé, les personnes non vaccinées pour raisons médicales étant alors protégées par l'effet de l'immunité collective.

Dans le cadre d'une amélioration de l'adhésion aux vaccins, des actions d'évaluation de la politique vaccinale en France, telles que le suivi de la couverture vaccinale et de l'impact de la vaccination sur la dynamique des maladies visées par la vaccination, sont réalisées. De plus, des actions d'information et de promotion de la vaccination sont également régulièrement organisées (19).



### 1.5.2. Perspective de la vaccination

Malgré d'importantes avancées dans le domaine de la vaccination au cours du XXe siècle, des progrès sont à réaliser afin de répondre aux challenges d'aujourd'hui et de demain.

L'éradication d'un agent infectieux par la vaccination demande que trois critères principaux soient satisfaits :

- Une méthode d'intervention efficace disponible pour interrompre toutes transmissions de l'agent infectieux.
- Des outils diagnostiques suffisamment sensibles et spécifiques pour détecter les niveaux d'infection pouvant mener à la transmission.
- Une infection limitée à l'Homme.

Outre le facteur économique et politique, les conditions nécessaires pour aboutir à l'éradication d'un agent pathogène sont donc finalement rarement réunies (20) faisant des vaccins le fer de lance dans la lutte contre les maladies infectieuses pendant encore longtemps.

Depuis de nombreuses années, les parasites (vecteurs du paludisme, de la maladie du sommeil, de la maladie de Chagas ou encore de la bilharziose) réussissent à déjouer toute tentative vaccinale. De nouveaux virus sont apparus également (Zika, Chikungunya) et d'autres apparaîtront dans les années à venir.

Le développement de nouveaux vaccins sera un enjeu capital de santé publique dans le futur. En effet, il existe pléthore de maladies pour lesquelles on ne dispose d'aucun vaccin ou pour lesquelles celui-ci n'est pas efficace.

Avec la pandémie de Covid-19 et les vaccins ARNm qui en ont découlé, des progrès considérables ont été réalisés sur la technologie ARNm-nanoparticule lipidique et sur sa compréhension. Par leur simplicité et de ce fait leur coût de production relativement modeste, ces vaccins sont très attractifs pour les producteurs de vaccin (21).

Les vaccins à acides nucléiques pourraient ainsi être les vaccins de demain et répondre aux enjeux de santé publique dans un avenir proche.

## **2. Développement et production d'un vaccin**

Un vaccin est soumis à plusieurs étapes avant de voir le jour. Du développement à la production, 10 à 20 ans seront nécessaires afin qu'un vaccin soit mis sur le marché. Le conditionnement constitue la dernière étape d'une production de vaccin et fera l'objet dans cette sous-partie d'une attention particulière.

### **2.1. Développement d'un vaccin**

Le développement d'un vaccin fait suite à la recherche vaccinale, point de départ de tout vaccin. La recherche vaccinale a deux objectifs :

- Proposer des solutions de santé publique pour prévenir ou traiter des maladies.
- Approfondir la compréhension de base des mécanismes biologiques des relations hôte-pathogène.

Cette recherche vaccinale fondamentale se fait en collaboration entre les laboratoires industriels et les laboratoires de recherche académique.

Ces efforts de recherche ont pour but d'aboutir à un « candidat vaccin » dont l'efficacité sera testée sur des modèles animaux qui permettront de mimer la pathologie et l'infection. Un bon candidat doit induire des réponses immunitaires spécifiques et effectrices à des doses raisonnables et non toxiques. Le candidat pourra alors entrer en phase de développement dont la charge sera confiée à un laboratoire pharmaceutique (22).

Comme pour tout médicament, le développement d'un vaccin doit passer par les différentes phases d'essais. En effet, avant d'obtenir une éventuelle autorisation de mise sur le marché, des milliers de molécules qui sont candidates au vaccin devront passer avec succès les phases précliniques chez l'animal et cliniques chez l'homme. Au cours de ces essais, une sélection des meilleures molécules sera faite et la meilleure sera potentiellement sujette à un nouveau médicament et à une commercialisation (voir figure 6).

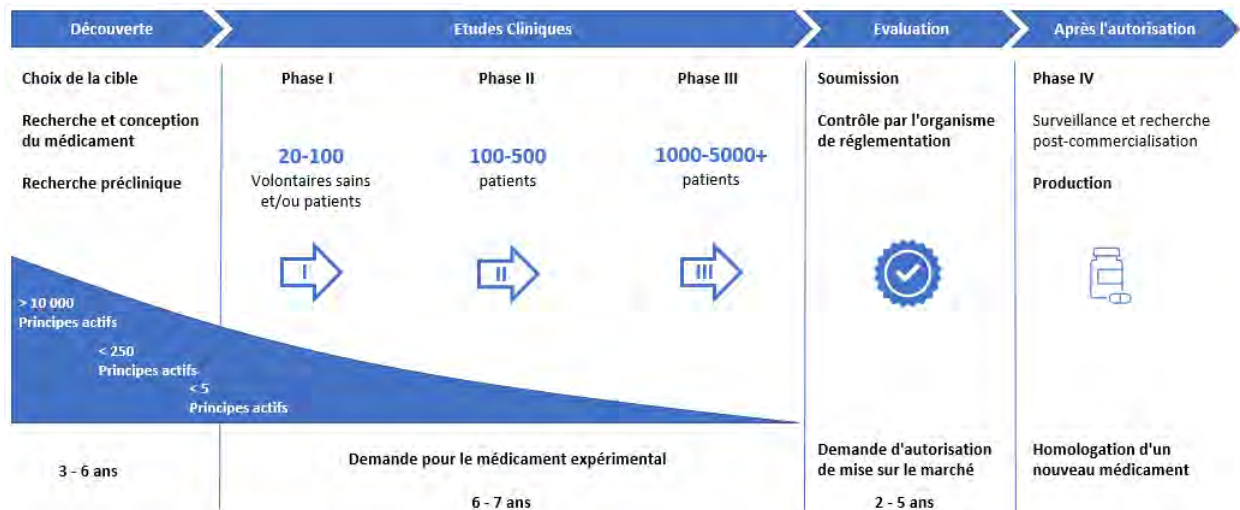


Figure 6 : Phases de développement d'un vaccin (23)

## 2.2. Production d'un vaccin

Si chaque vaccin a sa propre ligne de fabrication, les processus suivent à peu de chose près les mêmes étapes. La production de vaccins comprend de nombreuses étapes, résumées dans la figure 7, qu'on peut diviser en deux branches :

- La production biologique
- La production pharmaceutique

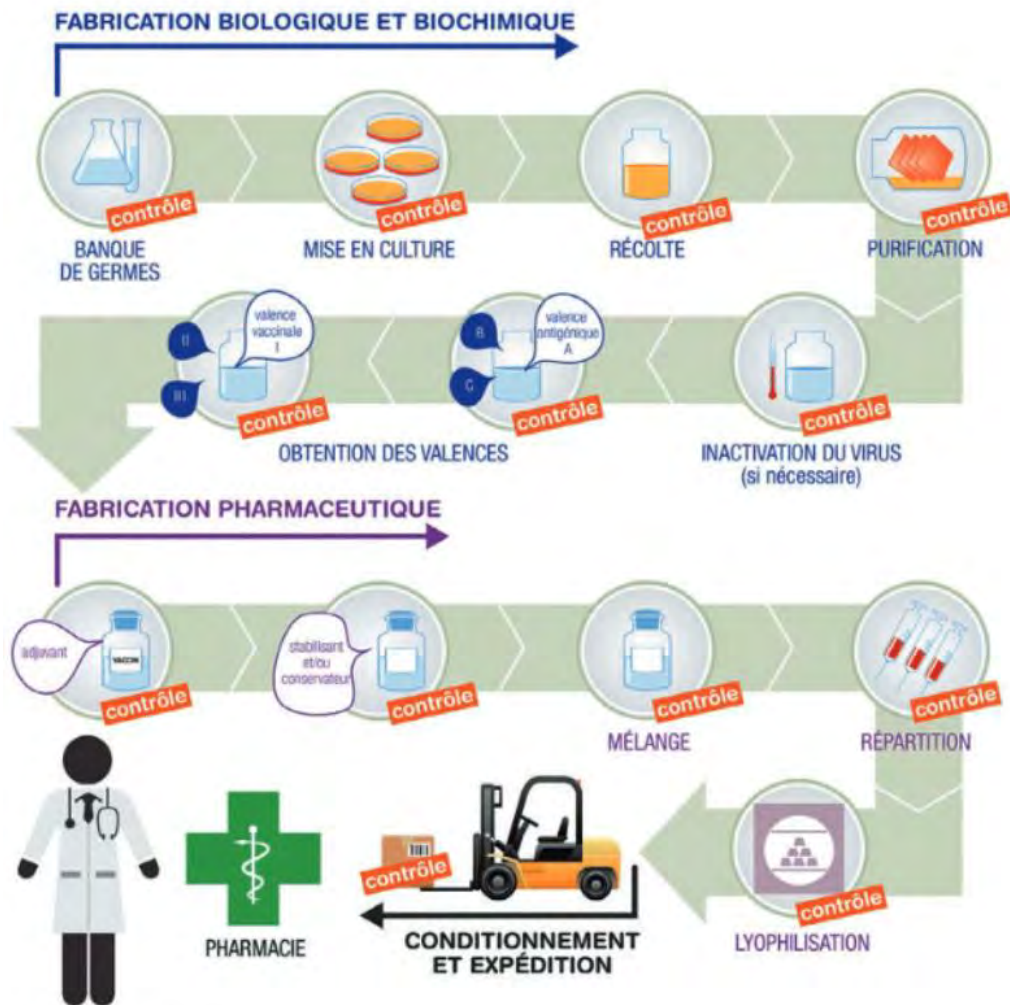


Figure 7 : Les étapes de production d'un vaccin (24)

A chaque étape de la production, des tests et contrôles seront réalisés afin de vérifier la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits en cours de fabrication et des produits finis.

### 2.2.1. Production biologique

La production biologique correspond à la fabrication et à la production de la substance active.

**Banque de germes** : également appelé souchothèque, il s'agit du point de départ de tout vaccin préparé à partir de microorganismes en culture. Cette banque, située généralement sur les sites de production, regroupe virus et bactéries à partir desquels seront développés les antigènes. Les germes doivent être caractérisation connue, ne pas présenter de mutations et doivent conserver des propriétés constantes afin de garantir des lots reproductibles.

**Mise en culture et amplification** : Les conditions de culture pour les bactéries et les virus doivent être maîtrisés, constantes et reproductibles. Les milieux de culture sont spécifiques selon qu'il s'agit de bactéries ou de virus. La particularité de ces derniers est que la mise en culture est réalisée sur des cellules animales. Des contrôles devront donc être réalisés sur ces cellules animales (qualité, stérilité, absence de contamination...).

**Récolte** : en cas de vaccins fractionné ou à antigène purifié, les antigènes produits sont extraits du milieu de culture.

**Purification et concentration** : les impuretés sont éliminées et la substance est concentrée grâce à des processus physiques (par centrifugation par exemple).

**Inactivation** (si nécessaire) : supprime la pathogénicité de l'antigène (par chaleur ou substances chimiques) tout en conservant sa capacité à induire une réponse immunologique. Cette étape ne concerne que les vaccins inactivés.

**Assemblage des valences** : les différentes préparations antigéniques (ou valences) sont assemblés en un seul et même composant. C'est le cas par exemple des vaccins ROR qui est l'assemblage de trois virus vivants atténués (souche Schwartz pour la rougeole, souche RIT 4385 pour les oreillons et souche Wistar RA 27/3 pour la rubéole).

### 2.2.2. Production pharmaceutique

La production pharmaceutique correspond à la mise sous forme pharmaceutique ; elle permet l'obtention du produit final.

**La formulation** : tous les ingrédients sont mélangés. Adjuvants, stabilisateurs et conservateurs peuvent être ajoutés à cette étape.

**Le remplissage** : le vaccin est introduit dans une seringue ou un flacon.

**La lyophilisation** : elle permet d'extraire l'eau contenue dans la préparation pour la transformer en poudre. Cette étape assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation mais n'est pas systématique.

**Le conditionnement** : c'est lors de cette étape que vont être assemblés le conditionnement primaire du vaccin (flacon) et le conditionnement secondaire (étui). Des informations telles que la date de péremption et le numéro de lot seront inscrits sur les étiquettes et les étuis.

**Distribution** : une fois la libération du lot validée, les vaccins seront transportés partout dans le monde en veillant à respecter la chaîne du froid.

### 2.2.3. Contraintes de la production des vaccins

La production de vaccin est une discipline à part dans l'industrie pharmaceutique, faite de nombreuses contraintes et particularités.

Le vaccin est un produit biologique composé d'antigènes fabriqués à partir de bactéries ou de virus. Une des contraintes majeures dans la production de vaccin est la maîtrise de la variabilité biologique. Les paramètres tels que la conservation des propriétés du microorganisme producteur, les lots de matières premières ou encore une étape de procédé sont autant d'éléments sujets à des variations qui peuvent impacter le vaccin.

En effet, la modification d'une étape du procédé si anodine qu'elle paraisse ou le remplacement d'une matière première peuvent avoir des impacts sur la qualité finale du vaccin et conduire par exemple à un polysaccharide de poids moléculaire différent risquant de ne plus posséder la même immunogénicité (25).

Une des particularités dans la production de vaccin est que la fabrication de celui-ci doit se dérouler dans des zones confinées et en atmosphère contrôlée. L'objectif est double :

- Assurer la stérilité du produit.
- Protéger les opérateurs du fait des propriétés infectieuses des organismes impliqués dans les étapes de production.

Les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) sont classées selon les conditions de qualités requises pour leur environnement, de A à D (zone A étant la plus contraignante). Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire au minimum les risques de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulées.

Tableau 5 : Classification des zones à atmosphère contrôlées

	<b>Au repos</b>		<b>En activité</b>	
<b>Classe</b>	Nombre maximal de particules par m <sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
<b>A</b>	3520	20	3520	20
<b>B</b>	3520	29	352000	2900
<b>C</b>	352000	2900	3520000	29000
<b>D</b>	3520000	29000	Non défini	Non défini

Des contrôles et prélèvements hebdomadaires seront mis en place afin de surveiller l'environnement des ZAC et d'éviter ainsi une contamination des produits.

Le matériel utilisé, tel que les cuves ou les tuyaux, devront respecter le caractère aseptique de la production et ne pas être source de contamination pour le produit. De plus, le personnel sera formé et sensibilisé au travail dans les zones aseptiques en matière d'hygiène et de microbiologie (26).

Les procédés de fabrication sont souvent longs et complexes pour les vaccins. Entre l'initiation de la production et la sortie d'usine, il peut s'écouler de 6 à 36 mois, contre quelques semaines à six mois pour les autres types de médicaments (27).

Ce délai s'explique principalement par les nombreux contrôles de qualité qui sont effectués à chaque étape de fabrication. Ainsi, plus de 50% du temps de fabrication des vaccins est consacré aux contrôles de qualité et de sécurité (28). Ces contrôles sont effectués en routine sur des produits finis mais également sur des produits en cours de fabrication et permettent de vérifier :

- L'adéquation du produit fini avec ce qui est attendu
- L'activité du vaccin en laboratoire ou chez l'animal
- La stabilité des composants du produit
- L'absence de contamination par des microorganismes

### 2.3. Conditionnement d'un vaccin

Le conditionnement représente, distribution mise à part, la dernière étape de la production d'un vaccin. C'est lors de cette étape que se font les étapes d'étiquetages conformément aux exigences réglementaires ainsi que l'emballage des vaccins.

