



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THÈSE n°20

THÈSE

Pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le **12 février 2024** par

M. KALFON Valentin

Né le 21 décembre 1993 à Lyon 8ème (69)

Validation de Désinfection H₂O₂ :

Mise en place d'un nouveau produit biocide sur un site de bioproduction

JURY

Président du jury et tuteur pédagogique : M. BLAHA Didier, Maître de conférences des universités

Directeur de thèse : M. BOUCHOUCHA Yonatan, Docteur en pharmacie, Pharmacien Industriel

Membre du jury : M. ALMOUAZEN Eyad, Docteur en pharmacie, Pharmacien Industriel

Membre du jury : M. COULIBALY Dramane, Docteur en pharmacie, Pharmacien Industriel

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
 Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PU)
 Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
 Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
 Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
 Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
 Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
 Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
 Madame Amanda GARRIDO (MCU)
 Madame Christelle MARMINON (MCU)
 Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
 Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 Monsieur François HALLE (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
 Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Madame Francesca ANGILERI (MCU)
 - Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 - Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**
 - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 - Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 - Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 - Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
 - Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 - Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 - Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 - Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 - Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 - Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
 - Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Remerciements

A mon président de jury, le Maître de conférences des universités Didier Blaha. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le président de ce jury de thèse. Je vous remercie également pour votre encadrement et vos conseils pendant ce travail.

Au Docteur Yonatan Bouchoucha, je te remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour ton accompagnement lors de mon alternance à Boehringer-Ingelheim, et pour nos nombreux échanges qui ont embelli cette expérience.

Au docteur Eyad Al Mouazen et au docteur Dramane Coulibaly, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre temps, et l'intérêt que vous portez à mon travail.

Au service de qualification-validation de Boehringer-Ingelheim, je remercie toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler et échanger. Mon intégration au sein de l'équipe a été très agréable, et j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci à François pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné ma chance, et à Fanny, pour m'avoir toujours épaulé, et conseillé. Malgré les conditions parfois difficiles liées au contexte de l'entreprise, je garde un très bon souvenir de cette expérience, et vous souhaite le meilleur pour la suite.

A ma compagne, qui sans son soutien inconditionnel, rien n'aurait été possible. Merci Julia de m'avoir tant aidé, que ce soit directement, par tes relectures, ton expérience ou tes conseils ; ou indirectement, avec ton énergie débordante. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés, j'espère pour encore de longues années.

A ma sœur, merci Sophie pour avoir toujours cru en moi, et de m'avoir consacré autant de temps. Ton avis compte beaucoup pour moi, et je chéris les moments d'échanges passés tous les deux.

A mes parents, merci Papa et Maman d'avoir toujours cru en moi, et d'avoir su me donner envie de suivre votre voie. Je reconnais maintenant la chance que j'ai eu de vous avoir comme parents, et de tous les sacrifices que vous avez faits. Papa, j'aurais aimé que tu sois la pour me voir diplômé, et je sais à quel point tu aurais été fier.

A mes amis. Vincent, Lucas, Marc. Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel pendant les moments difficiles de ma vie. Vous avez toujours répondu présent, et je suis conscient de la chance que j'ai d'être aussi bien entouré. Léo, Antoine, Emilien, Génia, Tristan, Dramane, Cousin, Luca ; merci d'avoir croisé mon chemin. Je vous remercie pour tous ces moments de rire et d'échanges passés avec vous, et je sais à quel point vous êtes importants dans ma vie. Que l'on se voit toutes les semaines, ou une fois par an, vous aurez une place dans mon cœur, et j'aurais une pensée pour vous. J'espère encore avoir de longues années à vos côtés, et continuer à grandir avec vous.

Table des matières

Remerciements.....	8
Table des matières	10
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux.....	12
Abréviations	13
Introduction	14
1. Mission et Objectifs.....	15
1.1. Présentation de l'entreprise (1)	15
1.1.1. Boehringer-Ingelheim	15
1.1.2. Boehringer Ingelheim Santé Animale	15
1.1.3. Le site de Lyon Porte des Alpes.....	16
1.1.4. Présentation du Service d'Assurance Qualité Qualification et Validation.....	18
1.1.5. Missions du service	18
1.2. Contexte de la mission et problématiques.....	19
2. Généralités	21
2.1. Validation des procédés	21
2.1.1. Définition	21
2.1.2. Pourquoi valider ?	22
2.1.3. Principe	22
2.2. Désinfection (9,10,11)	29
2.2.1. Définition et objectif.....	29
2.2.2. Les différentes méthodes de désinfection (12)	29
2.2.3. Focus sur l'H ₂ O ₂ (12)	30
2.2.4. Désinfection des surfaces par Voie Aérienne (DSVA) (12,13).....	31
2.3. Réglementation et normes	34
2.3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (9,11).....	34
2.3.2. Pharmacopée Européenne (15).....	36
2.3.3. Normes ISO.....	37
2.3.4. Normes AFNOR	38
2.3.5. Réglementation spécifique vétérinaire	40
3. Description du changement.....	42
3.1. Stratégie de validation	42
3.1.1. Choix du produit candidat.....	42
3.1.2. Choix des paramètres de cycle	44

3.1.3.	Choix de l'approche de validation	47
3.1.4.	Validation de l'activité virucide	49
3.2.	Mise en place des cycles exploratoires	50
3.2.1.	Chronologie	50
3.2.2.	Acteurs	51
3.2.3.	Formation	52
3.2.4.	Indicateurs.....	52
3.3.	Déroulement d'un cycle exploratoire étape par étape	53
3.3.1.	Planification	53
3.3.2.	Exécution.....	54
3.3.3.	Analyse.....	56
4.	Résultats.....	59
4.1.1.	Désinfection sur charge froide (+5 °C)	59
4.1.2.	Changement de produit biocide	61
4.1.3.	Inventaire des sas	63
5.	Discussion	64
6.	Conclusion	68
7.	Table des annexes	69
8.	Bibliographie	75

Liste des figures

Figure 1 : Photo du site Porte des Alpes (p16)

Figure 2 : Equation de la transformation de l' H_2O_2 (p30)

Figure 3 : Photos d'un appareil de diffusion d' H_2O_2 vaporisé (p31)

Figure 4 : Photo de supports pour indicateurs biologiques (p32)

Figure 5 : Schéma de comparaison entre la méthode simple cycle et double cycle (p44)

Figure 6 : Photos de l'appareil Maxibio® de la société Mobiwatc et l'appareil Philea 75® de la société DEVEA (p44)

Figure 7 : Schéma de la configuration A des tests sur charge froide (p45)

Figure 8 : Schéma de la configuration B des tests sur charge froide (p45)

Figure 9 : Schéma de la stratégie de validation du nouveau produit (p47)

Figure 10 : Photos de la constitution et mise en place de la charge à désinfecter (p54)

Figure 11 : Photo de la courbe d'hygrométrie conforme du cycle 22X026C-105 (p56)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats des tests avec la configuration A (p58)

Tableau 2 : Résultats des tests avec la configuration B (p59)

Tableau 3 : Résultats des tests en température ambiante (p60)

Tableau 4 : Sas identifiés comme critiques pour la validation du nouveau produit (p62)

Abréviations

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CPP : Critical Process Parameter

CQA : Critical Quality Attribute

DSVA : Désinfection des Surfaces par Voie Aérienne

ECHA : European Chemicals Agency

EIA : Equine Infectious Anemia

HSE : Hygiène Santé et Environnement

IBV : Infectious Bronchitis Virus

ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ISO : International Standardisation Organisation

LPA : Lyon Porte des Alpes

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

PAT : Process Analytical Technology

PDV : Plan Directeur de Validation

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

R&D : Recherche et Développement

REACH : Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

TOR : Time Out of Refrigeration

VSIA : Validation des Systèmes Informatisés ou Automatisés

UE : Union Européenne

Introduction

En industrie pharmaceutique, la validation des procédés est un sujet central en assurance qualité. Elle permet de garantir la maîtrise de tout le procédé de production et est un pilier majeur de la sécurité et la qualité du produit. Elle est régie par un cadre réglementaire, fixée par les autorités, en constante évolution. Les laboratoires pharmaceutiques doivent constamment rester informés de ces changements, et tout mettre en œuvre pour rester en conformité.

La désinfection est un acte critique pour un site de bio production. En effet, la production de vaccins vétérinaires implique l'utilisation de matériel biologique pathogène, avec un enjeu de biosécurité majeur. Il est nécessaire de maîtriser la contamination des zones de productions, et de s'assurer que tout produit, matériel ou personnel sortant de ces zones soit sain. Cette maîtrise est nécessaire à la fois pour garantir la qualité du produit, mais également pour protéger les opérateurs et l'environnement direct du site. Le matériel biologique étant thermosensible, les méthodes classiques de stérilisation par vapeur ne sont pas possibles pour éliminer les microorganismes. La solution utilisée est de désinfecter les surfaces au moyen d'un produit biocide, du peroxyde d'hydrogène le plus souvent, brumisé ou vaporisé dans les zones de production contaminées. L'utilisation de ces produits doit être validée, avec leur matériel de diffusion.

Ce travail a un double objectif, d'une part de répondre à un changement de réglementation concernant les produit biocides utilisés en industrie pharmaceutique, et d'autre part, de mener des essais exploratoires permettant l'utilisation de ce produit dans les conditions de production.

Dans une première partie, le contexte de ce travail, avec notamment la présentation de l'entreprise qui l'a accueilli, ainsi que ses objectifs seront détaillés. La difficulté de faire coïncider les enjeux de validation et de production sera abordée. Dans un second temps, le principe de la validation des procédés et de la désinfection seront abordés. Les différentes réglementations et normes associées à ces principes seront également présentées. Une troisième partie détaillera les décisions concernant le changement, ainsi que sa mise en place pratique. Il s'agit d'un travail exploratoire, permettant de tester un nouveau produit biocide dans différentes configurations. Enfin, une dernière partie présentera les résultats des cycles exploratoires, et les conclusions qui en sont tirées.

1. Mission et Objectifs

Dans cette première partie, une présentation de l'entreprise accueillant la mission sera faite. Puis, un détail du contexte entourant la mission, ainsi que ses divers objectifs et enjeux seront abordés.

1.1. Présentation de l'entreprise (1)

1.1.1.Boehringer-Ingelheim

Le groupe Boehringer Ingelheim est une société pharmaceutique familiale allemande fondée en 1885. Celle-ci comprend 53 155 collaborateurs, 176 filiales et présente un chiffre d'affaires annuel d'environ 24,1 milliard d'euros en 2022.

Elle regroupe trois activités qui sont :

- La santé humaine reconnue dans le top 20 mondial des industries pharmaceutiques
- La santé animale reconnue au 2^e rang mondial et leader du marché français
- La biopharmaceutique : reconnue comme précurseur à leader mondial

Merial (Division Santé Animale de Sanofi) fait partie intégrante de l'activité Santé Animale de Boehringer Ingelheim depuis son rachat le 1er janvier 2017. Avec cette acquisition, le groupe renforce significativement sa compétitivité dans un secteur à forte croissance et en phase de consolidation.

1.1.2.Boehringer Ingelheim Santé Animale

Boehringer Ingelheim Santé Animale est axé sur l'innovation permanente. Son activité repose sur la recherche et développement (R&D), la fabrication, le contrôle de la qualité et la commercialisation de vaccins mais aussi de produits pharmaceutiques qui peuvent être détenus et administrés par les éleveurs, les propriétaires d'animaux domestiques ou encore les vétérinaires. Plus de 52 000 collaborateurs sont employés dans le monde, répartis dans plus de 152 pays. Boehringer-Ingelheim Santé Animale comporte plus de 20 sites de R&D et 16 sites industriels. En France, Boehringer-Ingelheim Santé Animal comporte 4 sites : 3 en

région lyonnaise et 1 à Toulouse. Un 4^e site lyonnais est en train d'être mis en place. La production issue de Lyon est exportée à 80% dans plus de 140 pays.

La société propose un portefeuille complet de produits destinés à améliorer la santé, le bien-être et les performances d'un grand nombre d'espèces animales dans le monde entier. Son expertise est doublée d'une part par la production de vaccins biologiques sur le site Lyon Porte des Alpes, ou LPA, spécialisé dans ce domaine et qui présente la plus grande gamme de vaccins au monde, et d'autre part par l'élaboration des produits pharmaceutiques notamment les antiparasitaires, des anti-inflammatoires, des antiulcéreux, anti-infectieux sur le site de Toulouse. Ces produits sont destinés à une utilisation chez les animaux de production et de compagnie.

1.1.3. Le site de Lyon Porte des Alpes

Le site LPA est désigné comme étant un « centre d'excellence biologique » et regroupe les activités « R&D » et « Opérations Industrielles ». Il se situe au sud-est de Lyon, et compte plus de 840 collaborateurs. La production des principes actifs (antigènes) destinés à la fabrication des vaccins se basent sur 3 technologies réparties au sein de 2 bâtiments sur le site de LPA.

a. Bâtiment 400

La culture virale en flacons roulants (monolayers) : technique qui consiste en une amplification cellulaire, suivie de l'inoculation virale (après croissance cellulaire, les virus sont introduits dans ces flacons où ils pourront se multiplier dans les cellules) puis d'une récolte et d'une inactivation. Cette inoculation peut être concomitante avec l'introduction des cellules dans le milieu de culture, ou bien se faire sur un tapis cellulaire déjà établi.

La production virale sur œufs (ovoculture) : Culture virale sur œufs embryonnés. Le liquide allantoïdien qui contient les particules virales est ensuite récolté pour être utilisé tel quel ou peut également être inactivé.

b. Bâtiment 402

La production virale en bio générateurs : technique qui consiste en une multiplication des cellules (les cellules adhèrent sur des microbilles maintenues en suspension dans des cuves de grand volume à 37°C), suivi d'une inoculation virale, d'une récolte (virus introduits dans la cuve où ils pourront se multiplier dans les cellules puis d'une récolte du milieu contenant les particules virales) et enfin d'une inactivation.

Avec ces trois technologies, 80 antigènes différents sont produits au sein du site LPA pour 120 vaccins répartis dans 250 types de conditionnement. Il existe 4 formes pharmaceutiques pour ces vaccins : liquide, lyophilisée, congelée et sous forme de comprimés effervescents. La formulation et la répartition se font dans des flacons en verre ou polypropylène (liquide ou lyophilisé) et des ampoules. Ces formulations se déroulent au bâtiment 401 et sur le site de Lentilly (uniquement la répartition), qui sont les deux bâtiments de mise sous forme pharmaceutique.

Le site présenté en figure 1 ci-dessous possède également plusieurs laboratoires de contrôle qualité (échantillonnage, bactériologie, virologie, biologie, physico-chimie), et ses laboratoires/Services support : maintenance, ingénierie, logistique.



Figure 1 : Photo du site de Lyon Porte des Alpes

1.1.4. Présentation du Service d'Assurance Qualité Qualification et Validation

Le service d'Assurance Qualité Qualification/Validation du site de LPA, dirigé par le pharmacien Yonatan Bouchoucha, est situé dans le bâtiment 600 qui regroupe l'Assurance qualité et le Contrôle qualité. L'équipe regroupait une douzaine de personnes, avec notamment :

- François Jourde, spécialiste du pôle Validation
- Fanny Julliard, spécialiste du pôle Validation
- Valérie Mallet, experte du pôle Qualification / Validation
- Pauline Breynat / Guillaume Ippoliti / Magali Cinquin, trois spécialistes du pôle Validation des Systèmes Informatique Automatisés (VSIA) du service.

1.1.5. Missions du service

Le service de qualification validation est un service de support aux activités de production. Il intervient de façon transversale, aussi bien sur les phases de projet (définition du besoin et des politiques de qualification / validation, suivi des plans de validation sites) que sur le suivi et le maintien de l'état validé des équipements et des process (Politique de revalidation périodique, support aux enquêtes de non-conformité, ...) en accord avec l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

1.2. Contexte de la mission et problématiques

Le site LPA est un site de bio production, sur lequel sont manipulés des agents pathogènes et des OGM. Les zones de production ont ainsi un statut contaminé, voire multi contaminé. Il est nécessaire d'engager des cycles de désinfection robustes pour éviter toutes contaminations croisées (risque de retrouver un produit A dans un produit B), ainsi que la contamination de l'environnement ou du personnel. La désinfection est systématique sur tous les produits, déchets et matériels qui sortent des zones virales. Les locaux vides peuvent également faire l'objet de désinfections. En effet, les sas peuvent être ouverts sur des zones contaminées, et ainsi passer eux-mêmes au statut contaminé. Un cycle de désinfection doit donc être effectué afin de revenir à un état sain.

Cette désinfection est faite au moyen de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) sous deux formes, brumisé et gazeux. Le système gazeux est utilisé pour les locaux supérieur à 50 m^3 , avec de l' H_2O_2 vaporisé. Le système brumisé est utilisé pour les locaux de taille inférieure à 50 m^3 , c'est-à-dire les sas, et les box. Nous nous intéresserons ici uniquement au système brumisé, qui est l'objet de la mission.

Aujourd'hui, le produit biocide utilisé pour la désinfection H_2O_2 brumisé du site est le S6®, mis au point par la société Mobivatch. Ce produit est un mélange d' H_2O_2 à 3,5%, et de sels d'argents. Or, selon une étude encore en cours de réalisation par plusieurs pays européens (dans le cadre du REACH de l'ECHA), les sels d'argents vont bientôt être interdits en Europe dans les produits biocides. (2,3)

L'ECHA est l'Agence Européenne des Produits Chimiques, et gère la législation autour de ces produits. Le REACH est "un règlement de l'Union européenne adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'Union Européenne (UE). Il promeut également des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers des substances afin de réduire le nombre d'essais sur les animaux." Le REACH est l'acronyme de Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals, soit « enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques ». Il est entré en vigueur le 1^{er} juin 2007.

Le 25 septembre 2023, une première vague d'interdiction a déjà été prononcée, avec la non-approbation par la Commission Européenne du phosphate d'argent, de sodium,

d'hydrogène et de zirconium (4). A la suite de cette interdiction, la société Mobiwatc h va arrêter la production de S6®. Afin de pouvoir continuer à désinfecter nos zones de production, il faut :

- Identifier un produit de remplacement ;
- Définir une stratégie de validation du nouveau produit ;
- Mettre en place des runs de validation sur le site pour le nouveau couple équipement/produit.

A cette problématique s'ajoute une autre : En 2017, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a constaté un écart vis-à-vis des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) au site LPA, car les validations de désinfection des sas étaient réalisées à vide, et non en charge. C'est un écart car la désinfection des sas n'était pas validée en conditions réelles d'utilisation. Cet écart a été résolu en 2020, à l'exception des charges froides à +5 °C. En effet, certains produits sont sensibles à la chaleur, et doivent être conservés à une basse température entre les différentes étapes du processus (par exemple à +5 °C).

La température (+5 °C) est un facteur critique pour la désinfection H₂O₂. La différence de température fait condenser l'H₂O₂ sur les surfaces, et lui fait perdre son efficacité. En effet, c'est la forme gazeuse du peroxyde d'hydrogène qui possède l'activité biocide. Le passage sous forme liquide concentre également l'H₂O₂ sur certains points, et l'empêche de se diffuser de manière homogène. C'est donc un phénomène à éviter afin de garantir l'efficacité des cycles de désinfection.

Les paramètres et conditions appliqués pour les sas en température ambiante ne fonctionnent pas. Il faut investiguer, tester d'autres stratégies, notamment avec un nouveau produit, un nouvel équipement, et des paramètres de cycles adaptés.

Cette seconde problématique est donc liée à la première, et doit être traitée en parallèle de la sélection du candidat au remplacement du S6®.

Après avoir posé le contexte de la mission, nous allons maintenant aborder quelques généralités sur le sujet.

2. Généralités

Dans cette seconde partie, nous allons définir les différents termes et les concepts abordés dans cette thèse, que ce soit au niveau de la validation, de la désinfection ou bien encore des différentes normes et organismes qui régissent l'industrie pharmaceutique. Ces termes sont tous en lien avec le contexte évoqué dans la première partie, et sont nécessaires pour comprendre la portée du travail.

2.1. Validation des procédés

2.1.1. Définition

Selon la norme NF EN ISO / CEI 17025, la validation des procédés correspond à la « confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue et déterminée sont remplies ».(5)

Conformément à l'annexe 15 des BPF, il s'agit de la documentation confirmant que le processus, appliqué selon les paramètres définis, est apte à fonctionner de manière efficace et reproductible pour obtenir un résultat conforme aux spécifications et aux caractéristiques qualitatives prédéterminées. (6)

La validation, dans son terme général, est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2009). Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Plus précisément, la validation des procédés permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, de fournir les résultats attendus sur le terrain. Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective). Dans le cas où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de valider le procédé pendant la production de routine (validation concomitante). Une revalidation est ensuite exécutée périodiquement, afin de maintenir l'état validé du procédé.

La qualification, souvent associée à la validation, consiste à fournir des preuves documentées que les installations, les équipements de production et d'approvisionnement et les locaux sont adaptés à l'objectif visé. La qualification s'applique à des équipements, des installations, des locaux. La validation s'applique à des procédés, des procédures.

2.1.2. Pourquoi valider ?

L'industrie pharmaceutique, en raison de sa nature hautement spécialisée, dépend de l'utilisation judicieuse de ressources onéreuses, d'installations complexes et d'équipements sophistiqués, ainsi que de la mobilisation d'une main-d'œuvre hautement qualifiée. L'efficacité opérationnelle de ces ressources est impérative pour garantir la pérennité de cette industrie.

Par conséquent, l'industrie pharmaceutique accorde une importance primordiale à la pratique de la validation, qui revêt un double objectif : d'une part, elle assure la conformité aux exigences de qualité et de sécurité dictées par les autorités, et d'autre part, elle optimise les coûts de production, en diminuant le risque d'erreur et de rejet.

2.1.3. Principe

L'annexe 15 des BPF concernant la qualification et validation nous dit : "Les BPF stipulent que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué." (6)

Selon les directives de l'ICH Q9, il est essentiel de préserver la qualité du produit tout au long de son cycle de vie, assurant ainsi que les caractéristiques cruciales pour la qualité du médicament demeurent conformes à celles établies lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion des risques qualité peut contribuer à garantir un niveau élevé de qualité du médicament pour le patient en offrant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des éventuels problèmes durant le développement et la fabrication. (7)

L'ICH Q9 se réfère aux lignes directrices émises par l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), également connu sous le nom de Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques des produits pharmaceutiques à usage humain. L'ICH Q9 est spécifiquement intitulé "Quality Risk Management" (Gestion des risques qualité). Ce document fournit des principes et des lignes directrices pour la mise en œuvre d'un système de gestion des risques qualité dans le secteur pharmaceutique. L'objectif est d'assurer la qualité des produits pharmaceutiques en identifiant, évaluant et maîtrisant les risques liés à la fabrication et à d'autres aspects du processus. La gestion des risques qualité vise à anticiper et à prévenir les problèmes potentiels qui pourraient avoir un impact sur la qualité du produit final, contribuant ainsi à garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments destinés aux patients.

Les activités de validation doivent adopter une approche de gestion du risque qualité. Cette approche doit être constamment revue, en tenant compte des avancées en termes de connaissances et des nouvelles exigences réglementaires, la méthode d'évaluation des risques utilisée pour étayer les activités de qualification et de validation doit être clairement documentée.

Les dispositions et principes énoncés dans ce chapitre trouvent application dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques. Ils englobent la validation initiale des nouveaux procédés, les validations ultérieures des procédés modifiés, les transferts inter-sites, ainsi que la vérification du procédé en continu.

Les données provenant de sources externes aux fabricants, qui soutiennent les études de qualification et/ou de validation, peuvent être utilisées à condition qu'une justification appropriée ait été fournie. Une surveillance suffisante doit également être en place tout au long du processus d'acquisition de ces données.

a. Planification

Selon l'annexe 15 des BPF, toutes les opérations relatives à la qualification et à la validation doivent être soigneusement planifiées en tenant compte du cycle de vie des infrastructures, des équipements, des services publics, des procédés et du produit pharmaceutique. (6)

La réalisation de ces activités de qualification et de validation doit être confiée exclusivement à du personnel spécifiquement formé, respectant scrupuleusement les procédures approuvées. Le personnel chargé de la qualification et de la validation doit être soumis aux directives du système de gestion de la qualité pharmaceutique, même s'il ne relève pas nécessairement d'une fonction relevant de la gestion de la qualité ou de l'assurance qualité. Cependant, une supervision adéquate en matière de qualité doit être maintenue tout au long du cycle de vie du processus de validation.

Des contrôles appropriés doivent être intégrés dans les activités de qualification et de validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues.

b. Documentation (6)

Les éléments fondamentaux du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et consignés dans un document appelé Plan Directeur de Validation (PDV) ou un équivalent. Il doit énoncer le système de qualification et de validation, en incorporant ou en référant au minimum les informations suivantes :

- La politique de qualification et de validation ;
- La structure organisationnelle, comprenant les rôles et les responsabilités liés aux activités de qualification et de validation ;
- Une synthèse des installations, des équipements, des systèmes et des procédés sur le site, ainsi que leur statut de qualification et de validation ;
- Les procédures de contrôle des modifications et de gestion des écarts appliquées à la qualification et à la validation ;
- Les directives pour l'élaboration des critères d'acceptation ;
- Les références à la documentation existante ;

- La stratégie de qualification et de validation, y compris les dispositions en matière de requalification, le cas échéant.

Tous les documents produits au cours du processus de qualification et de validation doivent être soumis à l'approbation et à l'autorisation du personnel qualifié, conformément aux directives énoncées dans le système de gestion de la qualité pharmaceutique. Les protocoles de validation doivent être élaborés de manière à définir les systèmes, les caractéristiques, les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés.

Lorsque des prestataires de services de validation externes fournissent des protocoles de validation et d'autres documents, le personnel compétent sur le site de production doit confirmer leur adéquation et leur conformité aux procédures internes avant d'approuver leur utilisation. Les protocoles fournis par les prestataires peuvent être complétés par des documents ou des protocoles de tests supplémentaires, le cas échéant.