Le conditionnement fait suite à une étape particulière de la chaîne de production d'un vaccin, nommée le mirage. Tout produit à usage parentéral doit subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut (21). Le mirage, ou inspection visuelle, consiste notamment à vérifier que le produit ne contient aucun contaminant (intrinsèque ou extrinsèque) et que le flacon est intègre. Il est réalisé à l'aide d'une mireuse ou d'opérateurs. Les produits statué conformes après le mirage sont appelés Produit Réparti Miré (PRM) et sont envoyés au conditionnement.

Cependant, dans la grande majorité du temps, une ligne de conditionnement sera organisée de la même façon (voir figure 8) et comportera les éléments suivants :

- L'étiqueteuse : servira à étiqueter les flacons et/ou seringues. L'étiquette comportera notamment l'identification du produit, le numéro de lot ou encore la date d'expiration.
- La thermoformeuse : flacon et seringue vont être réunis et mis dans un blister qui va être scellé par la thermoformeuse.
- L'encartonneuse : permet de réunir le blister et la notice dans un étui. Le tout forme alors un Produit Fini Conditionné (PFC).
- Marqueuse d'étui : inscrit sur les étuis les mentions variables et le datamatrix (code-barre 2D regroupant les mentions variables et les informations de production)
- L'encaisseuse : les PFC seront réunis et mis dans des boîtes groupes (étiquetées) par l'encaisseuse.

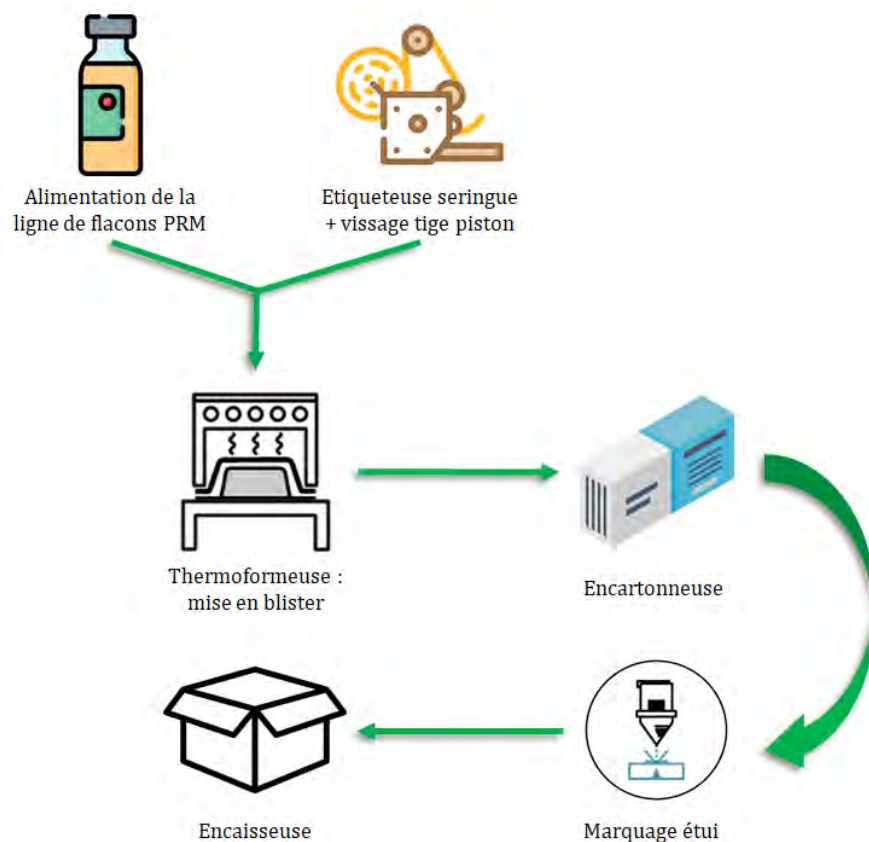


Figure 8 : Organisation d'une ligne de conditionnement

En fonction du pays de destination du produit ou du vaccin qui est conditionné, les lignes de conditionnement n'auront pas toujours la même organisation. En effet, un vaccin destiné au Japon par exemple verra son conditionnement être très spécifique avec plus d'exigences qualité (29). Les opérateurs porteront alors une combinaison en plus pour limiter la contamination du produit et les exigences qualité internes seront plus élevées.



Le principal défi du conditionnement en termes de qualité est la gestion de la contamination croisée.

La contamination croisée dans la production de médicament correspond à la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou produit. Le conditionnement est l'étape dans la production de vaccin la plus à risque de contamination croisée.

Pour limiter cela, des procédés qualité sont mis en place. Des vides de ligne seront notamment organisés entre deux conditionnements de lots. Ce contrôle réalisé par un personnel habilité permet de sécuriser la production d'un médicament et ainsi limiter le risque de contamination croisée (élément d'un lot présent dans un autre lot). Les équipements et postes de travail devront être propres et adaptés à l'usage (26). Une vérification de vide de ligne sera également en place et sera réalisée par des opérateurs différents que ceux ayant réalisés le vide de ligne.

Le conditionnement de vaccin, et plus généralement sa production, repose sur une étroite collaboration avec le service qualité d'une entreprise afin d'assurer un respect des exigences réglementaires pour des vaccins sûrs et efficaces. Production de vaccins et qualité feront l'objet de la deuxième partie.

# Partie 2 : La qualité dans la production de vaccin

## 1. Les exigences réglementaires

Les entreprises pharmaceutiques sont soumises à des exigences réglementaires de plus en plus strictes, en raison de leur rôle capital dans la fourniture de produits sûrs et efficaces destinés aux patients.

Historiquement, de nombreux scandales sanitaires ont éclaboussé le monde de l'industrie pharmaceutique. Récemment encore, l'affaire du Médiateur ou des implants mammaires PIP ont, du point de vue de l'opinion publique, mis à mal la réputation des entreprises pharmaceutiques.

Des autorités réglementaires et des référentiels qualité ont donc été créés afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et de donner un cadre à la production de médicaments. Ces référentiels sont régulièrement mis à jour et la mise à niveau à ces exigences est un défi continu pour les industriels de santé. Des veilles réglementaires sont établies afin d'être réactif à ces révisions.

### 1.1. Les autorités réglementaires

De nombreuses autorités réglementaires existent dans le monde. Elles permettent l'accès aux produits de santé dans un pays ou une certaine région et assurent la sécurité, la qualité et l'efficacité de ces produits. Pour ce faire, ces agences vont suivre le produit de sa conception jusqu'à sa mise sur le marché et au-delà, via des entités de pharmacovigilance.

Chaque autorité réglementaire de santé veille à ce que les entreprises respectent aussi bien la législation en vigueur dans le pays de production que dans le pays ou région où se destine le produit. Ainsi, les entreprises sont régulièrement auditées par les agences afin de vérifier que les textes réglementaires sont respectés et appliqués. Parmi les agences les plus importantes, on peut citer : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour la France, l'*European Medicines Agency* (EMA) pour l'Europe ou encore la *Food and Drug Administration* (FDA) pour les Etats-Unis.

### 1.1.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'ANSM est l'autorité compétente de santé en France depuis 2012 et le décret n°2012-597 (30). Selon l'article R5311-1 du code de la santé publique, l'agence participe à l'élaboration et à la mise en œuvre des règles nationales, des règles de l'Union Européenne et des accords internationaux, ainsi qu'à la représentation de la France dans toute instance internationale. Cette agence a pour principales missions d'octroyer l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les produits de santé destinés au marché français mais également d'assurer la sécurité de ces produits. Pour cela, l'ANSM s'appuie sur :

- Le recueil et l'analyse des déclarations d'évènements indésirables
- La conduite d'études épidémiologiques sur les produits de santé
- Une veille bibliographique des études menées en France et à l'international

### 1.1.2. European Directorate for the Quality of medicines and Healthcare (EDQM)

L'EDQM est une organisation qui établit et contrôle l'application de normes qualité qui garantissent la sûreté des médicaments. Les normes qualité, aussi appelées monographies, ainsi que les étalons de référence pharmaceutique sont établis et rassemblés dans la pharmacopée européenne par l'EDQM.

L'organisation a également une mission d'inspection. En effet, elle vérifie la conformité des substances utilisées pour la fabrication des médicaments aux normes de la pharmacopée européenne et conduit régulièrement des inspections des fabricants de ces substances (31).

La pharmacopée européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle qualité des médicaments au sein des pays signataires de la convention relative à son élaboration. Elle participe ainsi à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration des spécifications communes relatives à la qualité du médicament (32).

L'EDQM travaille en partenariat avec les agences et autorités nationales des différents pays ainsi qu'avec l'industrie pharmaceutique dans le meilleur intérêt de tous.

### 1.1.3. European Medicines Agency

L'EMA a été créée en 1995 dans le but d'harmoniser le travail des différentes agences nationales réglementaires de santé. Ses principales missions sont (33) :

- Evaluer les demandes d'AMM pour les produits destinés aux pays européens.
- Prévenir et gérer des crises sanitaires.
- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments.

#### 1.1.4. Food and Drug Administration

La FDA est l'équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis. Tout comme l'agence française, la FDA œuvre pour la santé publique en assurant la qualité des produits de santé tout en octroyant l'AMM aux produits à destination des Etats-Unis. Cependant, contrairement à l'ANSM, la FDA possède un spectre plus large et comprend la réglementation des produits destinés à usage humain mais également les produits vétérinaires, les compléments alimentaires, les produits cosmétiques ou encore les produits substitués du tabac (34).

De plus, la FDA édite notamment :

- Le *Code of Federal Regulations (CFR) Title 21* : le CFR est un guide édité chaque année par les agences fédérales gouvernementales comportant des règles sur différents sujets parmi lesquels le titre 21 est destiné aux produits alimentaires, de santé et cosmétique. Le 21 CFR est l'équivalent des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en France. Il donne le standard qualité qu'un fabricant doit suivre.
- Les « *inspections guides* » : il s'agit d'un guide servant de référence pour les audits et les inspecteurs. Il est destiné à la préparation d'audit de différents secteurs tels que l'agroalimentaire, les systèmes informatisés ou encore la pharmaceutique et est spécifique pour chaque domaine.

## 1.2. Les référentiels qualité

### 1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont un ensemble de lignes directrices et de principes garantissant le respect des normes qualités lors de la fabrication d'un produit. Ce corpus donne à une entreprise les objectifs à atteindre en matière de qualité.

Les principes et lignes directrices des *Good Manufacturing Practices (GMP)* concernant les médicaments à usage humain ont été instaurés par la directive 91/356/CEE de la Commission Européenne en 1991. Cette directive fut transposée par la loi 92-1279 en 1992 en France (35). Les BPF sont la traduction des GMP établies par la Commission Européenne et sont publiées chaque année par l'ANSM.

Pour les médicaments à usage humain, les BPF se composent de 9 chapitres :

- Système qualité pharmaceutique
- Personnel
- Locaux et matériel
- Documentation
- Production
- Contrôle de la qualité
- Activités externalisées
- Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
- Auto-inspection

Les BPF balayent ainsi toutes les activités que peut rencontrer une entreprise dans la production de médicament à usage humain. Elles sont également composées de lignes directrices particulières comme la ligne directrice 1 qui est destinée à la fabrication de médicaments stériles tels que les vaccins. Le texte des BPF est donc un véritable guide, aidant les fabricants de médicaments à respecter la réglementation en vigueur notamment l'article R-5124-49 du code de la santé publique (36).

### 1.2.2. *International Council of Harmonisation*

L'*International Council of Harmonisation* (ICH) a été fondée en 1990 afin que les autorités réglementaires et les industries de santé collaborent sur les différentes branches de la production de médicaments dans le but de créer les guides ICH. Cette harmonisation doit permettre de développer des règles communes au niveau de trois régions : Europe, Japon, Etats-Unis. Ces guides sont aujourd'hui utilisés par un grand nombre d'autorités réglementaires (37).

Le comité émet des lignes directrices dans 4 domaines :

- Qualité
- Sécurité
- Efficacité
- Multidisciplinarité

Ainsi, dans le domaine de la qualité, l'ICH Q9 et l'ICH Q10 sont des lignes directrices importantes pour l'industrie pharmaceutique. Le respect de ces guides n'est pas obligatoire. Néanmoins, le contenu des lignes directrices inclus dans les BPF doit être respecté et appliqué.

L'ICH Q9 décrit la gestion du risque qualité qui s'applique à l'environnement de production, au développement pharmaceutique mais aussi à l'élaboration de la partie qualité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

La ligne directrice s'applique également aux autorités réglementaires pour les inspections BPF et le traitement de défauts qualité (38).

L'ICH Q10 quant à elle concerne le système qualité pharmaceutique (SQP). Cette ligne directrice dépeint un modèle de système qualité applicable à l'ensemble du cycle de vie d'un produit (voir figure 9). Ainsi, ce modèle s'appuie sur 3 systèmes :

- Système de surveillance de la performance des processus et de la qualité des produits.
- Système d'actions préventives et d'actions correctives (CAPA).
- Système de maîtrise des changements.

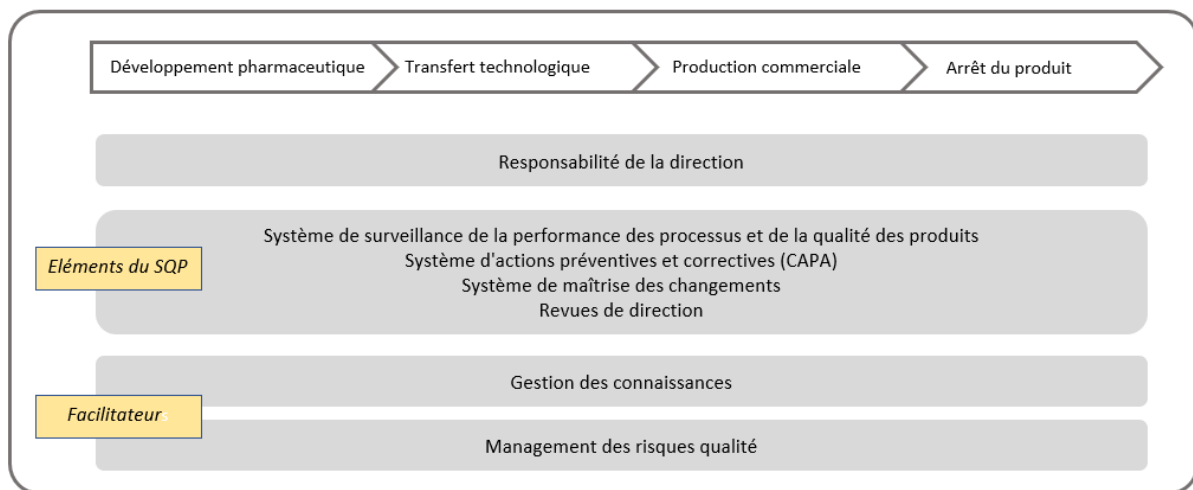


Figure 9 : Caractéristiques du modèle « Système Qualité Pharmaceutique » de l'ICH Q10

### 1.2.3. Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché

Le dossier d'AMM est un dossier que doit présenter un laboratoire pharmaceutique à l'autorité compétente (nationale ou européenne) afin que le produit soit autorisé à être commercialisé. Les critères d'obtention de l'AMM sont la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit.

Dans ce dossier, on retrouvera notamment les essais précliniques et cliniques et les procédés de fabrication du produit. Ainsi, le laboratoire doit justifier dans le dossier les éléments d'assurance qualité qui garantissent que le produit est fabriqué et contrôlé de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à son emploi.

Il existe plusieurs procédures permettant d'obtenir une AMM. Ce choix dépend principalement du marché visé (national ou européen) et du fait que le produit a déjà obtenu une AMM dans un état membre de l'Union Européenne ou non (39).

#### 1.2.4. *International Organization for Standardization (ISO)*

L'ISO est une organisation non gouvernementale et indépendante réunissant des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes internationales d'application volontaire, fondée sur le consensus et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

Basée en Suisse, l'organisation établit des normes depuis près de 75 ans afin de répondre à un besoin du marché exprimée par l'industrie ou d'autres parties prenantes comme les associations de consommateurs (40).