Toute modification significative apportée à un protocole de validation approuvé pendant son exécution doit être consignée en tant que déviation et justifiée en utilisant une approche scientifique. C'est le cas par exemple pour des modifications concernant les critères d'acceptation ou les paramètres de fonctionnement. Les résultats qui ne répondent pas aux critères d'acceptation prédéfinis doivent être enregistrés comme des déviations et faire l'objet d'une enquête complète conformément aux procédures établies. Tout impact sur la validation doit être expliqué dans le rapport.

Les résultats de la validation, après examen et analyse, doivent être consignés dans un rapport. Ces résultats doivent être confrontés aux critères d'acceptation. Toute modification ultérieure des critères d'acceptation doit être justifiée de manière scientifique, et une recommandation finale doit être formulée à la suite de la validation.

Avant de passer à l'étape suivante du processus de validation, une autorisation formelle doit être obtenue de la personne responsable, soit par le biais de l'approbation du rapport de validation, soit au moyen d'un document de synthèse distinct. Une autorisation conditionnelle pour passer à l'étape suivante de la validation eut être accordée même si certains critères d'acceptation ou déviations n'ont pas été entièrement résolus. Dans ce cas, une évaluation documentée doit confirmer l'absence d'incidences significatives sur l'étape suivante.

c. Exécution (6,8)

La validation du procédé doit établir si l'ensemble des attributs de qualité du produit et des paramètres du procédé peuvent être systématiquement atteints. Les critères de classification des paramètres du procédé et des attributs de qualité du produit en termes de critique ou de non critique doivent être clairement documentés, en tenant compte des résultats des évaluations des risques.

Les procédés peuvent être élaborés en suivant soit une approche de validation traditionnelle, soit de vérification en continu. Quelle que soit l'approche retenue, il est impératif que les procédés démontrent leur robustesse et garantissent une qualité constante du produit avant sa mise sur le marché. Pour les procédés de fabrication développés selon l'approche traditionnelle, il est nécessaire de les soumettre à un programme de validation prospective, chaque fois que cela est possible, avant de certifier le produit. La validation rétrospective n'est plus considérée comme une méthode acceptable.

Approche traditionnelle

Dans l'approche traditionnelle, un certain nombre de cycles sont lancés dans des conditions de production habituelles afin de confirmer leur reproductibilité. Le choix du nombre de cycles à lancer et d'échantillons à prélever doit reposer sur les principes de la gestion du risque qualité. Cette décision doit permettre d'établir la plage normale de variations et de tendances, tout en générant suffisamment de données pour une évaluation complète. Chaque fabricant est tenu de déterminer et de justifier le nombre de cycles requis pour démontrer de manière concluante que le procédé est systématiquement en mesure de produire un résultat de la qualité requise.

Il est généralement considéré acceptable qu'un minimum de trois cycles consécutifs conformes lancés dans des conditions de production habituelles constitue une validation du procédé. Cependant, un nombre de cycles différent peut être justifié dans le cas où les méthodes de fabrication sont standardisées ou que des produits ou procédés similaires sont déjà en cours d'utilisation sur le site. Un premier processus de validation avec trois lots peut nécessiter d'être complété par des données supplémentaires provenant de cycles ultérieurs, servant ainsi d'exercice de vérification continue du procédé.

Généralement, les lots fabriqués à des fins de validation du procédé doivent avoir la même taille que les lots destinés à la production commerciale, à moins que des justifications spécifiques ou des dispositions d'autres sections de ce guide ne soient apportées.

Un protocole de validation du procédé doit être élaboré et doit préciser les paramètres critiques du procédé (CPP), les attributs de qualité critiques du produit (CQA) et les critères d'acceptation associés. Ces critères doivent être basés sur les données de développement ainsi que sur les connaissances documentées du procédé.

Approche concomitante

Pour les produits développés en suivant une approche de qualité par la conception, où il a été scientifiquement prouvé au cours du processus de développement que la stratégie de contrôle assure un niveau élevé de qualité du produit, il est possible d'utiliser la vérification en continu du procédé comme une alternative à la validation traditionnelle.

La méthode employée pour la vérification du procédé doit être spécifiée. Une stratégie de contrôle basée sur des principes scientifiques doit être établie pour les caractéristiques nécessaires des matières premières, les attributs de qualité critiques du produit et les paramètres du procédé critiques afin de confirmer la conformité du produit. Une évaluation régulière de cette stratégie de contrôle doit également être prévue. Les technologies de surveillance du procédé en temps réel (PAT) ainsi que les techniques de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisées comme outils. Chaque fabricant est responsable de déterminer et de justifier le nombre de cycles requis pour démontrer que le procédé est en mesure de produire de manière cohérente un résultat de qualité.

On peut également avoir recours à une méthode hybride, mêlant l'approche traditionnelle et concomitante. Une connaissance approfondie du produit et de son processus est requise pour avoir recours à cette méthode.

d. Suivi et autres paramètres (6,8)

Les producteurs doivent assurer la qualité du produit en maintenant un contrôle constant tout au long de son cycle de vie, en évaluant les tendances du processus associé. Il est essentiel de réexaminer régulièrement l'étendue et la fréquence de la surveillance continue du processus, afin de maintenir son état validé. À n'importe quel stade du cycle de vie du produit, il peut être approprié d'ajuster les exigences pour refléter le niveau actuel de connaissance du processus et de ses performances.

La surveillance continue du processus doit suivre un protocole approuvé ou des documents équivalents, avec la préparation d'un rapport documentant les résultats obtenus. L'utilisation d'outils statistiques est recommandée, le cas échéant, pour étayer les conclusions sur la variabilité et la capacité d'un processus spécifique, garantissant ainsi son contrôle.

Il est nécessaire d'appliquer la surveillance continue du processus tout au long du cycle de vie du produit pour soutenir le statut de validation du produit, tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. Les changements doivent également être pris en compte, et la nécessité de mesures supplémentaires, telles que le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.

Pour tous les produits, quelle que soit l'approche adoptée, les connaissances relatives au procédé provenant des études de développement ou d'autres sources doivent être accessibles au site de fabrication. Ces connaissances serviront de base aux activités de validation.

Les cycles ne doivent être lancés que par le personnel formé conformément aux BPF, en suivant la documentation approuvée. La participation du personnel de production facilite généralement la compréhension de la réalisation du procédé. Les fournisseurs de matières premières et d'articles de conditionnement critiques doivent être qualifiés avant la fabrication des lots de validation ; autrement, une justification reposant sur les principes de gestion du risque qualité doit être documentée.

La mise sur le marché des lots de validation doit être préalablement définie. Les conditions de production des lots doivent pleinement respecter les BPF, les critères d'acceptation de la validation, les critères de vérification continue du procédé (le cas échéant) ainsi que l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation d'essai clinique.

Tous ces paramètres et méthodes de validation peuvent être utilisés dans un procédé de fabrication, mais également pour valider des méthodes d'analyses, de nettoyage, de transport.

Le principe de la validation de procédé, ainsi que la nécessité de cette validation pour garantir la maîtrise de notre production a été présenté dans cette partie. Nous allons maintenant présenter et définir le procédé qui est au cœur de ce travail : la désinfection.

2.2. Désinfection (9,10,11)

2.2.1. Définition et objectif

En industrie pharmaceutique, la désinfection fait référence à un processus visant à éliminer, tuer ou réduire de manière significative la présence de micro-organismes indésirables, tels que les bactéries, les virus, les champignons. Ces micro-organismes peuvent se retrouver sur des surfaces, des équipements, des matières premières ou des environnements de production. La désinfection est une mesure cruciale pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

La désinfection est intégrée dans les BPF et les normes de contrôle de la contamination pour maintenir des conditions contrôlées dans les zones de production pharmaceutique. Elle s'applique à différentes étapes du processus de fabrication, depuis la manipulation des matières premières jusqu'à la production, le conditionnement et le stockage des produits finis. Les protocoles de désinfection sont élaborés de manière à assurer la conformité réglementaire et à minimiser les risques de contamination microbienne, contribuant ainsi à la qualité et à la sécurité des produits pharmaceutiques.

2.2.2. Les différentes méthodes de désinfection (12)

Les procédures de désinfection en industrie pharmaceutique se divisent en deux grandes catégories : la désinfection physique et la désinfection chimique.

La désinfection physique utilise deux paramètres selon le contexte : la chaleur sèche ou la vapeur. Cette thèse s'inscrivant dans un contexte de bio production, avec des produits thermosensibles, cette approche n'est donc pas adaptée à notre cas.

La désinfection chimique implique l'utilisation de divers agents désinfectants, avec des propriétés destructives pour les microorganismes, tels que des solutions alcooliques, des peroxydes, des dérivés chlorés ou d'autres substances spécifiquement formulées. Ces agents sont choisis en fonction de leur efficacité contre les types spécifiques de micro-organismes ciblés et de leur compatibilité avec les équipements et les surfaces. Ce travail se concentre principalement sur le peroxyde d'hydrogène, noté H_2O_2 , qui sera défini dans la partie suivante.

Dans le cadre de la désinfection chimique, il existe plusieurs méthodes. La première, la plus simple, est l'essuyage humide. C'est une méthode qui consiste à utiliser des lingettes ou des tissus imbibés d'une solution désinfectante pour nettoyer et désinfecter les surfaces. Cette méthode est appréciée pour sa praticité, sa facilité d'utilisation et son efficacité sur une grande variété de surfaces. Cependant, elle présente un inconvénient majeur : elle repose sur une intervention humaine, et est donc peu reproductible.

La seconde, est la Désinfection des Surfaces par Voies Aériennes (DSVA), et correspond à l'utilisation de systèmes automatisés pour vaporiser ou nébuliser un produit désinfectant dans la pièce. C'est une technique qui nécessite plus de ressources, de mise en place, et une revalidation constante, mais permet d'avoir une bonne reproductibilité. Cette technique sera détaillée dans la partie suivante.

2.2.3. Focus sur l' H_2O_2 (12)

Le peroxyde d'hydrogène, également connu sous le nom d'eau oxygénée, est un composé chimique constitué de deux atomes d'hydrogène et de deux atomes d'oxygène (H_2O_2). En industrie pharmaceutique, le peroxyde d'hydrogène est souvent utilisé comme désinfectant en raison de ses propriétés oxydantes puissantes.

En tant que désinfectant, le peroxyde d'hydrogène est stocké sous forme aqueuse. Puis, au contact de l'air, il va se transformer en libérant des radicaux libres de dioxygène et de l'eau, comme décrit dans l'équation de réaction ci-dessous en figure 2. Ce sont ces radicaux libres qui possèdent le pouvoir oxydant, et sont très nocifs pour les microorganismes. Ils vont se lier aux protéines des microorganismes, et causer leur destruction par oxydation.

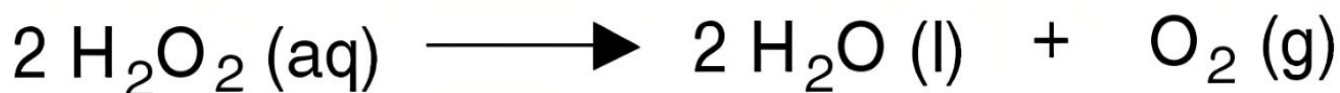


Figure 2 : Equation de la réaction de transformation de l' H_2O_2

Il est efficace contre un large éventail de micro-organismes, comme des bactéries, des virus, ou encore des spores. C'est un choix polyvalent pour maintenir des conditions contrôlées dans l'industrie pharmaceutique.

Cette transformation au contact de l'air indique également un défi pour sa conservation. En effet, une fois les bidons de stockage ouverts, le peroxyde d'oxygène va peu à peu se transformer, et perdre de son efficacité. La durée recommandée par les fabricants est généralement d'un mois après la première ouverture. Si cette durée est dépassée, le produit ne peut plus être considéré comme efficace, et doit être remplacé.

L'utilisation du peroxyde d'hydrogène comme désinfectant en industrie pharmaceutique est réglementée et suit des protocoles spécifiques conformes aux bonnes pratiques de fabrication et aux normes de contrôle de la contamination. Il peut être utilisé pour la désinfection de surfaces, d'équipements, d'instruments, de contenants et d'autres zones critiques au sein des installations de production pharmaceutique.

Il est important de noter que la concentration du peroxyde d'hydrogène, les conditions d'application et les temps de contact peuvent varier en fonction des exigences spécifiques du processus de désinfection et des réglementations en vigueur. Les fabricants pharmaceutiques doivent mettre en œuvre des protocoles appropriés pour garantir l'efficacité de la désinfection tout en maintenant la sécurité et la qualité des produits.

2.2.4. Désinfection des surfaces par Voie Aérienne (DSVA) (12,13)

La Désinfection des Surfaces par Voie Aérienne est une méthode de désinfection de l'intégralité des surfaces (matériel, murs, plafond et sol) d'un local par propulsion, dans l'air, d'un produit désinfectant à l'aide d'un équipement. Elle s'effectue hors présence humaine et permet de traiter toutes les surfaces en contact avec l'air par saturation du local. Elle peut être réalisée à titre préventif, à la suite d'un nettoyage manuel (nettoyage approfondi ou mise à blanc), ou seule si les surfaces sont propres ; mais aussi à titre curatif à la suite d'une contamination. Il existe des systèmes de désinfection gazeux, ou brumisé.

Le système gazeux est un processus à la vapeur sous vide, à basse température. Une machine, en figure 3 ci-dessous, va alors faire passer de l' H_2O_2 liquide à l'état gazeux, puis



Figure 3 : Photos d'un appareil de diffusion d' H_2O_2 vaporisé

l'injecter dans le box.

Le système brumisé est un appareil qui va utiliser de l' H_2O_2 liquide, et le diffuser directement dans le box sous forme de microgouttelettes.

Le principe est d'injecter une dose définie d' H_2O_2 dans une pièce étanche afin de saturer l'air ambiant. Un temps de contact minimum est nécessaire afin d'optimiser la désinfection. Ce temps de contact est un des facteurs principaux qui affectent l'efficacité du cycle de désinfection.

Le déroulement classique d'un cycle de désinfection H_2O_2 sur le site de Lyon Porte des Alpes est le suivant (14) :

- Une phase d'injection, en moyenne 15 minutes, afin de saturer l'air de la pièce en H_2O_2 ;

- Une phase de contact, en moyenne 60 minutes, où le produit va pouvoir agir sur les surfaces ;
- Une phase d'aération, qui permet d'éliminer l' H_2O_2 encore présent dans l'air à la fin du cycle.

Cette phase d'aération est importante, car le peroxyde d'hydrogène est un produit hautement irritant pour les voies respiratoires, et oxydant lors d'un contact cutané direct. Afin d'assurer la sécurité du personnel opérant sur le site, il est donc nécessaire de s'assurer que le peroxyde d'hydrogène utilisé pour la désinfection est éliminé à la fin du cycle.

La validation de ce procédé va nous permettre d'apporter la preuve que nous maîtrisons nos cycles, c'est-à-dire qu'ils sont efficaces, reproductibles, et produisent des résultats conformes aux exigences.

Pour cela, des indicateurs biologiques sont utilisés. Ce sont des préparations normalisées de microorganismes sélectionnés et utilisés pour démontrer que le procédé a la capacité d'inactiver des microorganismes ayant une résistance connue (D-value). Dans ce cas, des spores bactériennes et des virus seront utilisées. Les spores étant une forme de résistance bactérienne, il s'agit de la forme la plus dure à détruire. Donc, par extrapolation, si le processus parvient à détruire les bactéries sous forme de spores, il arrivera à les détruire quelles que soient leurs formes.

Ces indicateurs, en figure 4 ci-dessous, se présentent sous forme de petites coupelles en inox, où est déposée une goutte de liquide contenant la charge virale ou bactérienne, avec ou non un milieu interférant.



Figure 4 : Photo de supports pour indicateurs biologiques

Ces indicateurs sont déposés dans la pièce où a lieu le cycle de désinfection, à des endroits préalablement identifiés comme critiques, c'est-à-dire où l' H_2O_2 a du mal à se diffuser. Ils peuvent être doublés à chaque position, afin de pouvoir les traiter dans différents

laboratoires ou prestataires. Une fois le cycle terminé, ils sont récupérés et analysés au laboratoire de contrôle qualité. L'objectif est défini dans la norme NF EN 17272 : *Antiseptiques et désinfectants chimiques - Méthodes de désinfection des pièces par voie aérienne par des procédés automatisés - Détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide, sporicide, tuberculocide, mycobactéricide, virucide et phagocide*, qui cadre la DSVA. Le tableau des objectifs de la norme est disponible en annexe 1. Dans l'industrie vétérinaire, la norme recommande une diminution de la population de 4 log pour les virus, et 3 log pour les spores bactériennes. Les indicateurs biologiques sont le moyen principal utilisé aujourd'hui pour valider les cycles de désinfection.

Un autre moyen de monitorer un cycle de désinfection est d'utiliser l'hygrométrie. En saturant la pièce en H₂O₂, le taux d'humidité va augmenter, jusqu'à plafonner selon la dose injectée. Le suivi de l'hygrométrie va nous permettre de suivre la transformation du peroxyde d'hydrogène. Il nous permet également de savoir si la pièce est étanche ou non, ou s'il y a présence d'un phénomène de condensation. Ce phénomène de condensation est à éviter, car il empêche la désinfection d'être homogène. En effet, la création de gouttes de condensation va concentrer le produit dans certains points de la pièce. Le brumisât a besoin d'être le plus fin possible, afin de pouvoir se déposer en étant le plus homogène possible sur les différentes surfaces de la pièce.

Ce suivi de l'hygrométrie est fait au moyen de sondes placées dans la pièce à désinfecter. C'est un moyen de suivre la conformité du cycle de désinfection, mais il ne constitue pas en soi un critère d'acceptation. En annexe 2, on peut voir des exemples de plateaux d'hygrométrie conforme, ou de perte d'étanchéité. Ces différentes méthodes de suivi sont toutes définies dans la norme NF 17272.

2.3. Réglementation et normes

2.3.1. Bonnes Pratiques de Fabrication (9,11)

Les Bonnes Pratiques de Fabrication en industrie pharmaceutique sont un ensemble de normes et de lignes directrices qui régissent la fabrication, le contrôle et la distribution des produits pharmaceutiques. C'est un texte opposable, dont le non suivi peut entraîner des sanctions judiciaires.

L'objectif des BPF est de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments produits, en minimisant les risques associés à leur fabrication et en assurant la conformité aux exigences réglementaires. Elles abordent de nombreux points critiques dans l'industrie pharmaceutique, comme les installations et équipements, le personnel, la documentation, le contrôle qualité, le stockage et la distribution, le système de gestion de la qualité, etc.

Les BPF sont régulièrement mises à jour et adaptées pour refléter les meilleures pratiques industrielles, les exigences réglementaires en constante évolution et les avancées technologiques. La conformité aux BPF est une condition préalable essentielle pour obtenir l'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques. Elles existent également aux Etats-Unis sous le nom des "Good Manufacturing Practices".

a. Annexe 1 (10)

L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication est une partie spécifique des BPF qui concerne les exigences relatives à la fabrication de médicaments stériles. Elle couvre un certain nombre de sujets cruciaux pour la fabrication stérile, tels que les salles propres, les équipements, les procédures de fabrication, les systèmes de ventilation, les contrôles environnementaux, et la qualité de l'air. L'objectif principal de cette annexe est de fournir des lignes directrices détaillées pour prévenir la contamination des médicaments stériles pendant leur fabrication.

Il est essentiel pour les fabricants de médicaments stériles de se conformer à l'Annexe 1 pour garantir la qualité, la sécurité, et l'efficacité des produits stériles. La conformité à ces normes est évaluée lors d'inspections réglementaires. Les laboratoires pharmaceutiques doivent rester informés des mises à jour de l'Annexe 1 et ajuster leurs pratiques en conséquence pour se conformer aux dernières normes réglementaires. Elle a récemment été mise à jour, en 2022, avec une mise en application en août 2023.

b. Annexe 15 (6)

L'annexe 15 des BPF est spécifique à la Qualification et la Validation en industrie pharmaceutique. Cette section expose les principes de qualification et de validation qui sont pertinents pour les installations, équipements, utilités et procédés impliqués dans la production de médicaments. Ces principes peuvent éventuellement être étendus à

l'évaluation des substances actives. Elle définit toutes les étapes nécessaires au bon déroulement du processus, de sa planification, sa documentation, à son suivi dans le temps, ou au contrôle des changements.

2.3.2. Pharmacopée Européenne (15)

La Pharmacopée européenne (Ph. Eur.) est un recueil de normes et de spécifications destiné à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et des substances actives utilisés en Europe. La Ph. Eur. constitue une référence normative pour les autorités réglementaires pharmaceutiques, les fabricants de médicaments et les professionnels de la santé dans les pays membres du Conseil de l'Europe.

La Pharmacopée européenne couvre un large éventail de domaines, allant des matières premières pharmaceutiques aux produits finis, en passant par les méthodes d'analyse, les procédures de fabrication, les emballages et les contrôles de qualité. Son principal objectif est de fournir des normes harmonisées pour faciliter le commerce des produits pharmaceutiques en Europe en garantissant un niveau de qualité uniforme.

La Ph. Eur. est régulièrement mise à jour pour refléter les avancées scientifiques et technologiques, ainsi que les évolutions dans la réglementation pharmaceutique. Les révisions sont effectuées par des groupes d'experts nationaux et internationaux, qui examinent les nouvelles données scientifiques et les meilleures pratiques. Les normes établies par la Ph. Eur. sont élaborées de manière à être applicables de manière pratique, tout en garantissant un niveau élevé de protection de la santé publique. Sa dernière version, la 11e, est entrée en vigueur le 1er janvier 2023.

Le processus de mise à jour de la Ph. Eur. implique une collaboration étroite avec l'industrie pharmaceutique, les autorités réglementaires et les professionnels de la santé. Cette approche favorise la transparence et l'acceptation générale des normes par l'ensemble de la communauté pharmaceutique. La Ph. Eur. tient également compte des développements internationaux, et ses normes sont souvent alignées sur celles d'autres pharmacopées, telles que la Pharmacopée américaine ou la Pharmacopée japonaise, pour faciliter le commerce international des médicaments.

Les monographies de la Ph. Eur. décrivent en détail les caractéristiques des substances, des produits intermédiaires et des produits finis, ainsi que les méthodes d'essai et les critères de qualité associés. Ces monographies couvrent divers aspects, tels que la pureté, la composition, la stabilité, la posologie et les emballages. Les fabricants de médicaments peuvent se conformer à ces normes pour obtenir une certification de conformité à la Ph. Eur., renforçant ainsi la confiance dans la qualité de leurs produits.

La Pharmacopée européenne joue un rôle essentiel dans la garantie de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments en Europe. Elle fournit un cadre réglementaire harmonisé qui facilite le commerce des produits pharmaceutiques tout en assurant la protection de la santé publique. La constante évolution de la Ph. Eur. reflète l'engagement envers l'amélioration continue et la promotion des meilleures pratiques dans le domaine pharmaceutique.

2.3.3. Normes ISO

Les normes ISO, ou normes de l'Organisation Internationale de Normalisation (International Standardisation Organisation en anglais), sont des documents élaborés par des experts internationaux issus d'une organisation non gouvernementale internationale. Le but principal des normes ISO est de fournir des spécifications pour des produits, services et systèmes, afin d'assurer leur qualité, sécurité et efficacité. Ces normes visent à faciliter le commerce international en établissant des critères communs et en favorisant l'interopérabilité entre les produits et services.

Les normes ISO couvrent une vaste gamme de domaines, tels que la technologie, l'industrie, l'environnement, la sécurité, la gestion de la qualité et bien d'autres. Elles sont volontaires, ce qui signifie que leur adoption n'est pas obligatoire, mais de nombreuses entreprises et organisations choisissent de les suivre pour améliorer leurs processus, assurer la conformité aux exigences internationales et renforcer la confiance des consommateurs. Les normes ISO sont révisées régulièrement pour s'adapter aux évolutions technologiques, économiques et sociales.

Normes ISO 9000 et ISO 9001

Les normes ISO 9000 sont une famille de normes axées sur les systèmes de gestion de la qualité. Elles fournissent des lignes directrices et des principes pour aider les organisations de toutes tailles et de tous secteurs à établir et à améliorer leurs systèmes de gestion de la qualité. L'objectif est d'assurer la qualité des produits ou services fournis par une organisation tout en mettant l'accent sur l'amélioration continue et la satisfaction du client.

La norme ISO 9001 (16) établit les critères pour un système de gestion de la qualité efficace. Elle définit les exigences que les organisations doivent satisfaire pour mettre en place et maintenir un système de gestion de la qualité qui améliore continuellement la satisfaction du client et la performance globale de l'organisation. Elle couvre des aspects tels que la documentation des processus, la gestion des ressources, la réalisation du produit ou du service, la mesure, l'analyse et l'amélioration continue. L'adoption de la norme ISO 9001 est souvent perçue comme un moyen d'atteindre la certification de la qualité, délivrée par des organismes accrédités.

2.3.4. Normes AFNOR

L'AFNOR, ou Association Française de Normalisation, est un organisme français chargé de définir et de promouvoir les normes en France. Les normes de l'AFNOR sont des références techniques élaborées par consensus entre les acteurs concernés dans différents domaines. Elles garantissent la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits, services et systèmes. Elles peuvent également décrire des méthodes d'essai, des recommandations d'usage, des exigences réglementaires, et d'autres aspects pertinents pour assurer la compatibilité et l'interopérabilité.

Ces normes sont volontaires, ce qui signifie qu'elles ne sont pas obligatoires par la loi, sauf si elles sont expressément référencées dans la réglementation. Cependant, elles sont largement adoptées dans l'industrie, le commerce, et d'autres secteurs, car elles facilitent la communication entre les parties prenantes, améliorent la qualité des produits et services, et favorisent l'innovation.