Les normes peuvent être appliquées à tout organisme, quel que soit son produit ou service, indépendamment de son secteur d'activité. Elles définissent des objectifs à atteindre mais laissent libre choix des moyens à l'organisme pour les atteindre. Contrairement à une réglementation, une norme est facultative.

C'est en 1987 que l'ISO publie sa première norme relative au management de la qualité, la famille ISO 9000 qui font partie des normes ISO les plus connues et les plus vendues.

## **2. Système qualité d'un site de production de vaccin**

La qualité est depuis la nuit des temps une réelle source de préoccupation : les Egyptiens mesuraient la perpendicularité des blocs de pierre et les Phéniciens quant à eux coupaient la main de ceux qui réalisaient des produits non conformes.

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les produits sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (26).

Edwards Deming, spécialiste des statistiques, est un des principaux pères fondateurs de la démarche qualité. Sous l'influence de Shewhart, inventeur de la carte de contrôle et auteur du premier ouvrage sur la qualité (*Economic Control of Quality of Manufacturing Product*), Deming enseigne et fait appliquer aux industriels les méthodes de Shewhart, afin d'améliorer la qualité et les standards des matériels militaires.

A la fin de la seconde guerre mondiale, il est envoyé au Japon avec pour mission de faire redémarrer les rouages industriels de ce pays et donnera plusieurs cours aux plus hauts dirigeants de l'industrie japonaise. Il sera le témoin de la formidable mutation économique d'après-guerre qu'il a contribué à déclencher. Près de trois décennies plus tard, un constat se dégagera : les produits japonais de grande diffusion ont dépassé la qualité des produits américains et occidentaux. C'est ainsi que Deming devint célèbre également auprès de ces concitoyens et éditera alors son fameux ouvrage, *Out of the Crisis* (41).

### **2.1. Management de la qualité**

#### **2.1.1. L'ISO 9001 : 2015**

Initialement conçues dans le cadre exclusif de relations client-fournisseur au sein d'un secteur, *a priori* industriel, les normes de la série ISO 9000 ont progressivement gagné leurs lettres de crédit. La norme ISO 9001, mettant l'accent sur l'approche processus pour épouser la chaîne de valeur de chaque organisation, a été créée (voir figure 10).



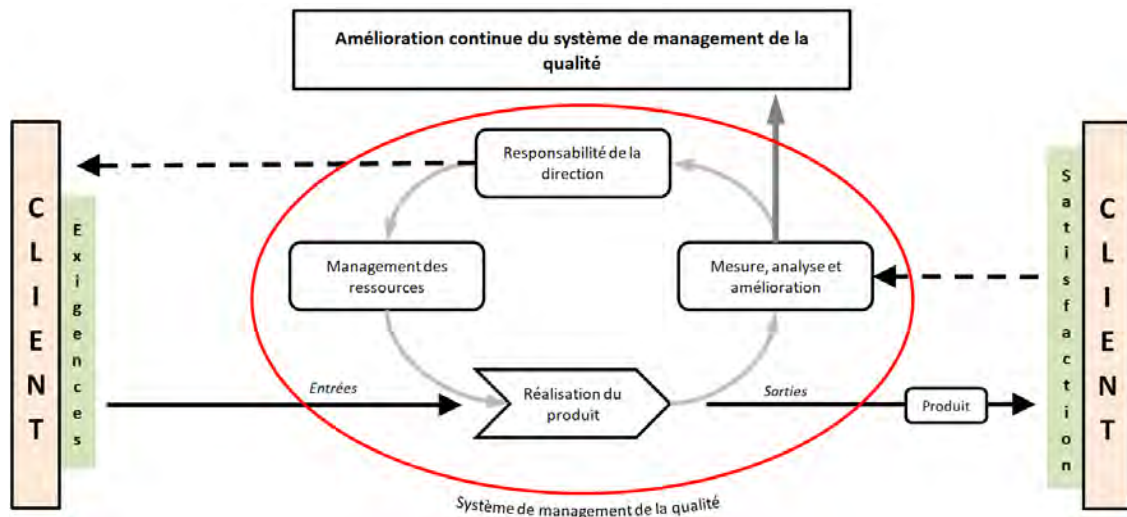


Figure 10 : Modèle de processus du système de management de la qualité

L'ISO 9001 définit les critères applicables à un système de management de la qualité dont la cinquième et dernière version date de 2015. Il s'agit de la seule norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification. Plus d'un million d'entreprises et organismes dans près de 170 pays possèdent la certification ISO 9001 (42).

Selon la norme 9001, le management de la qualité doit se baser sur sept principes (43) :

- Orientation client
- Leadership
- Engagement du personnel
- Approche processus
- Amélioration
- Décisions basées sur des faits
- Gestion des relations avec les parties intéressées

Ces sept grands principes s'articulent autour d'une nouvelle philosophie, en cinq grands axes, donnée par la dernière version de l'ISO 9001 :

- Anticiper les besoins et les attentes
- Relier la stratégie à la démarche qualité
- Maitriser la chaîne de valeur
- Evaluer et améliorer les performances du système de management
- Intégrer les différents domaines de management

Ainsi, la norme souligne la conformité de l'organisme à un moment donné, en fournissant les preuves que les exigences des clients ont bien été prises en compte, dans une dynamique d'amélioration des activités et des processus, pour mieux satisfaire les clients. L'audit garantit la qualité au quotidien (44).

### 2.1.2. L'amélioration continue

« Pour s'améliorer, il faut changer. Donc pour être parfait, il faut avoir changé souvent »  
Winston Churchill.

La recherche de la perfection, ou du moins un état proche de celle-ci, passe par une amélioration sans cesse. L'amélioration continue est un des fondements du management de la qualité.

Le concept d'amélioration continue est devenu le lieu commun du management de la qualité, de l'hygiène, de la sécurité et de l'environnement et concerne tous les domaines. Son point fort réside dans la recherche d'une grande cohérence, dans un souci important d'information, de communication, d'implication des hommes, de clarification des règles de fonctionnement et d'anticipation des risques.

Dans son ouvrage *Out of the Crisis* (45), Deming explique que l'amélioration de la qualité permettra une réaction en chaîne et placera l'entreprise dans un cercle vertueux qui lui permettra *in fine* de pérenniser ses activités (voir figure 11).

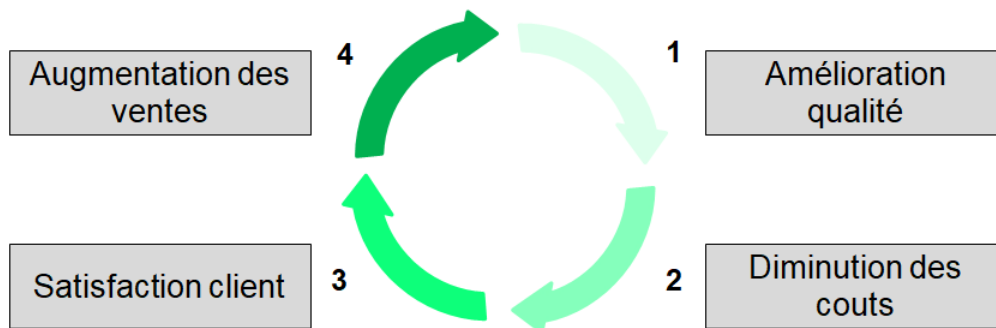


Figure 11 : Réaction en chaîne avec une amélioration de la qualité

Deming donnera son nom à un principe fondamental de l'amélioration continue, la roue de Deming (voir figure 12), également appelé cycle *Plan, Do, Check, Act* (PDCA) que l'on peut traduire par Planifier, Faire, Contrôler, Améliorer.

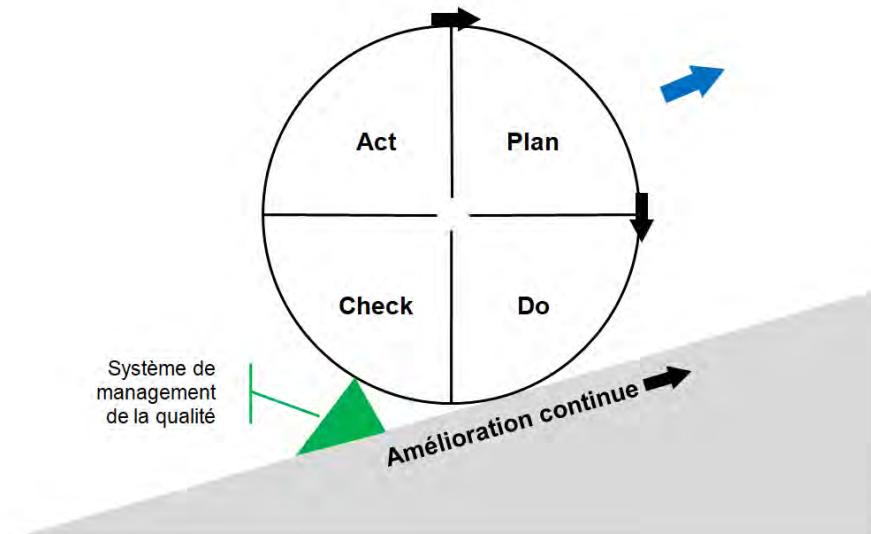


Figure 12 : La roue de Deming

Faire tourner la roue de Deming, c'est ce qui va permettre de progresser et de s'élever. Chaque employé est invité à apporter sa contribution et à pousser cette roue de Deming sur les pentes de l'amélioration continue.

### **Plan : Planifier**

Dès le lancement d'un processus nouveau ou existant, d'une amélioration ou d'un correctif (produit ou procédé), des phases de réflexions sont menées afin d'aboutir à des plans d'actions. Ces derniers démarrent à partir de cette phase.

### **Do : Faire**

Durant cette phase, des essais et tests conformément aux protocoles seront effectués. Il est important de maîtriser les processus de réalisation et d'assurer une bonne traçabilité des faits et des événements.

### **Check : Contrôler**

Vérifier, analyser et comprendre les résultats. C'est lors de cette phase que l'on constatera si les résultats sont conformes ou non et ce qui a pu poser problème.

### **Act : Améliorer**

Dans la phase « Act », on décide des résolutions en connaissance de cause, à la suite des résultats présentés. On adoptera l'amélioration ou la modification proposée. On pourra également, si nécessaire, introduire un nouveau cycle pour apporter une évolution supplémentaire.

Le système qualité regroupe l'ensemble des ressources, procédures, processus et objectifs nécessaires au management de la qualité. Cependant, c'est la mise en œuvre du

PDCA qui va permettre d'instaurer la dynamique, en faisant tourner la roue de Deming, chacun étant invité à y apporter sa contribution (41).

## 2.2. La qualité dans l'industrie pharmaceutique

Nous sommes passés d'une économie de production à une économie de marché et être compétent ne suffit plus. L'industrie pharmaceutique ne fait pas exception, le client est donc passé au cœur du système qualité. Le concept de qualité a ainsi évolué au fil des années passant de la qualité traditionnelle où le principal mot d'ordre était de fabriquer un bon produit au management de la qualité qui a pour leitmotiv la satisfaction du client.

Tableau 6 : De la qualité traditionnelle au management de la qualité

	<b>Qualité traditionnelle</b>	<b>Management de la qualité</b>
Définition	Fabriquer un bon produit Proposer un bon service	Satisfaire le client
Enjeu	Notoriété	Compétitivité
Standard de performance	Niveau de qualité acceptable	Excellence
Origine	Bureau d'études	Ecoute du client
Méthode	Contrôle	Prévention
Responsabilité	Spécialiste qualitatif	Partagée par chacun, donc managériale
Moteur	Perfectionnisme	Remise en cause
Priorité	Ponctuelle	Permanente

Cette recherche accrue de la qualité a un coût pour les entreprises. Cependant, les coûts de non-qualité peuvent être astronomiques et sonner le glas pour certaines entreprises qui n'auraient pas assez investi pour l'obtention d'une meilleure qualité.

Les coûts de qualité sont la somme de deux montants :

- Les coûts de non-qualité dus aux frais encourus lorsque le produit ne satisfait pas aux exigences de qualité avant ou après avoir quitté l'entreprise.
- Les coûts d'obtention de la qualité dus aux dépenses engagées pour la détection d'anomalies et la prévention de celles-ci.

Mesurer les coûts qualité a pour objectif de chiffrer l'importance de la non-qualité dans une entreprise, de stimuler le personnel et d'assurer un suivi dans le temps de sa politique qualité (46).

De surcroît, l'industrie pharmaceutique doit se situer à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Tous médicaments doit satisfaire les exigences actuelles de (26) :

- Sécurité
- Efficacité
- Qualité

Plus que n'importe quelle autre industrie, les entreprises pharmaceutiques se doivent donc d'avoir une politique qualité et un système qualité des plus performants.

### 2.2.1. La documentation qualité

La documentation qualité va concerner tous les documents relatifs au système de management de la qualité d'un organisme. Le rôle de ces documents est triple :

- Définir : charte qualité, standards, spécifications...
- Organiser : manuel qualité, procédures générales, modes opératoires, instructions techniques...
- Prouver : enregistrements qualité, compte rendus, rapports...

La documentation qualité servira comme guide et référence pour tout employé de l'organisation, du technicien de maintenance au responsable qualité d'un service.

Le système documentaire est généralement hiérarchisé sous forme pyramidale comme le montre la figure 13.

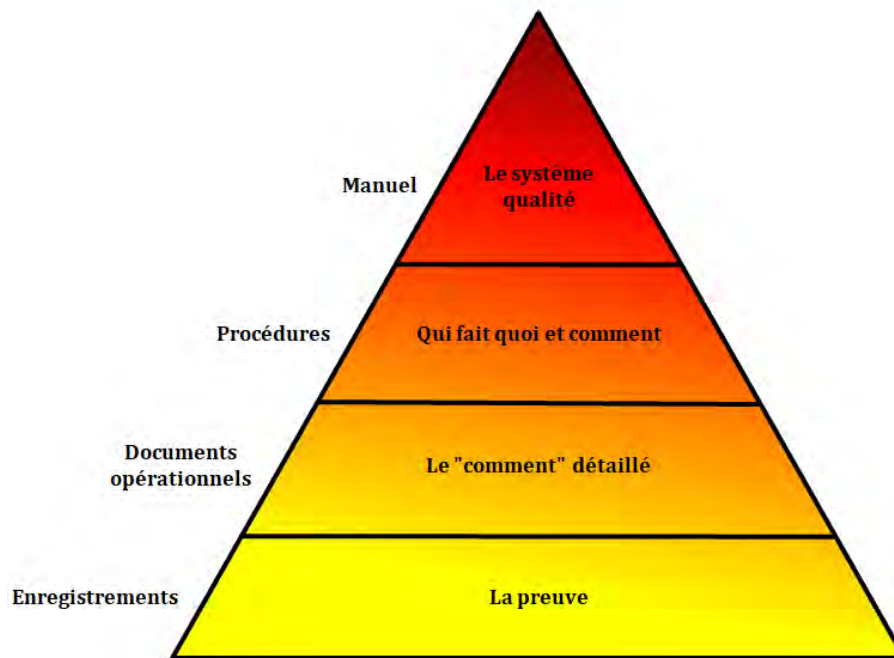


Figure 13 : Organisation de la documentation qualité

Le manuel qualité est souvent représenté au sommet de la pyramide car il décrit la totalité du système de management de la qualité d'un organisme. Il fait référence à l'ensemble des documents d'application existants qu'il recouvre. Ce manuel donne les grandes lignes en matière de qualité avec la politique qualité de l'entreprise.

La norme ISO 9001 exige l'engagement de la direction au développement et à la mise en œuvre du système de management de la qualité qui sera dans le manuel qualité. Cet engagement pourra prendre la forme d'une déclaration de la direction figurant en tête du manuel qualité ou sous la forme d'une charte qualité. Les objectifs qualité devront également y figurer sous la forme de plans de management à caractère stratégique (47).