Les normes de l'AFNOR peuvent couvrir une multitude de domaines tels que l'industrie, la construction, la santé, l'environnement, les technologies de l'information, et bien d'autres.

Elles sont élaborées en collaboration avec des experts, des professionnels, des associations, et d'autres parties prenantes afin de garantir une représentation équilibrée des intérêts et des besoins de toutes les parties concernées.

Il est important de noter que les normes de l'AFNOR peuvent être harmonisées au niveau européen ou international pour favoriser la libre circulation des biens et des services dans ces zones géographiques.

Norme NF EN 17272 (13,17)

La norme NF EN 17 272 définit une méthode d'essai applicable aux antiseptiques et désinfectants chimiques. Cette norme concerne des produits spécifiques conçus pour la désinfection des surfaces par voies aériennes par des procédés automatisés.

L'objectif de la méthode NF EN 17 272 est d'évaluer l'efficacité bactéricide, fongicide, levuricide, sporicide, tuberculocide, mycobactéricide, virucide et phagocide des produits soumis aux tests.

La procédure d'essai décrite a pour but de déterminer les capacités désinfectantes des procédés chimiques sans l'intervention manuelle d'un opérateur pour appliquer le désinfectant dans l'air.

Les produits conformes à la norme NF EN 17 272 sont utilisés dans divers secteurs tels que médical, vétérinaire, agro-alimentaire, industriel, domestique et collectif.

Il convient de noter que la norme NF EN 17 272 couvre la désinfection des surfaces non poreuses, excluant la désinfection de l'air. L'objectif des produits étudiés est de désinfecter l'intégralité de la zone traitée, y compris les surfaces externes des équipements présents dans ces locaux.

Toutes les méthodes destinées au traitement de l'air et à la désinfection des dispositifs médicaux ne sont pas incluses dans le champ d'application de la norme NF EN 17 272. Cette norme concerne uniquement les procédés où le produit est dispersé dans l'air.

2.3.5. Réglementation spécifique vétérinaire

a. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) est une agence française créée en 2010 résultant de la fusion de différentes agences de sécurité sanitaire. Elle opère sous la tutelle des ministères français chargés de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, du travail et de la consommation. Elle a pour mission de protéger la santé humaine et animale, d'assurer la sécurité des aliments, de garantir la santé au travail et de préserver l'environnement. Pour cela, l'agence conduit des expertises scientifiques indépendantes, évalue les risques et formule des recommandations pour orienter les politiques publiques.

b. Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

Selon l'ANSES : "L'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) est, au sein de l'ANSES, l'autorité compétente française en matière d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire en France. L'agence est implantée à Javené, près de Fougères en Ille-et-Vilaine et emploie 80 personnes, essentiellement des cadres scientifiques. Les pouvoirs publics ont souhaité à ce titre que l'ANMV s'inscrive dans une dynamique d'amélioration continue au service de la protection de la santé publique ainsi que de la santé et du bien-être animal. À cette fin, l'ANMV se doit de mettre en œuvre le dispositif juridique existant avec indépendance, compétence et impartialité."

L'ANMV a pour mission principale de contribuer à garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments vétérinaires sur le marché français. Ses responsabilités englobent l'évaluation, l'autorisation, la surveillance et la gestion des risques associés à l'utilisation de ces médicaments.

Les principales fonctions de l'ANMV incluent :

- **Évaluation des Demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : L'agence examine les demandes soumises par les fabricants de médicaments vétérinaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cette évaluation porte sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.

- Pharmacovigilance : Une fois qu'un médicament vétérinaire est sur le marché, l'ANMV surveille en continu son utilisation. Cela inclut la collecte et l'analyse des données sur les effets indésirables et les résidus, ainsi que la prise de mesures appropriées en cas de problèmes de sécurité.
- Gestion des Risques : L'agence est responsable de l'identification, de l'évaluation et de la gestion des risques liés à l'utilisation des médicaments vétérinaires. Cela peut inclure des mesures visant à minimiser les risques pour la santé animale, humaine et environnementale.
- Développement de Recommandations et de Normes : L'ANMV contribue à l'élaboration de recommandations et de normes en matière d'utilisation des médicaments vétérinaires. Elle peut également participer à des initiatives nationales et internationales visant à harmoniser les réglementations.

L'ANMV joue un rôle crucial dans la protection de la santé animale, humaine et environnementale en régulant les médicaments vétérinaires. Elle veille à ce que ces produits soient sûrs, efficaces et conformes aux normes réglementaires, contribuant ainsi à la sécurité et à la qualité des soins vétérinaires en France. Au même titre que l'ANSM en santé humaine, elle est le principal interlocuteur de l'industrie pharmaceutique vétérinaire sur le plan gouvernemental et légal.

Les différents principes énoncés dans ce travail ont été abordés, et le cadre réglementaire a été défini. La description du changement et de la stratégie de validation peut maintenant être décrite.

3. Description du changement

Dans cette partie, la stratégie envisagée pour répondre aux objectifs sera abordée. Les différentes problématiques ainsi que les différents choix auxquelles l'équipe de validation a été confronté y seront abordés. Puis, les étapes composant la planification et le déroulement des cycles exploratoires seront détaillées. Après avoir défini le produit candidat, l'objectif est de le tester dans des conditions de production, notamment en condition de température froide. Les détails techniques des opérations de désinfection y seront également abordés.

3.1. Stratégie de validation

A la suite de la présentation des problématiques de la mission, deux objectifs clairs s'en dégagent :

- Identifier le produit remplaçant du S6[®], valider le nouveau couple équipement/produit, et mettre en place une stratégie de validation des sas du site de production ;
- Trouver de nouveaux paramètres de cycles de désinfection permettant la résolution de l'écart ANSES concernant les flacons froids.

3.1.1. Choix du produit candidat

Il est nécessaire d'identifier un produit capable de remplacer le S6[®]. Il existe 3 candidats possibles, dans la même catégorie de produit biocide :

- Le premier, le SPP[®], de la société Mobivatch, qui est un mélange d'H₂O₂ et d'acide peracétique. Il présente également l'avantage d'avoir déjà été validé avec l'équipement de diffusion utilisé en routine sur le site.
- Le second est un autre mélange H₂O₂ + acide peracétique, le PhileaSafe[®], de la société DEVEA. Il est sensiblement identique au SPP de la société Mobivatch.
- Le troisième et dernier produit, l'O2Safe[®], également conçu par la société DEVEA, qui est un concentré d'H₂O₂ à 7,4 %.

Les deux premiers produits sont des composés puissants, qui ont prouvé leur efficacité biocide par le passé. Mais ils présentent des effets secondaires, comme une forte odeur, ou

encore des dépôts jaunâtres sur les surfaces. Ces contraintes se sont révélées bloquantes au niveau Hygiène Santé et Environnement, ou HSE, et ces produits ont donc été écartés.

Les initiatives HSE visent à prévenir les accidents, à protéger la santé des travailleurs et à minimiser l'impact environnemental des activités d'une entreprise. En pratique, les programmes HSE comprennent des politiques, des procédures, des formations et des dispositifs de suivi visant à assurer la conformité aux normes réglementaires, à promouvoir une culture de sécurité au sein de l'entreprise et à minimiser les risques pour les employés, les clients, et l'environnement.

Le choix s'est donc porté sur l'O2Safe. Ce produit est également le seul produit français de ce type à avoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (18). Les temps de contact décrits dans l'AMM sont les mêmes que ceux utilisés en routines sur le site LPA (14).

Selon la norme NF EN 17272, un couple équipement de désinfection / produit de désinfection doit être validé afin de pouvoir être utilisé. Le fabricant du nouveau produit biocide n'étant pas le même que celui de notre parc d'appareil de désinfection actuel, il est donc nécessaire de valider son efficacité.

L'objectif est de démontrer que le nouveau produit a au moins la même efficacité que le produit historique dans les conditions réelle d'utilisation du site. Il faut donc valider son activité biocide sur plusieurs microorganismes différents. Des indicateurs biologiques ont été utilisés afin de pouvoir fournir un niveau de preuve suffisant, notamment des spores de *Geobacillus stearothermophilus*, ainsi que des indicateurs viraux de Parvovirus canin.

Le *Geobacillus stearothermophilus* a été choisi car c'est une spore du commerce qui est déjà utilisée sur le site, et présente un profil de résistance à l'H₂O₂ similaire à la spore de référence, le *Bacillus subtilis*. (12,13)

Le Parvovirus canin a été choisi car c'est un virus nu de petite taille, qui est produit sur le site au bâtiment 400, 401 et 402, et contrôlé au bâtiment 600. Le fait que ce virus ne soit pas enveloppé est important, car l'H₂O₂ attaque de manière préférentielle la membrane lipidique des virus. Il a un profil de résistance à l'H₂O₂ similaire au virus de référence, le Parvovirus porcin. Différentes sondes hygrométriques ont également été placées, dans la charge ou bien hors du flux, afin de s'assurer de l'étanchéité du sas, et monitorer la saturation de la pièce par le brumisât.

Ces tests nous ont permis de récupérer et compiler des données, qui seront étudiées dans la partie Résultats.

3.1.2. Choix des paramètres de cycle

Différents leviers ont été identifiés afin de rendre les cycles plus efficaces en basse température. La température de la charge (+5°C) ne pouvant pas être modifiée compte tenu des enjeux de stabilité des produits, les possibilités sont les suivantes :

- Augmenter le temps de contact de l'H₂O₂ :

Augmenter le temps de contact de l'H₂O₂ est une des solutions explorées. En effet, c'est un des facteurs majeurs qui régit l'efficacité d'un produit biocide. Sur le site, les temps de contact se situent souvent à 60 minutes. Les standards des fabricants sont entre 120 et 180 minutes. Il y a donc un écart significatif, qui peut expliquer la difficulté à valider la désinfection des charges froides. Cet écart s'explique grâce aux TOR.

Les TOR, ou bien Time Out of Refrigeration, sont des temps validés, durant lesquels le produit reste stable à des températures plus élevées que sa température de stockage. Ils ne peuvent pas être dépassés, sous peine de risquer un « impact produit » significatif (19). C'est un des enjeux majeurs de notre problématique : chaque augmentation de la durée du cycle va diminuer la marge de manœuvre des équipes de production. Si l'on augmente trop le temps de diffusion, cela demanderait alors de revalider l'intégralité des TOR des produits qui transitent par ce sas. Cela serait trop onéreux et chronophage. Cette solution n'est donc pas la solution privilégiée.

- Augmenter la dose injectée d'H₂O₂ :

Sur les conseils de la société productrice de l'O2Safe, DEVEA, la dose classique utilisée sur site de 12 ml/m³ a été augmentée. Les deux options envisagées sont d'augmenter cette dose à 15 ml/m³, ou alors de lancer des doubles cycles. Cette méthode implique d'enchaîner deux cycles courts à la suite, en réduisant la dose de chaque cycle à 10 ml/m³, comme décrit dans le schéma ci-dessous. Augmenter la dose d'H₂O₂ permet de contrer la consommation de l'H₂O₂ par condensation, et garder une saturation de l'air de la pièce. La méthode du double cycle a pour avantage de remettre de l'H₂O₂ en suspension au milieu du cycle, et ainsi limiter l'effet de condensation. La figure 5 illustre cette approche.

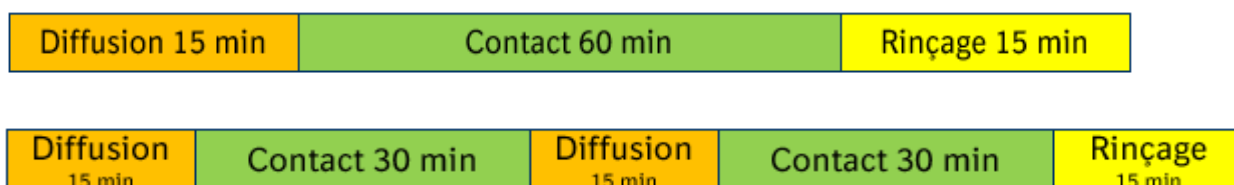


Figure 5 : Schéma de comparaison entre la méthode simple cycle (en haut) et double cycle (en bas)

- Changer d'équipement :

Concernant le matériel, deux choix étaient possibles : conserver le parc matériel existant, et effectuer les tests du nouveau produit avec l'appareil de diffusion historique du site ; ou bien tester un nouvel appareil en parallèle du changement de produit.

L'appareil historique, le Maxibio® de la société Mobiwatsh, ne permet pas une diffusion optimale et homogène du produit, et favorise ainsi la condensation de l'H₂O₂ sur les surfaces. Des essais ont donc été réalisés avec un nouvel appareil, de la société DEVEA, le Philea75®. C'est un appareil moderne, qui produit un brumisât beaucoup plus fin, de l'ordre de la microgouttelette (5 à 10 µm). Ces des appareil sont disponibles en figure 6.

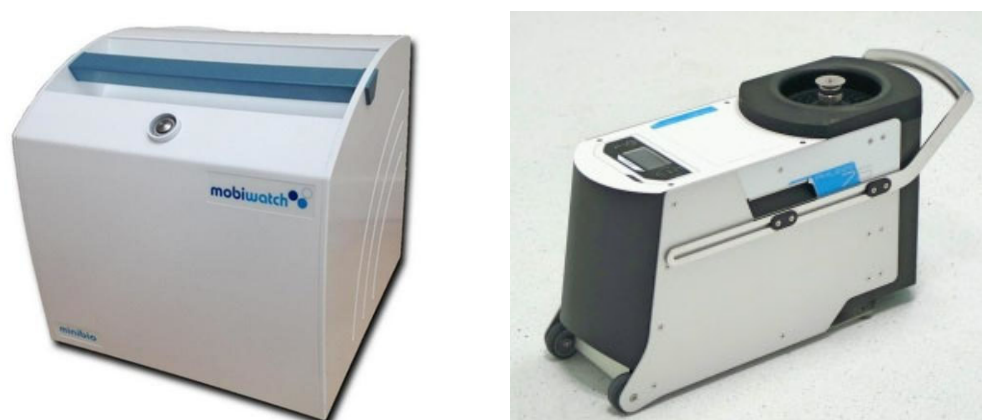


Figure 6 : Photos de l'appareil Maxibio® de la société Mobiwatsh (à gauche) et l'appareil Philea 75® de la société DEVEA (à droite)

Afin de tester ces nouveaux paramètres, et voir lesquels sont efficaces dans les conditions d'utilisation du site, des sessions de tests exploratoires ont été mises en place. Ces tests sont réalisés dans des conditions critiques, sur une charge de 300 flacons froids répartis dans un charriot. Cette charge est la charge « worst case » du site. Une charge « worst case » signifie qu'il s'agit de la charge la plus compliquée à désinfecter, avec le volume le plus grand, le plus de recoins, le plus d'éléments différents. Il est accepté dans l'annexe 15 des BPF que de valider une charge « worst case » permet de couvrir les validations des charges moins

critiques, avec des configurations plus favorables à la désinfection. La configuration utilisée pour ces tests est décrite en annexe 3 pour les sas C105 et LD 134.

Les différentes configurations utilisées sont décrites dans les figures 7 et 8 ci-dessous (20) :

- Configuration A : Appareil Maxibio

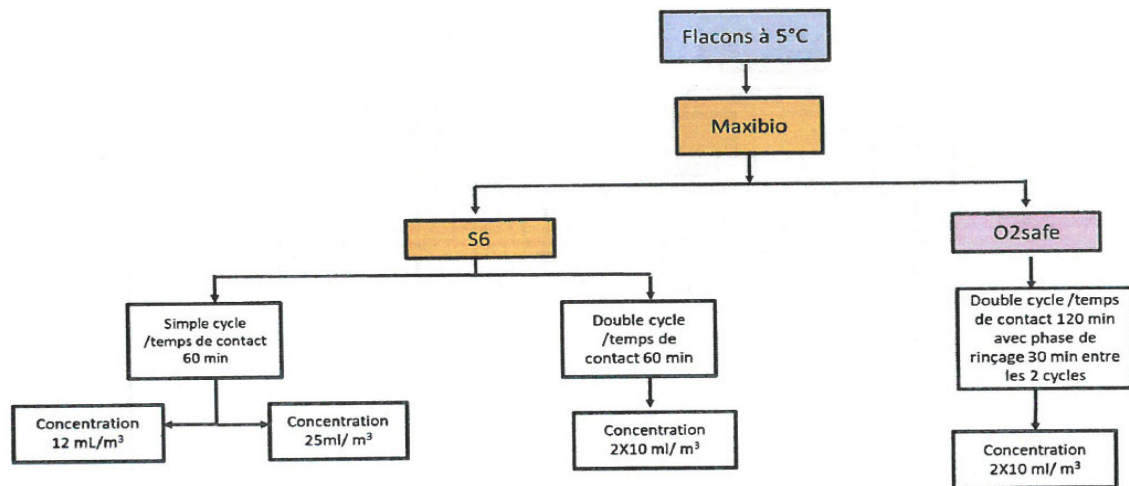


Figure 7 : Schéma de la configuration A des tests sur charge froide

- Configuration B : Appareil Philea 75

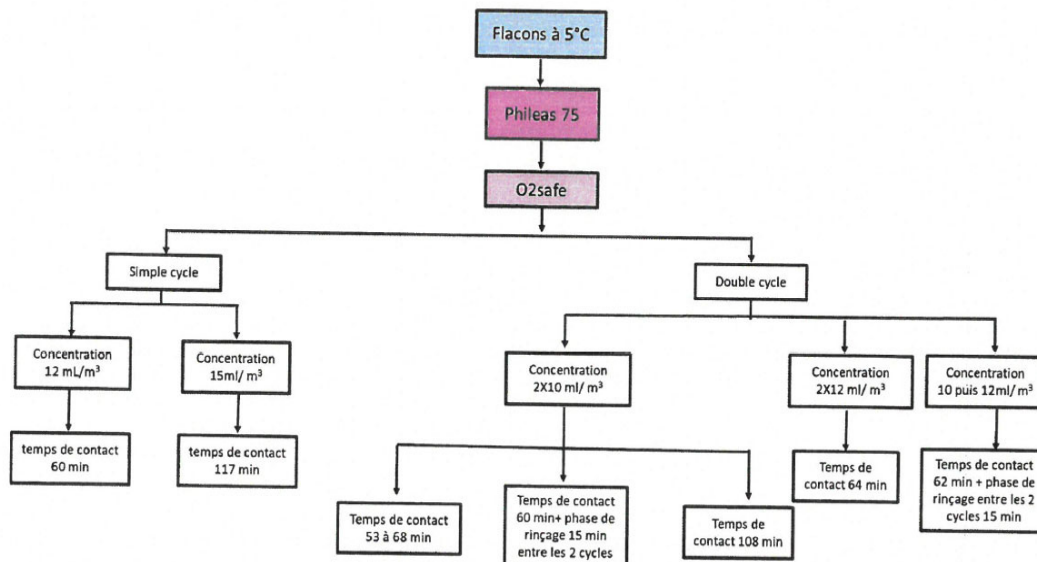


Figure 8 : Configuration B des tests sur charge froide

3.1.3.Choix de l'approche de validation

Une fois le produit identifié, une approche de validation a été mise au point afin de valider le nouveau couple équipement/produit.

Deux choix étaient alors possible :

- Réaliser une validation initiale sur tous les sas du site avec le nouveau couple équipement/produit ;
- Identifier les sas avec la configuration et la charge « worst case », et réaliser une validation initiale uniquement sur ceux-ci. Les autres seront validés lors de leurs validations périodiques.

Le premier choix a l'avantage de fournir des données plus robustes, mais augmente considérablement la charge de travail, et les ressources dépensées. Le second choix vise une approche plus efficace, avec un nombre de cycles plus faibles à réaliser, mais demande une justification auprès des autorités, et un travail d'identification préalable. C'est la seconde option qui a été retenue.

Un inventaire de tous les sas et box du site qui sont désinfectés par H₂O₂ brumisé a été dressé, ainsi que leurs charges worst case. Une cotation a été réalisée afin d'identifier les sas plus critiques qui seront à valider. La cotation prend en compte la complexité du sas, la taille de la charge, et enfin le retour d'expérience des non-conformités dans ce sas. Cela nous permet ainsi d'identifier 1 sas par bâtiment, ainsi que par famille de charge. Cette cotation est disponible en annexe 4.

Les différentes familles de charges sont déterminées par :

- Similitude des articles dans la charge : poubelles, sac de linge, sac flacons roulants, ...
- Similitude de fonction : charge matériel / déchet, sas désinfecté vide

Les familles de charges définies sont les déchets (poubelles, sacs), les flacons roulants, les alvéoles et le matériel (charriots, caisses, plateaux de lyophilisateurs).

Une fois les sas critiques identifiés, la stratégie de validation est définie :

- Sur les sas identifiés comme critiques, réalisation d'une validation initiale, avec 3 runs conformes consécutifs avec indicateurs viraux ;
- Sur les sas identifiés comme non critiques, la validation se fera lors de la validation périodique annuelle, en 2023.

En effet, la validation de la désinfection d'un sas critique couvrira les désinfections des sas moins critiques. Cette approche nous permet de rationaliser le nombre de cycles de validation, tout en s'assurant de l'efficacité de la désinfection. Elle est décrite dans la figure 9 ci-dessous.

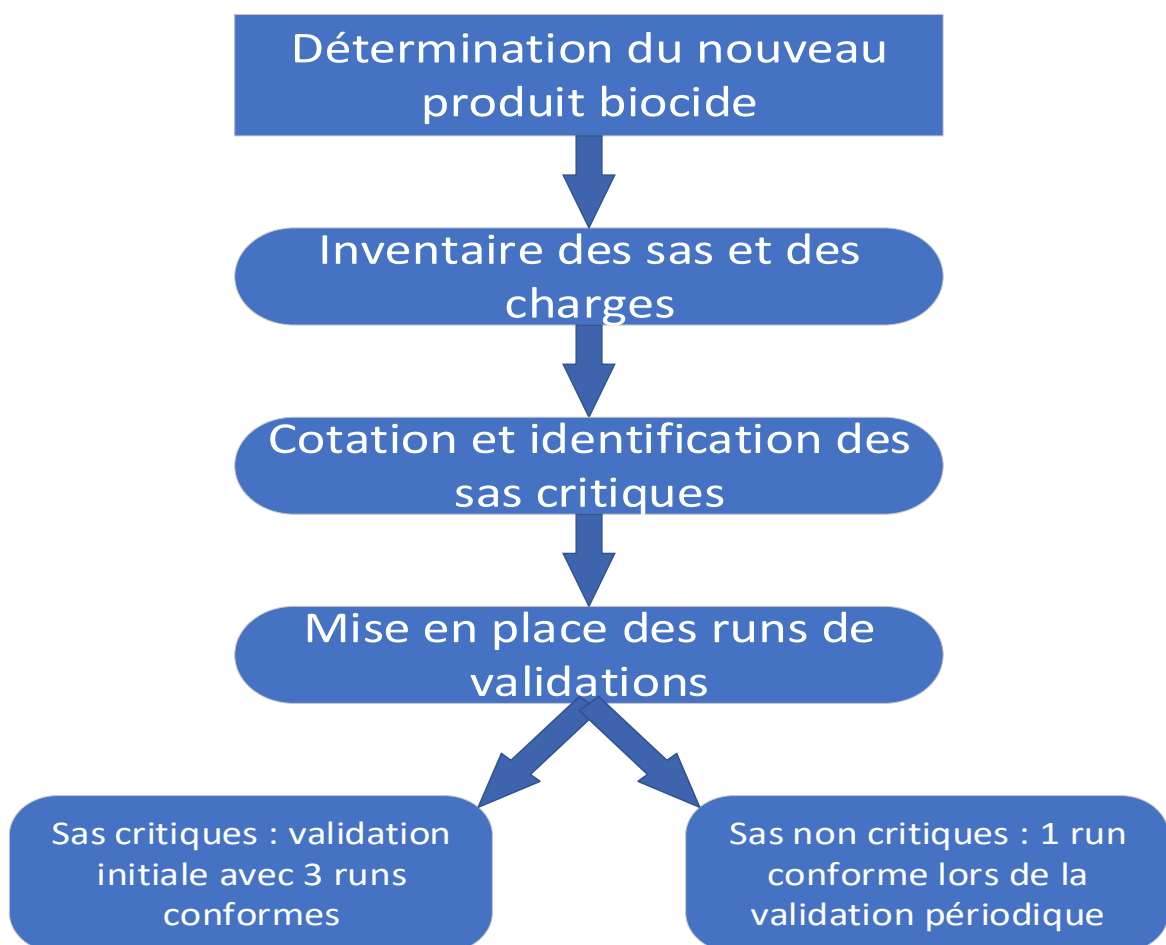


Figure 9 : Schéma de la stratégie de validation du nouveau produit

3.1.4. Validation de l'activité virucide

En parallèle de cette validation du couple produit de désinfection / équipement de désinfection, il est nécessaire de revalider l'efficacité virucide du nouveau couple. Cette validation permet de prouver l'efficacité du nouveau produit désinfectant dans nos conditions d'utilisation.

Pour cela, lors des validations initiales sur les sas identifiés comme critiques, nous allons utiliser des indicateurs viraux. Les indicateurs viraux utilisés pour valider l'efficacité de la désinfection sont des indicateurs réalisés avec du parvovirus canin, pour les raisons citées plus haut.

Concernant la zone de l'ovoculture, le sas avec alvéoles présente une configuration worst case, en raison d'une très grande surface à désinfecter. Cette zone étant particulièrement difficile à désinfecter, deux autres virus ont été choisis : l'IBV (souche H120 ou BI88) et l'EIA. Ce sont deux virus qui sont manipulés dans la zone de production, contrairement au parvovirus canin.

L'IBV (souche H120 ou BI88) est un gamma coronavirus, un virus enveloppé de grande taille. Il est sensible à l' H_2O_2 et à la chaleur.