Les procédures sont un ensemble de règles propres à une activité ou à un processus. Parmi les procédures on peut donc distinguer :

- Les procédures générales applicables à l'ensemble d'un organisme.
- Les procédures spécifiques aux différents secteurs d'un organisme.
- Les procédures spécifiques à différents produits, aux aspects environnementaux et de sécurité.
- Les procédures opérationnelles.

De manière générale, une procédure contient (46) :

- L'objet et le domaine d'application d'une activité.
- Ce qui doit être fait et qui doit le faire.
- Quand, où et comment cela doit être fait.

- Quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés.
- Comment cela doit être enregistré.

Les documents opérationnels quant à eux ont un contenu plus technique. Ces documents opérationnels comprennent les instructions de travail, modes opératoires, fiches techniques, *Standard Operating Process* (SOP)... Ils détaillent ce qui doit être effectué pour une tâche donnée, à un poste déterminé.

La diffusion des documents doit se faire au bon endroit et aux bonnes personnes. De plus, des modifications pourront être apportées à la documentation au fur et à mesure comme lors du changement d'une méthode d'analyse. Ainsi, de nouvelles versions d'un document remplaceront les anciennes. Il faudra de ce fait s'assurer que les destinataires ont bien lu les documents et pris en compte les modifications. Si une personne n'a pas pris connaissance de la dernière version d'un document, il ne pourra alors pas réaliser l'activité décrite dans celui-ci.

### 2.2.2. Les outils et méthode qualité

Dans le cadre du développement des concepts de management et de maîtrise de la qualité, de nombreux outils et méthodes ont vu le jour afin de contribuer à l'amélioration de la qualité. Les outils ont chacun leur spécificité et le choix de l'outil dépendra du besoin du service qualité (voir tableau 7).

Tableau 7 : Outils et méthodes qualité en fonction des démarches

Outils Démarche	Brainstorming	Vote pondéré	QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi)	Diagramme de Pareto	Matrice de décision	Diagramme d'Ishikawa
Sélectionner un problème						
Définir le problème						
Rechercher les causes possibles						
Vérifier les causes principales						
Rechercher les solutions						
Choisir une solution						
Mettre en œuvre le plan d'action						
Suivre l'action						

Outils de base : ■

Outils complémentaires : ■

**Brainstorming** : réunion avec une équipe pluridisciplinaire (qualité opérationnelle, opérateur de production, expert métier...) afin de trouver solutions et stratégies à un problème.

**Vote Pondéré** : le vote pondéré est un système de décision collective. Chaque participant dispose de plusieurs votes. Ce type de vote permet de faciliter la prise de décision entre plusieurs possibilités.

**QQOQCCP** : Outil permettant de contextualiser un problème ou une action de manière efficace et concise.

**Diagramme de Pareto** : outil graphique représentant le poids des différentes causes d'un phénomène afin de prioriser les actions à mener.



**Matrice de décision** : la matrice repose sur l'évaluation de chaque information, option ou décision en les rationalisant. Des points sont donnés pour chaque critère avec pour objectif de déterminer la meilleure option.

**Diagramme Ishikawa** : également appelé diagramme de causes et effets, cet outil de résolution de problème prend la forme d'un arbre avec plusieurs branches. On y retrouve l'effet (le problème) au sommet de l'arbre et les causes possibles (5M) au niveau des branches. Les 5M correspondent à des familles de causes et rassemblent les causes de type Main d'œuvre, Machine, Milieu, Matière et Méthode. Outil très efficace pour synthétiser et explorer des hypothèses.

Ainsi, un outil ne pourra résoudre à lui seul une problématique. Cependant, lorsque ces outils sont combinés alors leur puissance en sera démultipliée. En effet, la combinaison d'un brainstorming avec un QQQCCP pourra répondre à presque toutes les facettes d'un problème.

Plusieurs méthodes existent afin d'épauler le management de la qualité et pourront être implémentées dans le système qualité de l'organisme tel que le Lean ou le Six Sigma notamment.

Le Lean prend son origine dans l'industrie automobile japonaise. Le Lean management est un mode de management visant à supprimer tout ce qui n'apporte pas directement de la valeur ajoutée au produit du point de vue du client. Cette méthode, considérée parfois comme une philosophie, s'étend aujourd'hui à bien d'autres secteurs d'activité que l'automobile.

Ce système d'organisation du travail cherche à mettre à contribution l'ensemble des acteurs, en particulier ceux du terrain afin d'améliorer l'efficacité et la performance d'une unité de production voire de l'entreprise. L'un des fondements principaux du Lean management est le management visuel, c'est-à-dire aller à l'endroit où se passe l'action (41).

Le Lean management a pour objectif d'anéantir trois problèmes récurrents de l'organisation du travail :

- Tous les gaspillages : temps, matières consommées, surproduction, surqualité...
- Tous les excès et surcharges de travail
- Les variabilités et irrégularités

### 2.2.3. Organisation du système qualité d'un site de production de vaccins

Plus que dans toute autre production pharmaceutique traditionnelle, la production de vaccins demande une culture et un esprit qualité permanent avec une recherche de la perfection. En effet, la particularité des vaccins est qu'ils vont être administrés à des bébés, enfants, adultes et personnes âgées en bonne santé, ce qui accroît l'importance du respect des normes qualité.

Sur un site de production de vaccins, plusieurs départements permettent de s'assurer que les vaccins sont fabriqués, contrôlés, stockés et distribués selon les spécifications et la réglementation en vigueur :

- Département de contrôle qualité.
- Département d'assurance qualité composé de plusieurs divisions (qualité système, qualité produit, qualité fournisseur, qualité matière, qualification/validation, assurance stérilité).
- Département qualité opérationnelle.

L'objectif principal du département de contrôle qualité est de contrôler la qualité tout au long de la production des vaccins. Elle s'assure que les échantillons et produits respectent les spécifications qualités en vigueur dans l'entreprise.

Les différentes divisions de l'assurance qualité jouent un rôle de support sur un site de production. Ils permettront de s'assurer que les moyens nécessaires à la fabrication d'un vaccin de qualité soient réunis. La qualité matière par exemple veillera à ce que la matière première qui entre dans la fabrication des vaccins soit de bonne qualité. De même, la qualité produit s'assurera que les lots de vaccins satisfont les attentes qualités avant de les libérer sur le marché.

Le département de la qualité opérationnelle quant à lui est présent dans tous les secteurs des opérations industrielles (bâtiment de purification de souches, formulation, mirage, conditionnement...). Etant le département qualité le plus proche du terrain, les opérateurs qualité vont travailler en étroite collaboration avec la production pour s'assurer de la qualité des vaccins et qu'ils sont produits selon les BPF.

Les départements qualité ont des tableaux de bord avec différents indicateurs leur permettant de piloter la qualité et de la mesurer. La mesure augmente la visibilité et favorise la vigilance. Ainsi, par le biais des indicateurs, les départements pourront mesurer par exemple l'atteinte d'un objectif, l'avancement d'une action ou encore les variations d'un phénomène. L'avantage de ces indicateurs est qu'ils vont favoriser notamment la réactivité, l'aide à la décision, la motivation et la prévention.

Pour une amélioration du système qualité, des audits internes sont régulièrement organisés. Ils ont pour finalités et objectifs de :

- Evaluer le degré d'application globale par un collectif pour en déduire les domaines d'amélioration du système.
- Evaluer le degré de pertinence globale du système.
- Identifier les risques du système.
- Identifier les origines d'un dysfonctionnement du système.

L'audit interne nécessite un engagement des différents acteurs impliqués dans la démarche, de la hiérarchie aux audités en passant par les auditeurs pour répondre à ces objectifs. L'engagement des différents acteurs, les finalités et les objectifs agissent comme un cadre qui rend la démarche d'audit qualité interne efficace et qui la place au cœur de l'amélioration continue et collective du système de management de la qualité (48).

### **3. La sérialisation**

Dans les pays en développement, un médicament sur dix est de qualité inférieure ou falsifié et ces derniers sont par nature très difficiles à détecter (49). Un produit est contrefait lorsqu'il y a une fausse représentation d'identité ou de provenance. Cela peut correspondre à un produit avec des doses incorrectes de ses ingrédients, un produit sans principe actif, différent en principe actif ou encore un faux conditionnement (50).

Protéger les patients contre ces produits est donc devenu une nécessité et une obligation. Ainsi, depuis le 9 février 2019, chaque boîte de médicament de prescription médicale obligatoire comprise dans le champ d'application de la directive européenne doit avoir un code Datamatrix (51).

Apposé sur les étuis par les entreprises pharmaceutiques, le marquage Datamatrix est chargé dans une base de données. Le Datamatrix est une véritable carte d'identité du produit et intègre quatre éléments principaux :

- Code Identifiant de Présentation (CIP)
- Numéro de lot
- Date d'expiration
- Numéro de série de 20 caractères maximum

La boîte sera alors scannée par les officines et les hôpitaux avant la dispensation aux patients et comparée à la base de données afin de vérifier son authenticité, c'est ce qu'on appelle la sérialisation.

Ce système de sérialisation est souvent couplé à un système de « Track and Trace ». Ce système, se manifestant par un code à barre dans la majorité du temps, permet de suivre un produit sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement. Ainsi, il devient possible de vérifier l'historique d'un étui par exemple ainsi que sa localisation. Ces informations peuvent être rétrospectives ou prospectives (52).

Avec la mise en place de systèmes tels que la sérialisation et le « Track and Trace », la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques en sont fortement renforcées. Tout cela a été possible par une amélioration des technologies de production d'un côté mais surtout par une volonté de tous les parties (industries pharmaceutiques, officines, gouvernements) d'assurer qualité et sécurité des produits pharmaceutiques auprès des patients.

# Partie 3 : Gestion des déviations

Une anomalie, un évènement, un écart, une déviation, une non-conformité. Tous ces mots signifient une seule et même chose : un problème est apparu et nécessite d'être traité et corrigé. Une déviation est un évènement inattendu non cohérent vis-à-vis des exigences réglementaires externes et/ou internes à l'entreprise. Lorsqu'une déviation est détectée, une enquête doit être réalisée dans le but de trouver la cause à l'origine de l'écart par rapport aux exigences.

Afin de mieux comprendre le développement théorique de cette gestion des déviations, un cas pratique d'écart dans le conditionnement de vaccin sera étudié en parallèle.

## **1. Système de résolution des déviations**

La confection d'un vaccin est un processus complexe où différentes étapes sont nécessaires pour sa mise sur le marché. Au cours de ces étapes, des vérifications sont présentes dans la production, permettant de s'assurer que des données ou des pratiques sont conformes à l'attendu. Ces verrous existent afin de détecter toutes déviations qui pourraient potentiellement impacter la qualité du produit et du lot de production.

Un évènement inattendu ne constitue pas forcément une déviation. Certains évènements ne sont pas des déviations et d'autres peuvent être gérés en annotation.

Une annotation est un terme employé pour décrire la traçabilité d'un ajout de précision afin d'éviter l'ouverture d'une enquête. Cette décision de triage (annotation/déviation) revient à la qualité opérationnelle en collaboration avec la partie production.

Un oubli sur le dossier de lot de dater la réalisation d'une étape par l'opérateur est un exemple d'évènement pouvant être géré par une annotation, à condition de pouvoir identifier l'auteur de l'opération. La correction peut directement être réalisée par l'opérateur sur le dossier de lot dans un délai maximal de 48 heures à compter de l'évènement.

Par la suite, des actions seront mises en place afin d'éviter la récurrence de la déviation à l'issue du traitement de celle-ci. Cela constitue une des missions du secteur de l'assurance qualité pharmaceutique.

## 1.1. Déclaration

Le témoin ayant constaté un évènement informe immédiatement son encadrement et/ou le service qualité.

Lorsqu'une déviation est identifiée, des actions immédiates peuvent être mises en place. Contrairement aux actions correctives déployées dans les Actions Corrective Action Préventive (CAPA), les actions immédiates permettent de soigner un symptôme afin d'éviter l'aggravation d'un problème.

Par la suite, la déclaration de la déviation dans le système informatisé est nécessaire afin d'ouvrir une enquête. Elle doit être saisie dans le système informatisé le jour où l'évènement est détecté ou le jour travaillé suivant. Cette étape est réalisée par le témoin lui-même (s'il est formé à l'outil) ou par un déclarant en collaboration avec le témoin.

Lors de cette étape, le déclarant décrit la situation normale du processus de telle sorte que toute personne en dehors du domaine d'expertise puisse comprendre le procédé. Il décrit également le problème, c'est-à-dire l'écart constaté. La collecte des données doit être menée de manière structurée afin de fournir toutes les informations disponibles dans le but de bien cadrer le contexte de la déviation. La méthode privilégiée pour cela est le QQQCCP qui se présente sous forme de question-réponses (53).

**Quoi ?** : Quel est le symptôme, le problème observé ?

**Quand ?** : Quand le problème survient-il, après un évènement spécifique ?

**Où ?** : Où le problème apparaît-il spécifiquement (Local, machine, dossier de lot...) ?

**Qui ?** : Qui a détecté le problème, qui est directement impliqué ?

**Comment ?** : Comment pouvons-nous passer de « conforme » à « non-conforme » ?

**Combien ?** : À quelle fréquence le symptôme survient-il, quelle quantité de produit est impactée ?

**Pourquoi ?** : Pourquoi est-ce un problème ? Pourquoi est-ce une non-conformité ?

### Constat et déclaration du cas pratique

- **Contexte**

Le Vide De Ligne (VDL) est une étape essentielle dans l'élimination du risque de mélange entre deux lots. Cette opération est la dernière étape de la production du lot, et permet l'élimination de tous les éléments spécifiques à l'Ordre de Fabrication (OF) en cours sur l'ensemble de la ligne d'étiquetage et de conditionnement.

Une Vérification de Vide de Ligne (VVDL) est réalisée au démarrage de la production du lot suivant afin de garantir que la ligne de conditionnement est vide au démarrage d'un lot.

- **Problème**

Le 3 mars 2020, lors du conditionnement d'un lot, a été découvert par une opératrice un élément étranger au lot en cours dans une boîte à rejets. Cet élément est un flip-off bleu, or les flacons du lot en cours ont des flip-off verts.

Un flip-off est un capuchon se trouvant à l'extrémité des flacons sur le bouchon. En plus de permettre une meilleure imperméabilité, permet également de distinguer les produits car chaque produit a un flip-off d'une couleur différente (voir figure 14).

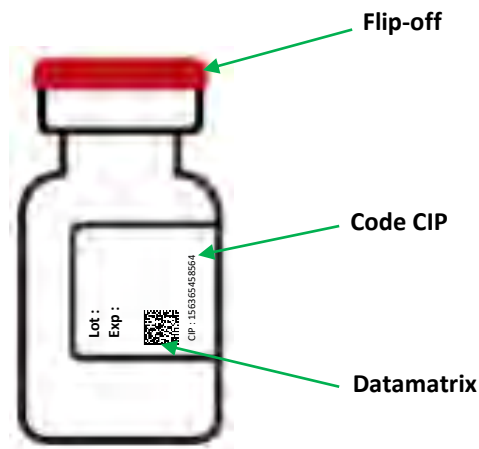


Figure 14 : Schéma d'un flacon et de ses éléments

La description du problème est faite par le QQQCCP :

**Quoi ?** Découverte d'un flip-off bleu en fin de conditionnement du lot B (flacons avec flip-off verts).

**Qui détecte ?** Une opératrice du conditionnement a découvert l'élément.

**Où ?** Dans la boîte à rejets de la zone D de la ligne X dans la catégorie « flacons tombés au sol ».

**Quand ?** Le 03/03/2020 à 22h20.

**Comment le phénomène est-il apparu ?** La couleur bleue du flip-off indique qu'il appartient à un lot de vaccin contre la rage. Le lot précédent A est un lot « rage ». L'élément appartient donc fort probablement au lot A conditionné précédemment sur la ligne.