L'EIA est un rétrovirus, un virus non enveloppé de petite taille, donc plus résistant à l' H_2O_2 .

Nous avons décidé de valider avec les deux virus : l'IBV, qui est présent sur la charge la plus complexe du sas, et l'EIA, qui est présent sur une charge moins complexe, mais avec un profil de résistance plus important à l' H_2O_2 . Cela permet de nous rapprocher au mieux des conditions réelles de production, et ainsi valider notre procédé avec le juste niveau d'exigence.

Les indicateurs viraux seront chargés initialement à 7log de virus afin de pouvoir quantifier l'efficacité du cycle de désinfection. Ils seront formulés dans un milieu interférant à 3g/L de BSA afin de simuler un environnement « peu sale » conformément à la norme NF EN 17272.

L'activité virucide du nouveau couple sera jugée satisfaisante s'il est possible d'obtenir une réduction de 4 log, conformément à nos critères d'acceptation en vigueur, et à la norme NF EN 17272.

Dans les différents runs de validations, nous avons fait le choix de placer les indicateurs viraux, suivant la configuration de la charge, aux différents endroits jugés comme critiques :

- Sous l'appareil de désinfection, qui représente le point « worst case » en dehors du flux ;
- Au cœur de chaque charge (charriot, étagère, caisse). Ils devront être répartis de manière homogène dans la charge ;
- Un témoin positif sera également toujours conservé pour analyse.

3.2. Mise en place des cycles exploratoires

3.2.1. Chronologie

Plusieurs points rentrent en compte lors de la planification chronologique du changement :

- Le produit biocide historique, le S6®, va voir sa production arrêtée par le fabricant, compte tenu de sa prochaine interdiction par les autorités européennes. Le fabricant a assuré que les stocks seraient suffisants pour l'année 2022/2023, mais ne pouvait pas donner plus d'informations.
- L'écart de L'ANSES datant de 2017, une priorisation se devait d'être effectuée sur l'année 2022, afin de pouvoir fournir des résultats aux autorités.

Ces deux points montrent une certaine urgence à moyen terme, avec pour objectif une résolution en 2023/2024.

Cette mission chez Boehringer-Ingelheim se déroulant de septembre 2021 à septembre 2022, un plan d'action a été élaboré comme suit :

- Novembre 2021 – Avril 2022 : Réalisation des cycles exploratoires. Ces cycles nous permettent de valider l'utilisation du nouveau produit biocide dans les

conditions habituelles du site. Tests de nouveaux paramètres de cycles sur charge froide ;

- Mai 2022 – Aout 2022 : Elaboration de la stratégie de validation, formation des équipes de production ;
- Septembre 2022 – Janvier 2023 : Réalisation des cycles de validation dans les sas critiques, et mise en place définitive du changement dans les zones par les équipes de production.

3.2.2. Acteurs

Pour mettre en place ces changements, différents acteurs du site de production, et externes ont été mis à contribution :

- Le service de Qualification / Validation du site LPA. Son rôle principal était le pilotage du changement, l'accompagnement et la formation des équipes de production, le traitement des informations remontées par les équipes de production, ainsi que la gestion des échanges avec les acteurs externes au site de production.
- Le service qualité des différents bâtiments de production, qui ont travaillé en étroite collaboration avec le service de validation.
- Les différentes équipes de production des bâtiments 400, 401, 402 et 600 dans lesquels le changement allait se mettre en place. Leurs rôles étaient de mettre en place les différents changements dans leurs routines de production, et de faire remonter les différentes informations au service de validation.
- La société DEVEA, qui avait pour rôle de fournir le nouveau produit candidat, le nouveau matériel de diffusion, ainsi que de conseiller le service de validation.
- Le laboratoire VirHealth, qui avait pour rôle de fournir les indicateurs biologiques viraux, ainsi que leurs analyses après désinfection.
- Le Laboratoire KeyBio, qui avait pour rôle l'analyse des indicateurs biologiques bactériens après décontamination.

3.2.3. Formation

De nombreuses formations ont été mises en place afin de s'assurer de la pérennité du changement au sein du site de production.

Tout d'abord, une formation a été mise en place entre la société DEVEA et le service de validation, concernant l'utilisation de son matériel et nouveau produit.

Puis, des formations à l'utilisation des sas, ainsi qu'à l'habillage en classe C/D ont permis au service de validation d'assister directement sur le terrain les équipes de production, ainsi que de réaliser eux-mêmes des cycles tests pour récolter des données.

Ensuite, des séances de formation avec les équipes de production ont été mises en place, afin de les sensibiliser au changement à venir, et les former aux nouveaux paramètres de cycles. Ces séances, tenues par le service de validation, expliquaient en détails la nature du changement, son utilité, ainsi que sa mise en place de manière concrète. Cela a également permis de créer une voie de communication privilégiée entre les services de qualité et de production, afin de faire remonter les informations plus rapidement.

Enfin, une fois le changement acté par le service de validation, une mise à jour documentaire des procédures de désinfection des sas a eu lieu, avec l'incorporation du nouveau produit biocide, et des nouveaux paramètres de cycle. Cette procédure devra alors être lue et signée par tous les intervenants. Elle permettra également la formation de futurs arrivants aux nouvelles pratiques.

3.2.4. Indicateurs

Afin de suivre la mise en place du projet, plusieurs indicateurs clairs ont été mis en place :

- Le nombre de sas de désinfection ayant réalisé leur validation initiale ou périodique avec le nouveau produit ;
- Le pourcentage de conformité des cycles de désinfection à température froide avec les nouveaux paramètres validés ;
- Le pourcentage de personnel formé à la nouvelle procédure ;
- Le nombre d'anomalie relevée dans la première année suivant la mise en place du nouveau produit.

3.3. Déroulement d'un cycle exploratoire étape par étape

3.3.1. Planification

Tout d'abord, les paramètres du test doivent être définis, avec des objectifs clairement définis. Ces paramètres peuvent prendre en compte la charge à désinfecter (son type, sa taille), les paramètres de diffusion du produit (temps de diffusion, temps de contact, temps d'aération), le matériel utilisé (appareil, produit), le choix du sas.

Concernant la charge, une charge dite « worst case » sera préférable, car la validation de sa désinfection couvrira par extrapolation toutes les charges plus simples à désinfecter. Dans le cas abordé ici, il s'agira d'un chariot de 300 flacons, qui est la charge froide la plus importante sur le site utilisé en routine. La configuration utilisée est détaillée en annexe 3.

Les paramètres de diffusion et le choix du matériel avec les différentes configurations ont été détaillés dans la partie 2.3.4.

Pour ces tests exploratoires, le choix du sas a été orienté principalement selon son critère de disponibilité. Ils ont été principalement réalisés dans le sas C105 du bâtiment 401, et les sas LE134 et LD 134 du bâtiment 400. Les configurations des deux premiers sas est disponible en annexe 3. L'inventaire des sas réalisé *a posteriori* nous a permis d'identifier les sas critiques, et de prendre en compte ce paramètre pour la validation initiale de la désinfection du sas.

Ensuite, le service d'assurance qualité doit définir une date avec les équipes de production, en prenant en compte plusieurs points :

- La disponibilité du sas ou du box où se déroulera le test. Le cycle ne doit pas perturber la production.
- La disponibilité du personnel. La présence du personnel utilisant le sas en condition réelle est préférable. Si le personnel de production n'est pas disponible, le service d'assurance qualité, formé à l'utilisation du sas et du matériel, peut également réaliser le test.
- La disponibilité du matériel, comme l'appareil de diffusion, le produit biocide, les sondes.
- La disponibilité des indicateurs biologiques dans le stock des bâtiments de production.

3.3.2. Exécution

Le jour du test, la mise en place demande de rassembler les éléments suivants :

- La charge à désinfecter ;
- L'appareil de diffusion ;
- Le produit biocide ;
- Les indicateurs biologiques (bactériens et/ou viraux) ;
- Les sondes d'hygrométrie et la sonde portative d'H₂O₂ ;
- Le protocole de validation ;
- Le document d'enregistrement, avec un numéro de validation attribué préalablement ;
- Le personnel en charge d'effectuer les opérations de validation.

Une fois ces éléments rassemblés, la charge à désinfecter doit être mise en place. Le personnel doit alors constituer la charge, puis la mettre en place dans le sas. Cette étape est documentée dans un protocole propre à chaque sas, et doit être respectée minutieusement pour permettre la reproductibilité des résultats. La mise en place de la charge est illustrée en figure 10 ci-dessous.



Figure 10 : Photos de la constitution et mise en place de la charge à désinfecter

Une fois la charge mise en place, il faut maintenant installer les indicateurs biologiques. Ces derniers doivent être placés à des endroits prédéfinis comme critiques, c'est-à-dire où le produit biocide aura le plus de mal à se diffuser. Ces emplacements incluent notamment le cœur de la charge, ainsi que les coins du sas. On va également doubler les emplacements, afin de pouvoir les envoyer chez un prestataire pour identification et dénombrement en cas de revivification.

Si le test prend en compte des indicateurs biologiques viraux, ils doivent être livrés par le prestataire le jour même du test. Ceci s'explique par la stabilité beaucoup plus faible de ces indicateurs en comparaison aux indicateurs biologiques bactériens. Ces derniers utilisent des

spores, qui sont beaucoup plus résistantes en milieu extérieur, et peuvent donc être gardées des mois sans craindre une dégradation.

Ensuite, le matériel de diffusion ainsi que les sondes hygrométriques doivent être mis en place. Leurs emplacements sont également définis dans les procédures spécifiques au sas. Le matériel doit pouvoir être à une distance suffisante pour pouvoir diffuser le produit désinfectant dans toute la pièce, sans obstacle dans le flux. Les sondes, similairement aux indicateurs biologiques, doivent être placées à des endroits critiques. Elles serviront principalement à suivre la saturation de la pièce en H₂O₂, ainsi que l'étanchéité du sas.

Enfin, la dose de produit définie préalablement doit être introduite dans l'appareil de diffusion, et les paramètres de cycles concernant la ventilation doivent être définis.

Une fois tous ces conditions remplies, la porte du sas peut être fermée, et le cycle lancé. Le personnel peut alors préparer la suite du test.

Lorsque le cycle arrive à sa fin, la porte se déverrouille, et le personnel peut alors rentrer. Ils doivent obligatoirement être équipés d'une sonde H₂O₂ portable, afin de mesurer le taux de produit désinfectant encore présent dans l'air. La limite définie sur le site est de 1 ppm. Le personnel peut alors récupérer les indicateurs biologiques et les sondes d'hygrométrie pour analyse, et ranger le reste du matériel. Ils doivent également remplir le document d'enregistrement avec les différentes données obtenues, comme l'heure de fin, le taux d'H₂O₂ restant à la fin du cycle.

3.3.3. Analyse

Les indicateurs bactériens sont envoyés au laboratoire de contrôle du site pour revivification. Le résultat de revivification est généralement disponible au bout de 7 jours. Si une revivification a lieu, il faut alors envoyer les doublons des indicateurs biologiques bactériens chez un prestataire pour identification et dénombrement. L'identification est utilisée afin de déterminer qu'il s'agisse bien de la même souche utilisée pendant le test, et non d'une contamination. Le dénombrement sert à estimer le nombre de spores restantes. En effet, si on utilise des indicateurs bactériens contenant 4, 5 ou 6 logs de population bactérienne, mais que l'objectif de destruction est fixé à une diminution de la population à 3 ou 4 log, il peut y avoir revivification, tout en ayant des objectifs de destruction atteints. Les

indicateurs viraux sont quant à eux envoyés directement chez le prestataire, toujours pour des raisons de stabilité.

Les sondes sont également envoyées pour analyse, où les courbes serviront à prouver que le cycle s'est déroulé correctement, avec un plateau hygrométrique d'une durée au moins équivalente au temps de contact visé.

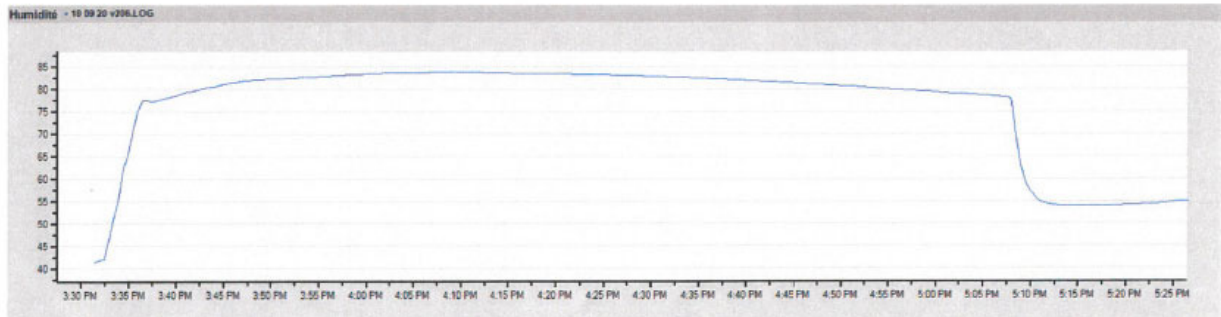


Figure 11 : Photo de la courbe d'hygrométrie conforme du cycle 22X026C-105

Sur la courbe ci-dessus en figure 11, issue du protocole 22X026C-105, on peut observer 3 phases :

- La phase d'injection, où l'humidité dans la pièce augmente très rapidement. C'est la phase où le produit est brumisé par l'appareil. Elle dure en général une quinzaine de minute ;
- Une phase de plateau, qui correspond au temps de contact du produit. Cette phase doit être d'une durée suffisante, d'au moins 60 minutes sur le site, pour que le cycle soit validé. Si un plateau ne peut pas être observé, cela traduit le plus souvent d'une fuite au niveau du sas, avec une perte d'étanchéité, et donc de produit ;
- Une phase d'aération, qui se traduit par une chute brutale du taux d'humidité. C'est le système de ventilation du sas qui se met en route, afin d'évacuer le produit pour ensuite permettre au personnel d'ouvrir la porte du sas.