Combien ? 1 flip-off bleu.

**Pourquoi ?** Le flip-off bleu a été retrouvé seul, sans flacon associé. Il s'agit d'un problème car le processus de VDL/VVDL n'a pas permis de détecter l'élément. De plus, l'élément appartient à un lot différent. Il y a donc un risque de retrouver le flacon associé dans les produits fini conditionnés du lot B.

- **Actions immédiates**

Dans certaines déviations, des actions peuvent être mises en place directement après la détection de l'écart afin de limiter le problème.

Dans la présente déviation, plusieurs actions ont été mise en place :

- Arrêt de la production lors de la découverte de l'élément à 22h20 et vérification de la couleur des flip-off de tous les flacons encore présents sur la ligne de conditionnement (1500 flacons) : tous sont conformes (flip-off vert).
- Vérification de tous les rejets flacons du lot et réconciliation des « flip-off sans flacon » et « flacons sans flip-off » : réconciliation conforme.
- Scan des codes des flacons retrouvés sans flip-off : tous conformes et appartiennent au lot B.
- Mise en rejet du flip-off bleu et décision de reprendre la production à 23h08.

## 1.2. Classification

Suivant la détection de l'évènement, l'enquêteur à un délai de 7 jours calendaires pour classifier la déviation.

Lors de la classification, l'enquêteur doit :

- Confirmer l'exhaustivité de la collecte des données et en particulier le flagage des lots. Ce flagage consiste à identifier les lots concernés par la déviation (lot ayant permis la détection de l'évènement et/ou lot potentiellement impacté). Ces lots ne seront libérables qu'à la clôture de l'évènement.
- Evaluer le niveau de criticité de l'anomalie en fonction de la table de classification (voir tableau 8). La classification d'une déviation est réalisée sur la base du plus sévère de deux critères : critère produit (impact sécurité, qualité, efficacité, identité, pureté) et critère système (défaillance des systèmes concernés).



Tableau 8 : Détermination du critère produit et du critère système

Critère système		
Pas de défaillance système qualité Ou Défaillance potentielle sur un système qualité	Défaillance avérée d'un système qualité Ou Potentielle de plusieurs systèmes qualité	Défaillance avérée de plusieurs systèmes qualité Ou Absence d'un système qualité et/ou Acte de malveillance
Mineur	Majeur	Critique
Critère produit		
Pas d'impact potentiel ou avéré sur des lots	Impact potentiel ou avéré pour des lots toujours à la main du laboratoire  Impact potentiel pour des lots plus à la main du laboratoire	Impact avéré pour des lots plus à la main du laboratoire et/ou Mix-up produit avec risque patient et/ou Evènement concernant un paramètre critique de l'étape d'inactivation/détoxification
Mineur	Majeur	Critique

Une déviation avec un critère système mineur et un critère produit majeur sera classifiée en majeur. Ainsi, l'enquêteur et le service qualité sauront la gravité de la déviation pour la qualité du produit et/ou du procédé.

### Classification du cas pratique

- **Critère produit**

Risque de retrouver un flacon étranger dans les PFC du lot B.

Qualité du lot B potentiellement impacté en termes de qualité mais toujours à la main du laboratoire. Critère produit majeur

- **Critère système**

L'élément n'a pas été détecté par les vides de ligne. Il y a donc une défaillance potentielle du système de VDL/VVDL de la ligne X. Critère système mineur

En recroisant les deux critères, la classification de l'anomalie est donc majeure.

- **Flagage**

De plus, le lot B est directement concerné par la déviation. En effet, c'est un lot qui a permis de détecter l'anomalie et sa qualité est potentiellement impacté par cette non-conformité. Le lot B est donc flagué.

Le déclarant et le responsable de la qualité opérationnelle valident ensemble le recueil des faits et la classification de la déviation. Une investigation est ensuite faite afin de chercher la cause racine du problème.

### 1.3. Investigation

#### 1.3.1. Enquête cause

La cause racine est l'origine d'un problème dont la résolution permettra d'éradiquer l'écart et sa récurrence.

La stratégie d'enquête (méthodologie, personnes à impliquer en plus du témoin...) doit être définie en collaboration avec les équipes sur le terrain (la production) et la qualité opérationnelle.

L'enquête doit être menée de façon approfondie basée sur une approche scientifique et être documentée de manière complète et vérifiable. L'enquête doit permettre de répondre à la question : pourquoi la déviation s'est-elle produite ?

Afin d'aider l'enquêteur dans son investigation, plusieurs outils qualité sont à sa disposition. Certains conviendront pour une investigation simple tandis que d'autres seront plus adéquats pour des investigations plus complexes (voir tableau 9). Le choix de l'utilisation de ces outils revient à l'enquêteur en fonction de la complexité de l'investigation.

Tableau 9 : Outils d'investigation selon complexité de l'investigation

Outil d'investigation	Complexité de l'investigation
QOOQCCP	Investigation simple
Gemba Walk	
Chronologie des évènements / ligne du temps	
Analyse de tendance	
Interview / Questionnement	
Ishikawa (5M)	Complémentaire pour investigation modérée
X pourquoi	
Arbre des causes (5M + X pourquoi)	Complémentaire pour investigation complexe
What if (Matrice est / n'est pas)	
Représentation graphique (analyse / corrélation)	

Parmi les méthodes d'investigation, il existe notamment :

- Le « Gemba Walk »

Terme qui signifie « là où se trouve la réalité ». Replacer dans le contexte d'une entreprise pharmaceutique productrice de vaccin, le terme de Gemba Walk est relatif aux zones de production.

Lors d'une investigation, le Gemba Walk est utilisé par l'enquêteur lorsqu'il a besoin d'aller sur le terrain auprès des équipes de la production. Il pourra de cette façon avoir un œil expert sur une problématique et éventuellement des idées d'amélioration.

- Le 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi est une méthode simple qui a pour but de trouver la cause racine d'un problème. En se posant la question cinq fois « Pourquoi ? », on va passer de problèmes qui sont en réalité des symptômes aux causes racines. En réalité, il nécessitera plus ou moins de cinq pourquoi pour arriver à la cause racine.

Exemple d'un 5 pourquoi : non-conformité avec une tarte aux pommes ratée (voir tableau 10).

Tableau 10 : Exemple d'un 5 Pourquoi

	<b>Causes</b>	<b>Problèmes</b>
Pourquoi	La tarte aux pommes est ratée.	Pourquoi est-elle ratée ?
Pourquoi	La tarte est brûlée.	Pourquoi a-t-elle brûlée ?
Pourquoi	La tarte est restée trop longtemps dans le four.	Pourquoi est-elle restée trop longtemps dans le four ?
Pourquoi	Le four n'a pas sonné à la fin de la minuterie.	Pourquoi le four n'a pas sonné ?
Pourquoi	Aucune alarme n'est prévue par le constructeur du four.	

Nous pouvons donc, à partir d'un constat simple, remonter à la cause principale et proposer des solutions adaptées : changer de four ou plus simplement prévoir un minuteur auxiliaire pourvu d'une alarme.

- Le What If

Le what if également appelé matrice est/n'est pas, peut apporter au cours d'une enquête un très bon complément pour une investigation complexe. Il permet de réaliser la comparaison d'une situation avec et sans le problème en se focalisant sur tout ce qui peut influencer sur la situation.

Cet outil est très efficace pour clarifier le périmètre d'une déviation lorsqu'il y a de nombreux paramètres en jeu et pour identifier les causes possibles d'un problème.

Soude 0.1M	Présent	Présent
Merthiolate 0.1 %	Présent	Présent
Rotation m/s	25 m/s	25 m/s
Température °C	65°C	95°C
N° Equipe	1	1
	<b>Avec Problème</b>	<b>Sans Problème</b>

Figure 15 : Exemple de What If lors d'une enquête cause

A l'issue de l'enquête, une cause est retenue. Afin de balayer tout le périmètre de la production de médicaments, les 5M sont utilisés pour définir le type de la cause retenue (voir figure 16).

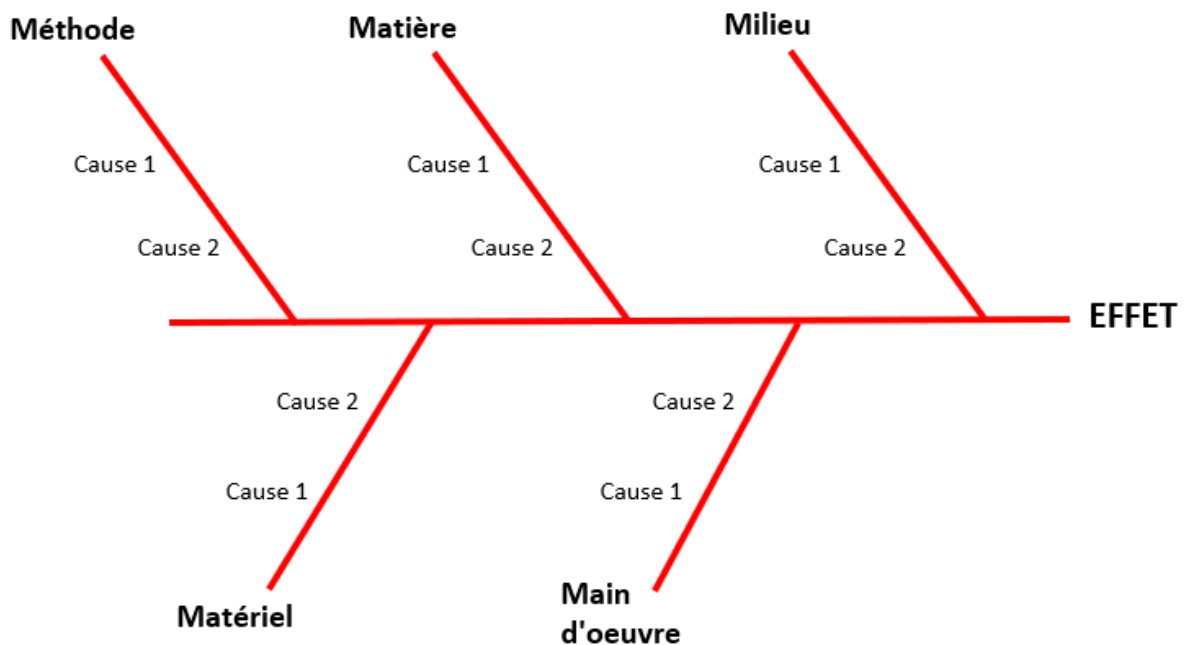


Figure 16 : Méthode des 5M

## Enquête cause du cas pratique

- Informations préalables à l'enquête :

Le flip-off bleu a été découvert dans la boîte à rejets de la ligne X (voir figure 17) : hors chemin critique et non susceptible d'y revenir sans intervention humaine car les boîtes à rejets des lignes de conditionnement sont fermées par des liens.

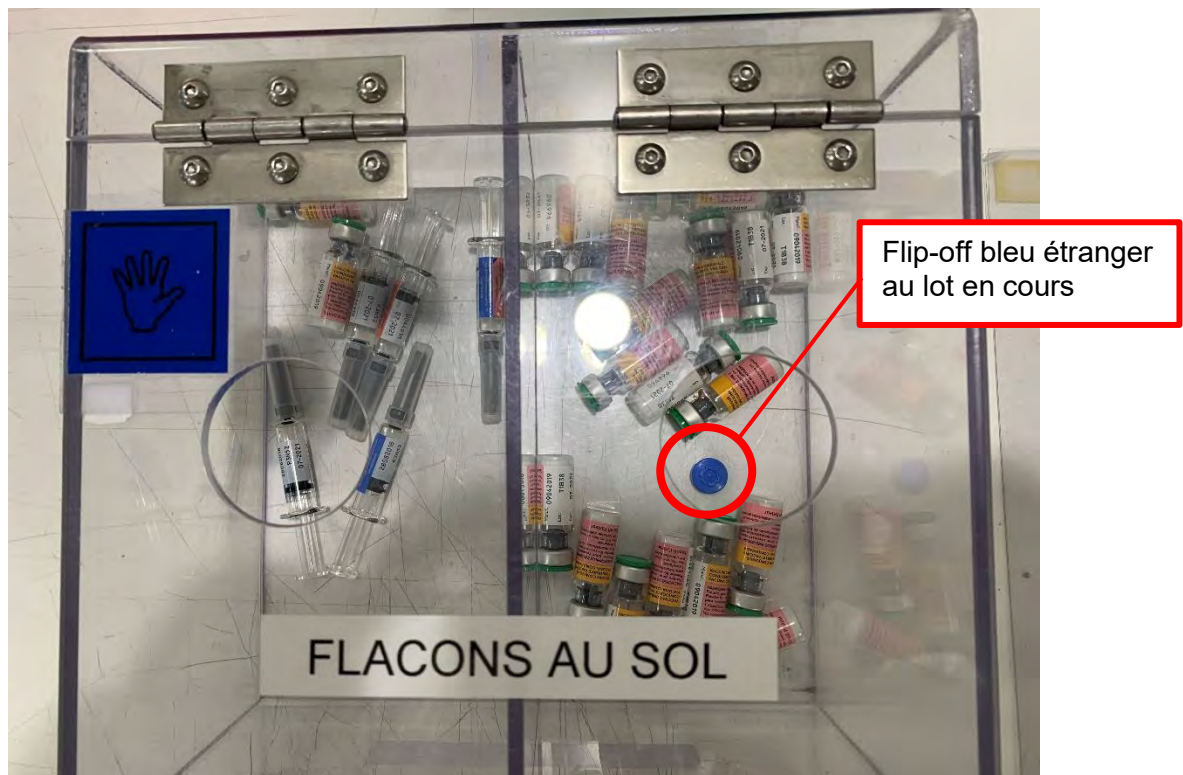


Figure 17 : Photo de l'élément étranger au lot en cours dans le bac à rejets

De plus, un entretien du déclarant de la déviation avec l'équipe de nuit a été faite afin de recueillir le maximum de données pour la suite de l'enquête. Lors de cette entrevue, le témoin indique avoir découvert un flip-off bleu dans la boîte à rejet de la ligne X. Par ailleurs, l'équipe de nuit affirme n'avoir mis aucun flip-off bleu en rejet au cours du poste et que la boîte à rejet n'avait pas été vidée lors de la prise de poste de l'équipe de nuit.

- Investigation

La question centrale de l'investigation est de savoir dans quelle mesure un flip-off étranger au lot en cours et sans flacon associé a été mis dans la boîte à rejets sans alerter l'encadrement.

Mais avant d'y répondre, il est nécessaire de déterminer pourquoi le flip-off n'a pas été détecté lors du VDL du lot précédent (lot A) et du VVDL du lot en cours (lot B).

La méthode utilisée pour trouver la cause racine de ce problème est une combinaison d'interviews et de l'outil d'investigation « X Pourquoi ».

Préalablement à cela, et afin de bien se représenter la chronologie des évènements, la frise chronologique est un très bon outil dans le but d'avoir une vue d'ensemble de la situation :

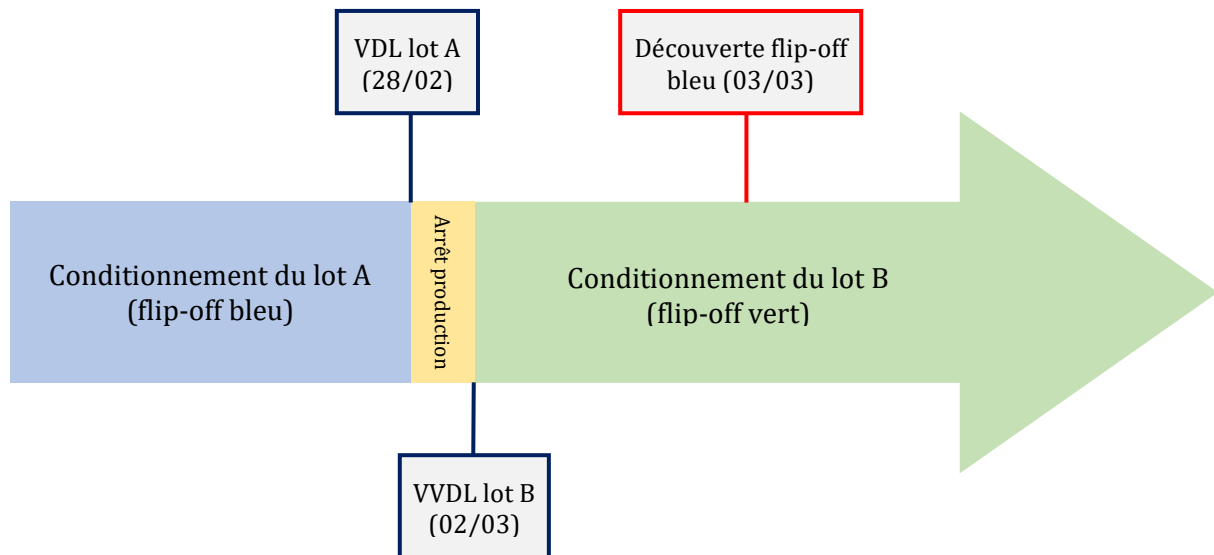
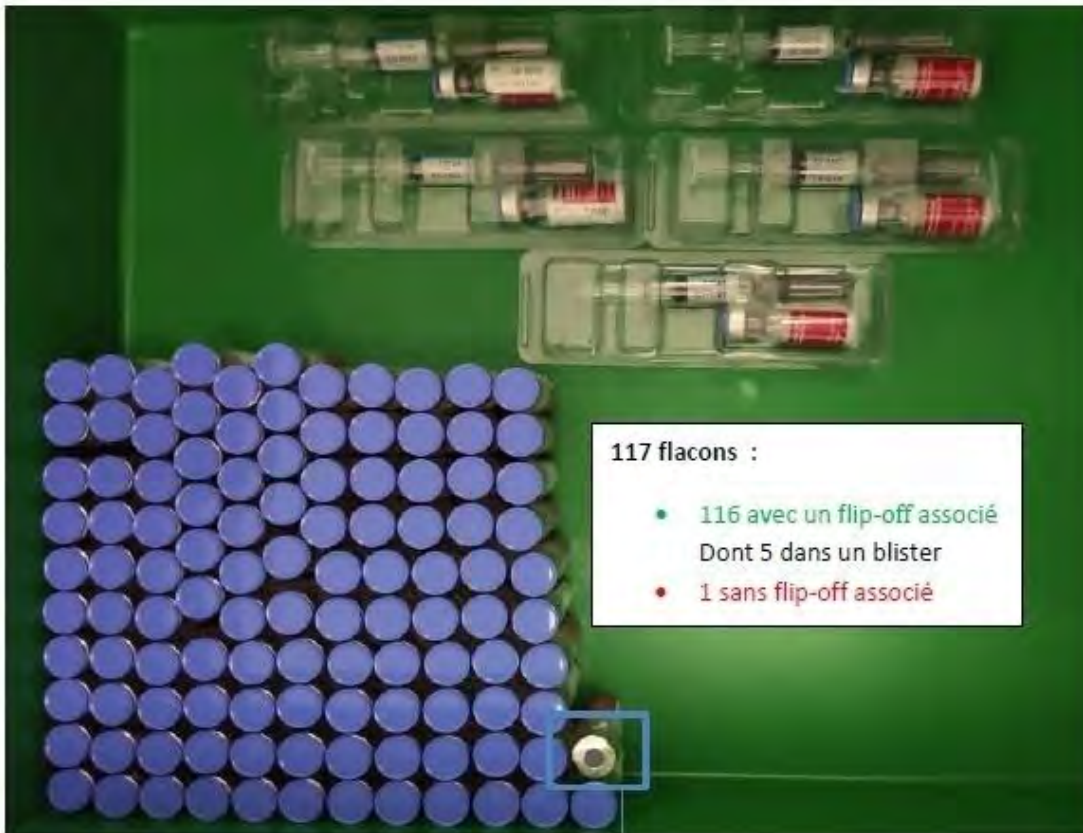


Figure 18 : Chronologie des événements et des vides de ligne

L'enquêteur a réalisé les interviews d'opérateurs de l'équipe 1 et 2 présents lors du conditionnement du lot B. Aucune personne présente lors de l'interview ne se souvient avoir trouvé un flip-off bleu lors du conditionnement du lot B et de l'avoir mis dans la boîte à rejets.

Cependant, une opératrice de l'équipe 2 se souvient qu'au cours du lot A, lot précédent Rage avec flip-off bleu, lors d'un bourrage de la machine, un flacon sans flip-off bleu a été trouvé et mis en rejet.

Un tri du septobox des rejets flacons du lot A est alors effectué. A l'issue du tri, un seul flacon sans flip-off bleu présentant des impacts sur la capsule de sertissage est retrouvé (voir figure 19).



Le flacon présente **plusieurs impacts sur la capsule de sertissage** et **des déchirures sur l'étiquette**

Identification du lot PRE, preuve de son appartenance au lot A

Figure 19 : Résultat du tri du septobox des rejets flacons du lot A



Pourquoi le flip-off n'a pas été détecté lors du VDL du lot A et du VVDL du lot B ?

Cause potentielle

Par suite d'une contrainte mécanique, le flip-off a dû se dissocier de son flacon au cours du conditionnement du lot A.

Le flip-off s'est ensuite retrouvé au sol dans une zone non visible. De ce fait, il n'a pas été détecté lors du VDL du lot A et du VVDL du lot B.

Faits/Preuves

Fait n°1 : Interviews

Les personnes présentes sur la ligne du conditionnement du lot A et du lot B ont été interrogées.

Dans le cadre de ces interviews, une opératrice présente lors du conditionnement du lot A indique que lors d'un bourrage au niveau d'un équipement, elle a trouvé un flacon sans flip-off bleu. Celui-ci a été mis directement en rejet sans alerter la hiérarchie.

Fait n°2 : Tri septobox du lot A

Un tri des rejets flacons générés lors du conditionnement du lot A a été réalisé. A l'issue de ce tri, un seul PRE flacon sans flip-off a été retrouvé. Le PRE est endommagé sur la capsule de sertissage ainsi que l'étiquette témoignant d'une contrainte exercée à ce niveau. Les mentions repiquées sont néanmoins visibles : numéro de lot du PRE est le A, ce qui atteste bien de sa provenance : lot PFC du lot A.

Les autres rejets flacons étaient tous associés à un flip-off bleu. De plus, le nombre de flacons retrouvés dans le septobox correspond au nombre de rejets tracé dans la fiche de bilans rejets flacons du dossier de lot A.

**Ces éléments viennent corroborer les propos de l'opératrice.**

**Cause retenue : Matériel – conception de l'équipement**

**Action corrective :** Pas d'action nécessaire pour traiter cette cause car le bourrage est un phénomène courant sur le tapis de convoyage des flacons et la conduite à tenir est procédurée dans les instructions du bâtiment conditionnement

Figure 20 : Enquête cause de la non-détection du flip-off lors des VDL/VVDL 68

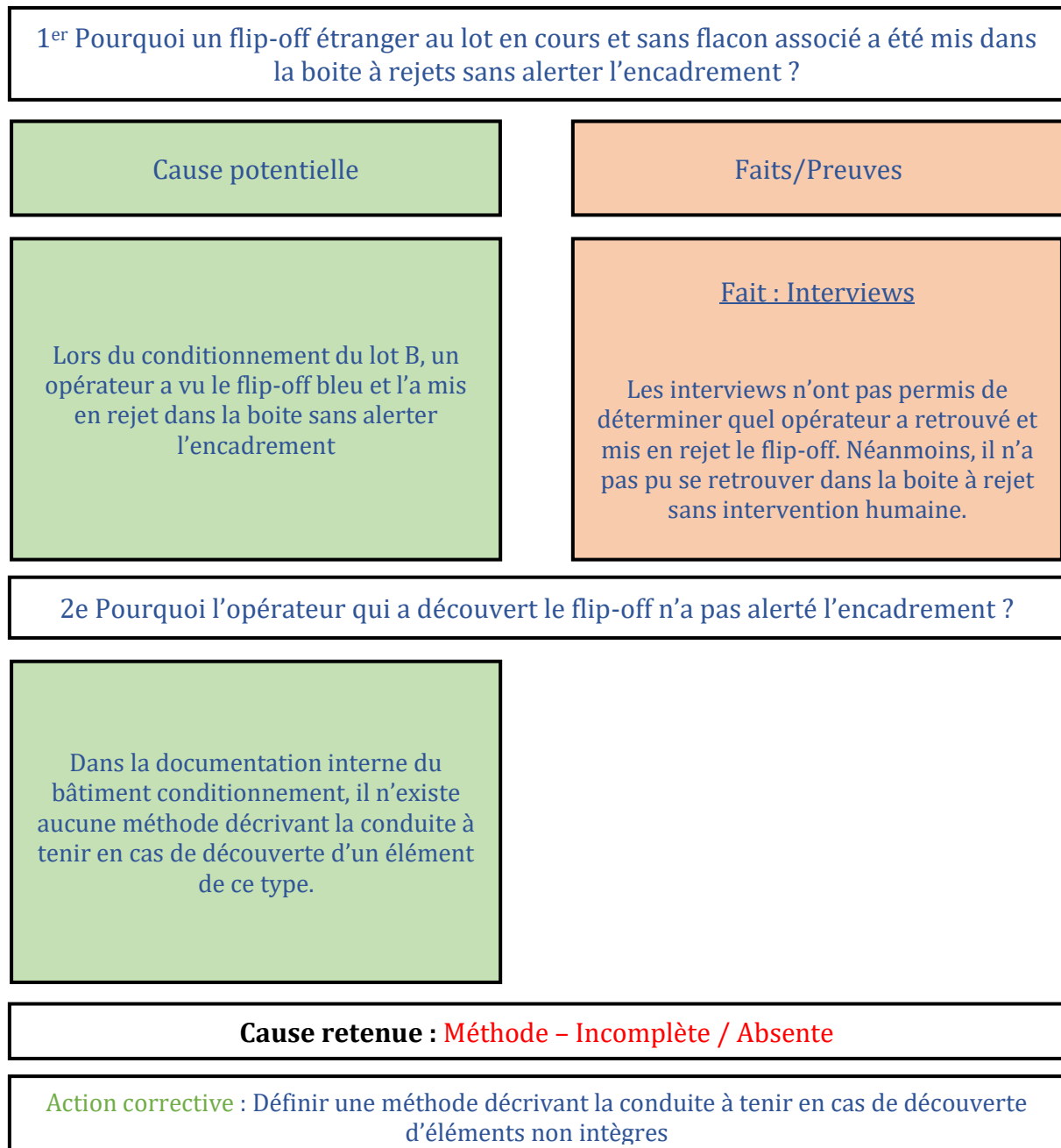


Figure 21 : Enquête cause de la présence d'un élément étranger au lot en cours dans une boîte à rejet

L'enquêteur a, durant son investigation, cherché à répondre à deux problématiques : pourquoi l'élément n'a pas été découvert lors des processus de VDL/VVDL et pourquoi l'élément a été placé dans une boîte à rejets sans alerter l'encadrement.

Ainsi, à la suite des interviews et au tri dans le cadre de l'enquête, la cause retenue pour la non-détection du flip-off est une cause matériel - conception de l'équipement (voir figure 20).

Enfin, concernant la problématique du flip-off placé dans la boîte à rejets sans alerte de l'encadrement, un second « X pourquoi » a été réalisé (voir figure 21).

La cause première est une cause main d'œuvre car l'opérateur a placé l'élément dans la boîte à rejets sans communication de cet épisode à ses collaborateurs et supérieurs. Contrairement à la cause racine, la cause première traduit un symptôme dont sa résolution fera disparaître le problème que de manière temporaire et n'empêchera pas sa réapparition.

Cependant, grâce à la méthode des « X pourquoi », l'enquêteur s'est aperçu que la procédure est incomplète et que celle-ci ne précise pas la conduite à tenir en cas de découverte d'un élément tel qu'un flip-off. La cause retenue est donc une cause méthode – documentation incomplète/absente.

A l'issue de l'enquête, la cause racine Méthode – Incomplète/Absente est retenue avec une documentation du bâtiment conditionnement ne précisant pas la conduite à tenir en cas de découverte d'un élément étranger au lot en cours.

La cause matériel – Conception de l'équipement est un facteur aggravant car par suite d'une contrainte mécanique le flip-off s'est retrouvé au sol dans une zone non visible et donc non détectable par le VDL/VVDL.

### 1.3.2. Evaluation d'impact qualité

L'évaluation d'impact qualité est obligatoire si des lots ont été flagués lors de la classification de la déviation et/ou si un système est potentiellement défaillant.

L'évaluation d'impact pourra porter sur :

- Le produit (conformité des tests de contrôles des lots impactés, données de stabilité, analyses de tendance du produit...).
- Le système défaillant en décrivant la défaillance de celui-ci et les moyens mis en place afin de le remettre sous maîtrise.
- Autres systèmes en lien direct ou indirect avec l'évènement (impacts sur les matières, équipements, processus qualité, stabilité du produit...).

A l'issue de l'évaluation d'impact sur la qualité du produit, le sort du lot (destruction ou non) doit être décidé.

## Evaluation d'impact qualité du cas pratique

L'objectif principal est d'évaluer le risque que le flacon associé au flip-off retrouvé ait été conditionné dans les produits finis du lot B. Le but second de l'évaluation est de savoir si le processus de VDL/VVDL de la ligne X est maîtrisé ou défaillant.

- **Impact qualité sur le lot B**

Au cours de l'enquête, différents éléments ont été recueillis :

- Découverte d'un flacon sans flip-off bleu lors du conditionnement du lot A. Flacon mis en rejet sans alerter la hiérarchie (information recueillie lors d'une interview).
- Un seul PRE flacon sans flip-off retrouvé lors du tri des rejets du lot A. Flacon endommagé avec étiquette affilié au lot A.
- Réconciliation conforme entre le nombre de flacons retrouvés physiquement dans le septobox et le nombre de rejets tracé dans la fiche des bilans rejets flacons du dossier de lot A.

Ces éléments permettent d'affirmer que le flacon retrouvé sans flip-off à l'issue du tri était associé au flip-off détecté dans la boîte à rejet. Il n'y a donc aucun risque de retrouver un flacon sans flip-off issu du lot A dans les produits finis du lot B.

L'impact qualité sur le lot B est levé.

- **Impact qualité sur le processus de VDL/VVDL de la ligne X**

La détectabilité d'un tel événement est modérée car :

- Les boîtes à rejets sont transparentes permettant d'avoir une visibilité sur les éléments mis en rejets.
- La totalité des rejets sont manipulés par les opérateurs car les boîtes à rejets sont vidées dans les compteurs à rejets. Un flip-off de couleur différent peut-être détecté. Dans la présente déviation, le flip-off a été détecté lors de l'évacuation des éléments de la ligne.

Enfin, une CAPA sera créée afin de corriger la cause racine à l'origine de la déviation.

Par l'ensemble de ces éléments, la probabilité d'apparition d'un événement de ce type avec une cause racine identique est donc faible.

Au vu de ces arguments et par les actions mises en place, le processus de VDL/VVDL de la ligne X est sous maîtrise.

### 1.3.3. Analyse de récurrence de cause

Lorsque l'enquête cause est terminée et que la cause racine a été identifiée, l'analyse de la récurrence de cause doit être réalisée et documentée.

Cette analyse permet à l'enquêteur de voir combien de fois s'est produite la même déviation avec la même cause pour une période donnée. La période de l'analyse doit être adaptée à la fréquence de réalisation du contrôle, de la tâche et de l'activité de fabrication (voir tableau 11).

L'analyse de récurrence de cause a pour objectif de définir si une action corrective doit être implantée à la déviation.

Cette analyse rétrospective est réalisée au moyen de 3 étapes :

- **Etape 1 : Déterminer la période d'analyse**

La période d'analyse de récurrence dépend de la criticité de la déviation que l'enquêteur a préalablement déterminée lors de la classification et de la fréquence de l'activité.

Tableau 11 : Détermination de la période d'analyse

Criticité de la déviation / Fréquence de l'activité	MINEURE / MAJEURE	CRITIQUE
Quotidienne	3 mois	6 mois
Hebdomadaire	6 mois	1 an
Mensuelle	1 an	2 ans
Annuelle	3 ans	5 ans
Peu fréquent (> annuelle)	Les 3 dernières fois où l'activité a eu lieu	Les 5 dernières fois où l'activité a eu lieu

- **Etape 2 : Déterminer le nombre de déviations ayant la même cause sur la période**





Pour cette étape, on utilisera un moteur de recherche d'un logiciel informatique. Il permet de répertorier toutes les déviations en cours ou clôturées de tous les secteurs. La période

d'analyse, la cause racine et des mots-clés sont appliqués au moteur de recherche du logiciel afin de déterminer le nombre de déviations.

- **Etape 3 : Identifier les récurrences de cause**

Cette dernière étape consiste à dire si, en fonction de la classification de la déviation et du nombre d'occurrence de la déviation avec la même cause, l'évènement est bien récurrent ou non.

Tableau 12 : Détermination de la récurrence de cause

Déviation avec récurrence de cause		Sur la période analysée			
		 Jamais arrivé 1ere occurrence sur la période	 Rare 2nd occurrence sur la période	 Fréquent 3-4 occurrences sur la période	 Presque certain >5 occurrences sur la période
Classification de la déviation	Critique	Déviation non récurrente	Déviation récurrente	Déviation récurrente	Déviation récurrente
	Majeure		Déviation non récurrente	Déviation non récurrente	
	Mineure			Déviation non récurrente	

Le résultat de l'analyse de récurrence de cause (Déviation récurrente ou non) servira pour l'établissement ou non d'une CAPA.

#### 1.4. Action Corrective, Action Préventive

En s'appuyant notamment sur les conclusions de l'enquête et le résultat de l'analyse de récurrence de cause, l'enquêteur identifie les actions adéquates permettant d'éliminer la cause et prévenir la réapparition d'un évènement similaire.

CAPA est un acronyme anglais pour *Corrective Action Preventive Action*. Ce terme est utilisé pour désigner une action visant à éliminer une cause de non-conformité. Cependant, une CAPA n'est pas une action pour étendre l'investigation et/ou l'évaluation d'impact. Une CAPA peut être :

- Une action corrective : action visant à éliminer la cause racine d'une non-conformité. Elle est utilisée pour empêcher la réapparition de la non-conformité.

- Une action préventive : action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable. Elle est utilisée pour empêcher l'occurrence d'une non-conformité.
- Une action proactive : action mise en œuvre provenant d'un processus d'amélioration continue pour améliorer la qualité ou l'efficacité du système ne provenant pas d'un écart spécifique.

Une CAPA est attendue pour toute cause racine identifiée d'un évènement hors anomalie mineure sans récurrence de cause (54).

Tableau 13 : Détermination du besoin de CAPA

La déviation est-elle récurrente ?		Classification de la déviation		
		Mineure	Majeure	Critique
OUI		CAPA requise	CAPA requise	
NON		CAPA facultative		

L'identification de la CAPA est faite par une équipe pluridisciplinaire (coordinateur qualité, qualité opérationnelle et experts identifiés dans le domaine) qui définira le planning de déploiement et les livrables attendus.

La détermination du délai de traitement d'une CAPA est réalisée en deux temps :

- **Détermination du niveau de faisabilité de la CAPA**

Ce niveau de faisabilité est déterminé par une matrice qui croise le niveau de complexité de la CAPA avec la disponibilité des moyens pour sa réalisation. La mise en place d'une nouvelle technologie ou nécessitant un important niveau d'expertise est un niveau de complexité élevé pour une CAPA.

La disponibilité des moyens prend en compte l'investissement de temps exigible ainsi que la nécessité d'une expertise externe ou interne à l'entreprise.

- **Détermination du délai maximal de traitement de la CAPA**

Ce délai est déterminé en croisant le niveau de faisabilité de la CAPA précédemment identifiée avec la criticité de l'évènement à l'origine (voir tableau 14).

Tableau 14 : Détermination du délai de traitement d'une CAPA

		Criticité de la CAPA			
		Mineure	Majeure	Critique	Mise à jour documentaire
Niveau de faisabilité	Difficile	Max 12 mois	Max 9 mois	Max 3 mois	Max 3 mois
	Moyen	Max 9 mois	Max 6 mois		
	Facile	Max 3 mois	Max 3 mois		

Plus la criticité de la CAPA est élevée et le niveau de faisabilité facile, plus le délai d'implémentation sera court. En revanche, pour une CAPA facilement réalisable le délai d'implémentation sera toujours de trois mois, quel que soit la criticité. L'objectif principal est de mettre en place le plus rapidement possible les CAPA qui peuvent l'être afin d'empêcher les récurrences d'évènements de même cause racine.

Lorsque ces actions ont été mise en place, une revue d'efficacité (ER) est réalisée 1 à 12 mois après l'implémentation de la CAPA afin d'évaluer si cette dernière a été efficace ou non.

### 1.5. Revue d'efficacité

La revue d'efficacité permet de vérifier l'acquisition d'une pratique ou l'efficacité d'une sensibilisation (réalisée dans le cadre d'une CAPA) selon trois manières différentes :

- Interview : interrogatoire d'un opérateur par un enquêteur.
- Observation terrain : l'enquêteur se rend sur le terrain afin d'observer les pratiques des opérateurs en temps réel (programmée ou non).
- Analyse de récurrence : l'enquêteur utilise un outil informatique dédié aux recherches de récurrence lui permettant d'identifier si des déviations avec la même cause ont bien été supprimée.

Il est recommandé de définir le délai pour la revue d'efficacité en fonction de la fréquence de l'activité :



Tableau 15 : Détermination de la période de revue d'efficacité

Fréquence de l'activité	Délai recommandé pour la revue d'efficacité
Quotidienne	<b>1 mois</b>
De tous les 2 jours à hebdomadaire	<b>De 1 à 3 mois</b>
De toutes les 2 semaines à mensuelle	<b>De 3 à 6 mois</b>
Moins fréquente que mensuelle	<b>6 mois ou plus</b>

La figure 22 récapitule la gestion des CAPA et ER avec le rôle de l'enquêteur et de la qualité opérationnelle.

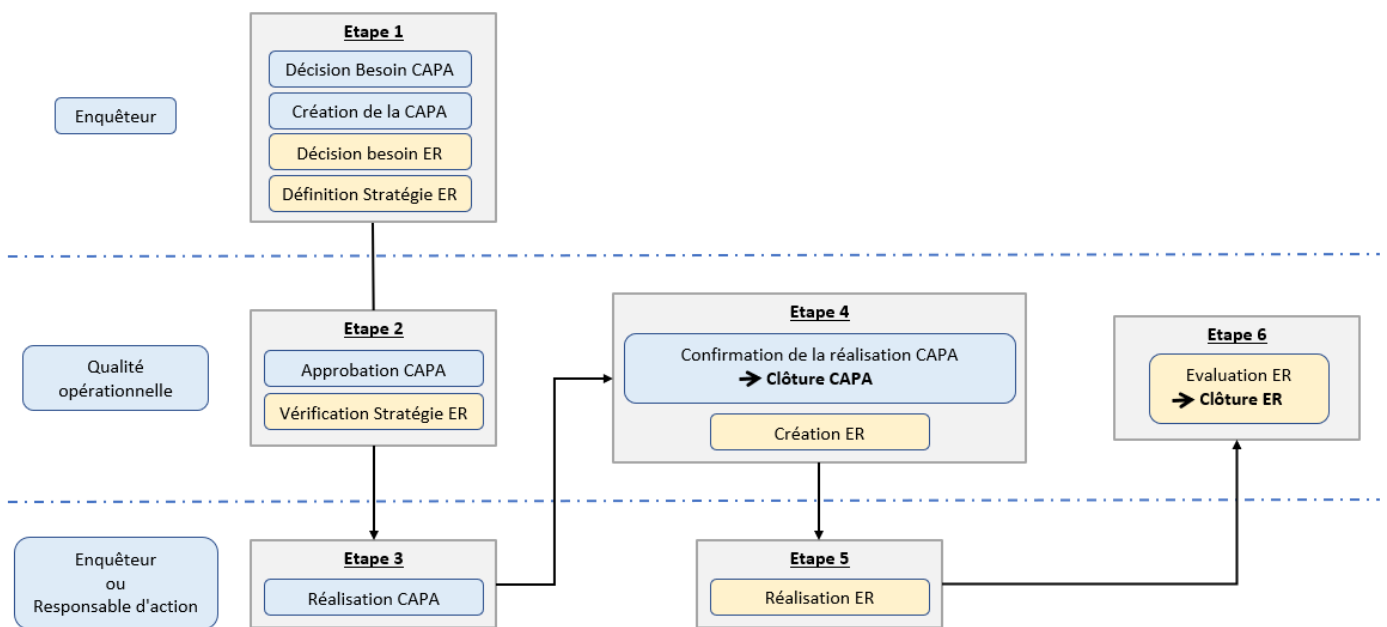


Figure 22 : Flux de gestion de CAPA et d'ER (54)

### CAPA et ER du cas pratique

- **CAPA**

Avec une déviation majeure et une activité de conditionnement réalisée quotidiennement, la période d'analyse de récurrence de cause est de 3 mois. Durant ce laps de temps, aucune déviation n'a été déclarée. La présente anomalie est donc non récurrente. Néanmoins, une CAPA doit être mise en place pour un évènement qualité majeur (voir tableau 13).

D'après l'investigation, une cause méthode (documentation incomplète/absente) a été retenue. De ce fait, l'objet de l'action corrective est de définir une méthode décrivant la conduite à tenir en cas de découverte d'éléments non intègres et de l'implémenter dans

la documentation. Cette action a été déterminée par l'enquêteur en collaboration avec la production et un coordinateur qualité.

Enfin, d'après la table de détermination du délai de traitement d'une CAPA (tableau 14), une modification documentaire doit être réalisée dans un délai maximum de 3 mois.

Un tableau de gestion des éléments non intègres a été implémenté dans une procédure. Il indique les actions à mener à la suite de la découverte d'un élément non intègre sur la ligne (flacon sans flip-off, bouchon...) dont notamment la gestion du rejet de l'élément. Dans le cadre de cette modification, l'ensemble des opérateurs a été formé lors d'une présentation sur le terrain.

- **ER**

Un tableau de gestion des éléments non intègres a été implémenté dans une procédure dans le cadre de l'action corrective. Il indique les actions à mener à la suite d'une découverte sur la ligne (flacon sans flip-off, bouchon...) dont notamment la gestion du rejet de l'élément. Dans le cadre de cette modification, l'ensemble des opérateurs a été formé lors d'une présentation sur le terrain.

La revue consiste dans ce cas précis à vérifier par une visite terrain et interview d'opérateurs que la nouvelle pratique liée à la gestion des éléments non intègres est acquise. S'agissant d'une activité quotidienne, un délai d'un mois est recommandé pour le traitement de l'ER.

Lors de cette revue d'efficacité, les opérateurs interrogés connaissent la nouvelle pratique de gestion des éléments non intègres et savent qu'ils peuvent en cas de doute se référer au tableau de la procédure.

L'interview a montré que les opérateurs connaissent bien la pratique depuis la mise à jour de la procédure, la CAPA est donc jugée efficace.

Ainsi, la réalisation de l'ER permet à l'enquêteur et au coordinateur qualité de clôturer l'ensemble déviation-CAPA-ER.

Un logigramme récapitulatif du cas pratique est disponible en figure 23.

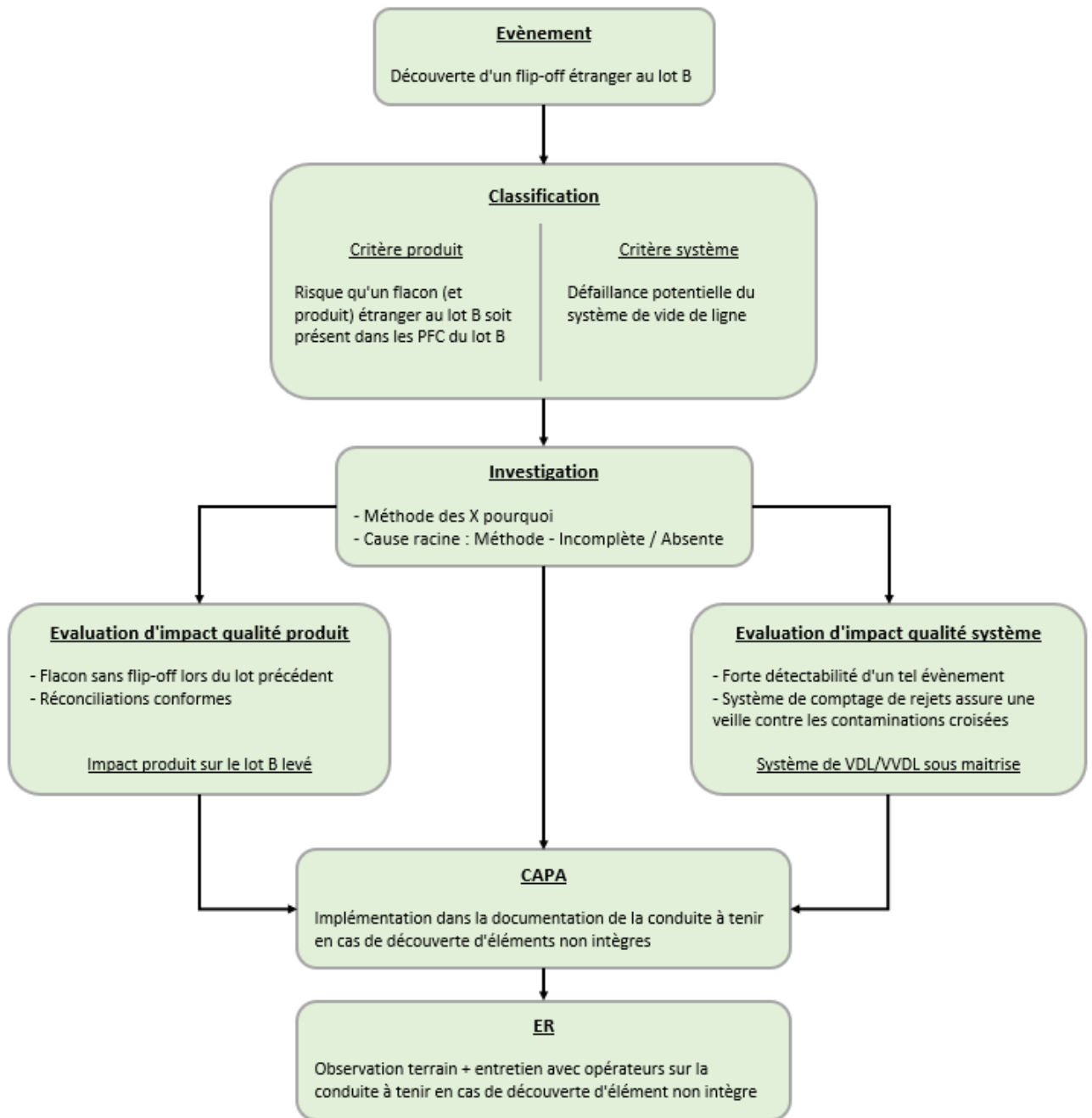


Figure 23 : Récapitulatif des étapes du cas pratique

## 2. Echéances de traitement des déviations

Des délais existent pour le traitement des déviations afin que les engagements de l'entreprise auprès de ses clients soient respectés (voir tableau 16). En effet, si lors d'une déviation un ou plusieurs lots ont été flagués, alors le lot ne pourra être libérable que lorsque la déviation aura été clôturée. Une déviation est considérée comme clôturée lorsque toute la partie investigation est terminée.

Tableau 16 : Délais associés au processus de déviation

Type de délais	Durée
Déclaration	Jour du constat de la déviation (J) ou jour travaillé suivant
Classification	7 jours calendaires maximum à partir de la date de constat (= J + 6)
Clôture	Cible de 30 jours calendaires à partir de la date de constat (= J + 30 jours)

A noter que l'enquêteur peut, au stade de classification, déjà clôturer la déviation si :

- Aucune information supplémentaire n'est nécessaire pour expliquer la déviation.
- La cause racine est évidente et confirmée par des preuves adéquates.
- L'analyse de l'impact sur le produit/système est évaluée.
- Les actions correctives sont identifiées et planifiées pour une future mise en place.

Le délai initial de clôture de chaque déviation est fixé à 30 jours (voir figure 24). Cependant, en cas de dépassement prévisible de la date de clôture, une demande de report doit être effectuée par l'enquêteur.

Le premier report est demandé par l'enquêteur et validé par un membre de la qualité opérationnelle. La durée supplémentaire autorisée pour ce premier report est de 60 jours (= J + 90 jours).

Si à l'issue de la période de 90 jours, la déviation n'est pas clôturée, une ultime demande de report peut être effectuée par l'enquêteur. Ce dernier report ajoute 90 jours à la durée maximale de clôture de la déviation (= J + 180 jours). L'enquêteur devra présenter la déviation auprès d'un comité qualité du site afin de justifier du retard de traitement. Il présentera également les points bloquants et le plan qui sera mis en place pour respecter l'engagement de clôture.

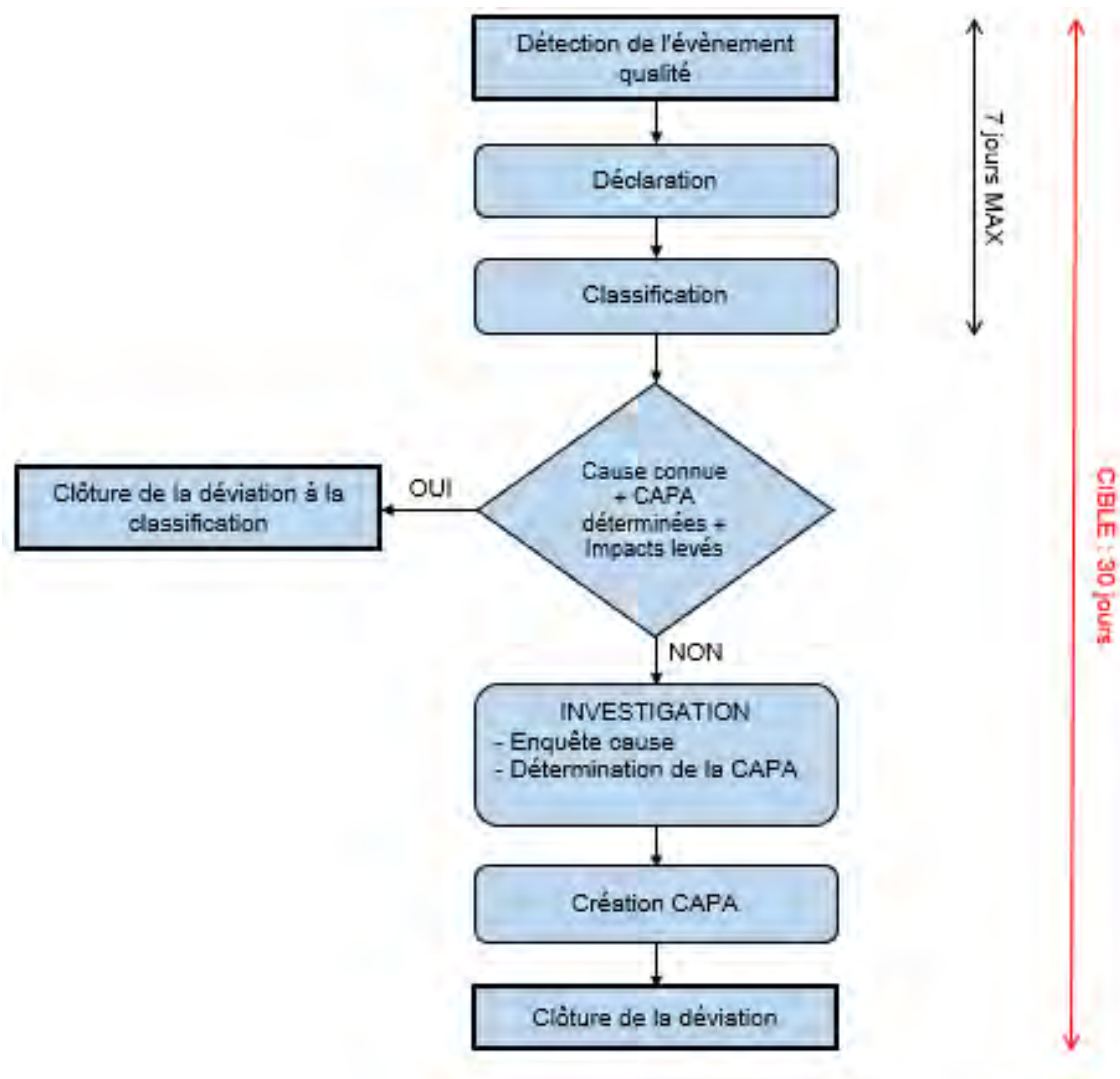


Figure 24 : Logigramme de traitement d'une déviation (53)

# Conclusion

Destiné dans la grande majorité à des personnes en bonne santé, le vaccin est un produit à part dans le paysage de l'industrie pharmaceutique. Soumis à des normes et des exigences réglementaires spécifiques, la production de vaccin bénéficie de la mise en place de démarches qualité permettant d'assurer qualité et sécurité auprès des patients.

La mise en place de système tel que la sérialisation et le « Track and Trace » ces dernières années va dans le sens d'une qualité accrue des produits pharmaceutiques dans leurs conditionnements.

Le management de la qualité, avec pour principal fondement l'amélioration continue, est une véritable philosophie d'entreprise qu'il est nécessaire d'adopter. Ce système qualité visant à impliquer tous les acteurs d'une entreprise dans une démarche qualité permettra de mettre en place des actions afin de garantir la qualité des produits. La gestion des déviations est une de ses applications.

La gestion des déviations est une des missions essentielles d'un service qualité notamment lors du conditionnement d'un vaccin. Cette gestion très méthodique permet ainsi de s'assurer que les vaccins sont produits selon la réglementation en vigueur et que la qualité des lots n'est pas impactée par des non-conformités.

Le cas d'application décrit a montré l'importance de l'utilisation de différents outils qualité afin de résoudre l'enquête. Il montre également la nécessité d'une collaboration de la production avec le service qualité pour une résolution de problème et une mise en place d'actions correctives et préventives dans le but d'une amélioration continue de la qualité.

Le rôle du pharmacien dans l'assurance qualité de produits pharmaceutiques est primordial car il joue un rôle de décideur pour la libération d'un lot. Par sa sensibilisation à la sécurité des patients et à la nécessité d'un produit de qualité, il est un des éléments clefs dans l'industrie pharmaceutique.

# Bibliographie

1. Vaccins d’hier à aujourd’hui [Internet]. 2023 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Histoire-de-la-vaccination/Vaccins-d-hier-a-aujourd-hui>
2. Schwartz M, Perrot A, Berche P, Debré P, Desquand A, Gal J, et al. Louis Pasteur, le visionnaire. La Martinière. 2017.
3. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 2010;125(2, Supplement 2):S3-23.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Masson PL. Les bases de l’immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson; 2020. (Campus référence).
5. Vaccins vivants atténués [Internet]. 2018 [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Compositions-des-vaccins/Vaccins-vivants-attenués>
6. Développement d’un vaccin [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.infovac.ch/fr/faq/developpement-d-un-vaccin>
7. Carcelain, Chevaller, Fournel, Gubler, Lelièvre, Seillès, et al. Immunologie fondamentale et Immunopathologie. Elsevier masson. 2018.
8. Atlas d’immunologie: de la détection du danger à l’immunothérapie. Malakoff: Dunod; 2018. (Sciences sup).
9. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*. 1 oct 2000;3(5):445-50.
10. Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: ready for prime time? *Nat Rev Genet*. oct 2008;9(10):776-88.
11. Lelièvre JD. Les vaccins de demain. *Rev Francoph Lab*. mai 2019;2019(512):52-63.
12. Les adjuvants - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Vaccins/Les-adjuvants/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Vaccins/Les-adjuvants/(offset)/1)
13. Miot C, Poli C, Vinatier E, Jeannin P, Beauvillain C. Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Rev Francoph Lab*. mai 2019;2019(512):42-51.
14. Shah RR, Hassett KJ, Brito LA. Overview of Vaccine Adjuvants: Introduction, History, and Current Status. In: Fox CB, éditeur. *Vaccine Adjuvants* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cité 16 mars 2023]. p. 1-13. (Methods in Molecular Biology; vol. 1494). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6445-1\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6445-1_1)

15. Poliomyélite (polio) [Internet]. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/poliomyelitis>
16. Gautier A, Chemlal K, Jestin C. Adhésion à la vaccination en France : résultats du baromètre santé 2016. Bull Épidémiologique Hebd. 2017;
17. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. EBioMedicine. 1 oct 2016;12:295-301.
18. Measles cases spike globally due to gaps in vaccination coverage [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage>
19. Vaccination [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>
20. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. Bull World Health Organ. 1998;76(Suppl 2):22-5.
21. Whitley J, Zwolinski C, Denis C, Maughan M, Hayles L, Clarke D, et al. Development of mRNA manufacturing for vaccines and therapeutics: mRNA platform requirements and development of a scalable production process to support early phase clinical trials. Transl Res. 1 avr 2022;242:38-55.
22. Tournier JN, Tangy F. Les vaccins. Paris: First éditions; 2017. (Pour les nuls).
23. Novartis Suisse [Internet]. [cité 19 avr 2023]. La genèse d'un médicament. Disponible sur: <https://www.novartis.com/ch-fr/reimaginer-la-medecine/la-genese-d-un-medicament>
24. Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. Actual Pharm. 1 mai 2021;60(606):45-8.
25. Speck D. Aspects spécifiques de la production dans le domaine des vaccins. Ann Pharm Fr. mai 2009;67(3):213-8.
26. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
27. Smith J, Lipsitch M, Almond JW. Vaccine production, distribution, access and uptake. Lancet. 30 juill 2011;378(9789):428-38.
28. Mao HH, Chao S. Advances in Vaccines. Curr Appl Pharm Biotechnol. 25 août 2019;171:155-88.
29. Norihisa T. The Ministry of Health, Labour and Welfare Ministerial Notification No. 220.
30. Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2012-597 avr 27, 2012.



31. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 12 avr 2023]. EDQM Vision, Mission et Valeurs - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
32. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Contexte & mission - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/>
33. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 15 mars 2023]. Who we are. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
34. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2021 [cité 15 mars 2023]. What We Do. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
35. LOI no 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament (1). 92-1279 déc 8, 1992.
36. Section 4 : Fabrication et importation. (Articles R5124-49 à R5124-57-6) - Légifrance [Internet]. [cité 4 août 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_1c/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190681/#LEGISCTA000006190681](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_1c/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190681/#LEGISCTA000006190681)
37. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/mission>
38. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
39. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
40. ISO [Internet]. [cité 30 mars 2023]. ISO - À propos de l'ISO. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
41. Chardonnet A, Thibaudon D. PDCA et performance durable: 60 fiches pratiques de mise en œuvre. 2e éd. revue et augmentée. Paris: Eyrolles; 2014.
42. ISO [Internet]. 2021 [cité 30 mars 2023]. ISO - ISO 9000 — Management de la qualité. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>
43. Bazinet M, Nissan D. L'ISO 9001 en marche: cap sur la version 2015. La Plaine-Saint-Denis: AFNOR éditions; 2015.
44. Bazinet M, Nissan D, Reilhac JM. Au coeur de l'ISO 9001-2015: une passerelle vers l'excellence. La Plaine Saint-Denis: AFNOR éditions; 2015.
45. Deming WE. Out of the crisis. Reissue. Cambridge, Massachusetts: MIT Press; 2018. 430 p.
46. Conduire une démarche qualité. 4e éd., 2e tirage. Paris: Ed. d'Organisation; 2003.

47. Froman B. Du manuel qualité au manuel de management: l'outil stratégique. Nouvelle éd. 2010 entièrement révisée. La Plaine-Saint-Denis: AFNOR; 2010.
48. Bellaïche M. La qualité. La Plaine-Saint-Denis: Afnor éd; 2014. (100 questions pour comprendre et agir).
49. Dans les pays en développement, 1 médicament sur 10 est de qualité inférieure ou falsifié [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
50. Bansal D, Malla S, Gudala K, Tiwari P. Anti-Counterfeit Technologies: A Pharmaceutical Industry Perspective. *Sci Pharm.* mars 2013;81(1):1-14.
51. Sérialisation des médicaments : plus de sécurité pour les patients ? [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/serialisation-des-medicaments-plus-de-securite-pour-les-patients>
52. Benedetti M, Bellman A, Rotunno R, Introna V, Cesarotti V. Impact of Track and Trace Integration on Pharmaceutical Production Systems. *Int J Eng Bus Manag.* 1 janv 2014;6(Godîšte 2014):6-25.
53. SANOFI. PROCEDURE INTERNE. Traitement des anomalies.
54. SANOFI, PROCEDURE INTERNE. Traitement des CAPA.

**AUTEUR :** DUMOULIN Fabien

**TITRE :** Gestion des déviations dans le système qualité de conditionnement de vaccins

**DIRECTEUR DE THÈSE :** CHAPUY-REGAUD Sabine

---

### **Résumé en français**

Le vaccin est un produit à part dans le paysage de l'industrie pharmaceutique, soumis à des normes et des exigences réglementaires spécifiques. Après une revue de la littérature allant de l'histoire au mécanisme d'action du vaccin, ce travail décrit la production de vaccins et l'importance cruciale de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, en mettant l'accent sur les normes et exigences rigoureuses nécessaires pour garantir l'efficacité et la sécurité des vaccins. Enfin, en s'appuyant sur un exemple à l'étape de conditionnement du vaccin, cette thèse explore la gestion des déviations, un aspect essentiel pour maintenir la qualité et la conformité dans la fabrication de vaccin.

---

### **Résumé en anglais**

#### **The deviation management in the quality system of vaccine packaging**

The vaccine is one of a kind in the landscape of the pharmaceutical industry, subject to standards and specific regulatory requirements. After a review of the literature, ranging from the history to its mechanism of action, this work describes the vaccine production and the crucial importance of quality in the pharmaceutical industry, with a focus on rigorous standards and requirements needed to ensure the vaccine's efficacy and safety. Finally, based on the example of the packaging of vaccine, this thesis explores the deviation management, an essential aspect to maintain the quality and the compliance in the vaccine manufacturing process.

---

**Mots-Clés :** Assurance qualité, déviation, conditionnement, vaccin

---

**Discipline administrative :** PHARMACIE INDUSTRIELLE

---

Département des sciences pharmaceutiques – 35 chemin des Maraichers – 31062 TOULOUSE - France