La courbe d'hygrométrie d'un cycle conforme de désinfection aura toujours ce profil en 3 phases. C'est un critère important, qui peut aider lors de l'investigation d'un cycle non conforme. Dans certains cas, lorsque le procédé est robuste et bien documenté, il est possible

d'utiliser uniquement les courbes d'hygrométrie pour la validation. D'autres exemples de courbes hygrométriques peuvent être trouvés en annexe 2.

Une fois toutes ces informations regroupées, le dossier de validation peut être complété, et déclaré comme conforme, invalide ou non conforme. L'état non conforme ou invalide n'a pas d'impact sur la production, étant donné qu'il s'agit ici de cycles exploratoires. Les exigences sont définies par la norme NF EN 17272, disponible en annexe 1.

La stratégie de validation, ainsi que le détail de la mise en place des cycles ont été présenté dans cette partie. Les résultats de ces cycles peuvent maintenant être abordés.

4. Résultats

Dans cette partie, les résultats obtenus par les essais exploratoires décrit plus haut seront abordés. Ces résultats seront traités selon leurs configurations et leurs problématiques respectives.

4.1.1. Désinfection sur charge froide (+5 °C)

28 essais ont été réalisés sur charge froide, entre juin 2021 et mars 2022. Ils ont été conduits sur 4 sas différents : LD 134, LB 104 et LB 105 dans le bâtiment 400, ainsi que le C105, dans le bâtiment 500.

Un nouveau produit a été testé : l'O2Safe. Deux appareils ont été testés : le Maxibio et le Philea75. Les résultats sont disponibles dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous, avec les différentes configurations :

- Configuration A

Configuration	N° chrono de validation	Date	Localisation du SAS	Appareil de désinfection	Produit	paramètres cycle GTC				Quantité de solution ml/m ³	Type d'IB	Résultat revivification (F200203)	Résultat après dénombrement	Résultats Indicateur Viraux (décroissance log)
						Temps de diffusion	Temps de contact	Temps de rinçage	temps de contact (min)					
A	21X083LD ind 1	11/03/2021	LD 134	Maxibio	S6	15	60	15	60	12	ICARE 10 ⁴	NC	NC	NA
	21X083LD ind 2	06/04/2021	LD 134	Maxibio	S6	15	60	15	60	12	ICARE 10 ⁴	NC	NC	NA
	21X150LD	18/05/2021	LD 134	Maxibio	S6	15	60	15	60	25	ICARE 10 ⁴ + APEX DISK 10 ⁴	NC	C	NA
	21X284LD	26/07/2021	LD 134	Maxibio	S6	15	60	15	60	25	ICARE 10 ⁴ + APEX DISK 10 ⁴	NC	NC	NA
	21X423C105	10/12/2021	C105	Maxibio	S6	15	60	15	30-30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁴	NC	NC	NA
	21X424C105	13/12/2021	C105	Maxibio	S6	15	60	30	30-30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁴	NC	NC	NA
	21X425C105	15/12/2021	C105	Maxibio	S6	15	60	30	30-30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁴	NC	NC	NA
	22X025C-105	13/01/2022	C105	Maxibio	O2SAFE 7,4	15	60	30	120 avec phase de rinçage de 30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	NC	0,73
	22X026C-105	13/01/2022	C105	Maxibio	O2SAFE 7,4	15	60	30	120 avec phase de rinçage de 30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	C	1,31
	22X027C-105*	14/01/2022	C105	Maxibio	O2SAFE 7,4	15	60	30	120 avec phase de rinçage de 30	10 (2 cycles)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	NC	2,28

Tableau 1 : Résultats des tests avec la configuration A

Cette configuration représente les conditions utilisées en routine, avec l'équipement Maxibio, temps de contact de 60 minutes en simple cycle. Tous les indicateurs ont été revivifiés, à l'exception d'un cycle, où la quantité de produit brumisé a été augmentée

(21X150LD). Cependant, ces résultats ne sont pas reproductibles, et montrent ainsi que l'augmentation de la dose dans les conditions de routine ne permet pas une meilleure destruction des spores.

La stratégie du double cycle n'a pas répondu à nos objectifs de destruction d'indicateurs biologiques, et a fait apparaître un autre problème : en augmentant la dose (de 12 ml/m³ à 2x10 ml/m³), la durée de rinçage devient alors insuffisante. En effet, lorsque le cycle est terminé, et que nous venons chercher les indicateurs, les sondes portatives d'H₂O₂ indiquent encore une forte présence de produit dans la pièce, pouvant aller jusqu'à 4 ppm. Cela s'ajoute à une difficulté à mettre en place cette méthode, qui contraint les équipes de production à devoir lancer deux cycles successifs pour la même désinfection.

Le changement de produit du S6 à l'O2Safe ne permet pas non plus d'atteindre les critères d'acceptation de manière reproductible. Un seul run montre un résultat conforme après dénombrement sur les indicateurs bactériens (22X026C-105), et aucun sur les indicateurs viraux. La combinaison du nouveau produit sur l'ancien équipement ne montre pas une efficacité suffisante pour atteindre nos objectifs de destruction sur charge froide.

- Configuration B

Configuration	N° chrono de validation	Date	Localisation du SAS	Appareil de désinfection	Produit	paramètres cycle GTC				Quantité de solution ml/m ³	Type d'IB	Résultat revivification (F200205)	Résultat après dénombrement	Résultats Indicateur Viraux (décroissance log)
						Temps de diffusion	Temps de contact	Temps de rinçage	temps de contact (min)					
B	21X364LD ind 1	08/10/2021	LD 134	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	15	60	12	APEX DISK 10 ⁴	NC	NC	NA
	22X148LB104	27/04/2022	LB104	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	120	45	117	15	indic viral 4log /indic viral 6log	NA	NA	2,25 /4,15
	21X376LD ind 1	27/10/2021	LD 134	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	15	60	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁴	NC	C	NA
	21X398LD ind 1	16/11/2021	LD 134	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	15	53	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁴	C	C	NA
	21X401LD ind 1	19/11/2021	LD 134	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	15	60	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁴	C	C	NA
	22X029C-105	18/01/2022	C105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	30	53	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	NC	2,78
	22X030C-105	18/01/2022	C105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	30	53	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	NC	2,79
	22X031C-105*	19/01/2022	C105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	60	30	53	10* (2 cycles de suite)	APEX DISK 10 ⁶ + viral	NA	NC	1,4
	22X146LB104	27/04/2022	LB104	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	70	45	58	10* (2 cycles de suite)	indic viral 4log /indic viral 6log	NA	NA	1,92 /3,15
	22X066C-105	08/02/2022	C105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	75	15	68	10* (2 cycles de suite)	Indic Viral 4log	NA	NA	1,85
	22X073LB105	09/02/2022	LB105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	75	15	64	12* (2 cycles de suite)	Indic Viral 4log	NA	NA	1,16
	22X067C-105	08/02/2022	C105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	26	15	60 avec phase de rinçage de 15 min	10* (lancement 2 cycles de suite)	Indic Viral 4log	NA	NA	1,8
	22X074LB105	10/02/2022	LB105	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	28	15	60 avec phase de rinçage de 15 min	12 puis 10 (2 cycles de suite)	Indic Viral 4log	NA	NA	2,89
	22X147LB104	27/04/2022	LB104	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	15	120	45	108	10* (2 cycles de suite)	indic viral 4log /indic viral 6log	NA	NA	1,89 /3,34

*Run non pris en compte résultats incohérents.

Tableau 2 : Résultats des tests avec la configuration B

Cette configuration est celle du nouvel équipement, le Philea75, avec le nouveau produit, l'O2 Safe. Ces deux nouveaux paramètres montrent une amélioration de la destruction de spores, mais avec un manque de reproductibilité.

Les résultats obtenus avec les indicateurs viraux à 4 log sont non conformes aux critères d'acceptation, à l'exception d'un cycle. Il est difficile à la vue des résultats de trouver de façon reproductible les conditions permettant de favoriser la destruction virale. L'augmentation de durée de contact semble avoir un effet positif sur la dégradation virale uniquement dans le cas des indicateurs à 6 log. Il n'est pas montré une amélioration significative de la destruction dans le cas du double cycle.

4.1.2. Changement de produit biocide

Configuration	N° chrono de validation	Date	Run initial	Localisation du SAS	Appareil de désinfection	Produit	paramètres cycle GTC			Quantité de solution ml/m ³	Type d'IB	Résultat revivification (F200203)	Résultat après dénombrement
							Temps de diffusion	Temps de contact	Temps de rinçage				
1	21X349LE	15/09/2021	1	LE 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	C	C
	21X350LE	15/09/2021	2	LE 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK	C	C
	21X351LE	16/09/2021	3	LE 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	NC*	C
	22X133LSV	21/03/2022	1	LSV 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	C	NA
	22X139LSV	05/04/2022	2	LSV 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	NC*	C
	22X140LSV	05/04/2022	3	LSV 134	Maxibio	S6	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	NC*	C
2	21X373LE ind 1	22/10/2021	1	LE 134	Maxibio	O2 SAFE 7,4	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	C	C
	21X374LE ind 1	25/10/2021	1	LE 134	PHILEAS 75	O2 SAFE 7,4	20	60	15	12	APEX DISK 10 ⁴	NC*	C

*un indicateur au moins est revivifié à la technique F200203

Tableau 3 : Résultats des tests en température ambiante

- Charge à température ambiante : quelle que soit la configuration testée, avec l'appareil Maxibio ou bien le Philea75, l'O2Safe a montré des résultats similaires au S6, et conformes à l'objectif de 3 log de réduction de population bactérienne. Ces résultats sont cependant à nuancer, car ils se basent sur 2 cycles, et feront l'objet de cycles complémentaires.

- Charge à température froide (+5 °C) : L'O2Safe n'a pas montré d'amélioration reproductible sur les essais réalisés. Comme vu dans le tableau de configuration A, un seul run avec O2 Safe atteint les objectifs de destruction bactérienne. Les objectifs de destruction virale ne sont jamais atteints. Lors des tests de configuration B, on observe une amélioration des résultats, qui n'est cependant pas reproductible. Ces infos tendent à montrer que le changement de produit n'est pas la solution pour améliorer nos résultats de destruction sur charge froide.

Les cycles de validation initiale du couple Maxibio / O2Safe sur les sas critiques étaient prévus pour la fin d'année 2022. Les cycles de validations périodiques sur les sas non critiques étaient prévus pour le courant d'année 2023. Ces cycles devaient permettre de valider définitivement l'efficacité du nouveau produit dans les conditions du site. La documentation et les formations devaient également être mises à jour.

Cependant, un évènement critique chez Boehringer-Ingelheim va retarder drastiquement la mise en place de ces changements. En effet, un plan social était en cours au sein de l'entreprise. De nombreuses personnes du service d'assurance qualité validation, ainsi que des différents services de production, ont été relocalisées dans d'autres services ou ont quitté l'entreprise pendant l'année 2022 et 2023. Le manque de moyens humains va devenir un frein important à l'avancée du projet. En fin d'année 2023, aucun des cycles de validation initiale prévus n'a été lancé, et le changement de produit n'est toujours pas en place.

4.1.3. Inventaire des sas

L'inventaire des sas a permis d'identifier 8 sas critiques, comme indiqué dans le tableau 4 ci-dessous. La version complète de la cotation est en annexe 4.

Bâtiment	Sas	Charge	Cotation design	Cotation NC	Cotation charge	Résultat
400	LA105	Flacons roulants	1	9	2	18
	LC105	Flacons roulants	1	9	2	18
	OV155	Déchets	1	9	2	18
	OV164	Alvéoles	1	9	3	27
402	BA104	Matériel	1	7	1	7
	BA007	Déchets	1	7	1	7
600	V206	Déchets	1	9	3	27
401	C105	Déchets	3	7	3	63

Tableau 4 : Sas identifiés comme critiques pour la validation du nouveau produit

Comme indiqué dans le choix de l'approche de validation, il y a au minimum 1 sas par bâtiment, et par famille de charge. Ces sas sont principalement dans les bâtiments 400 et 402. Cela s'explique par le fait que les bâtiments 400 et 402 sont des bâtiments de production de principe actif, là où le 600 et 401 sont des bâtiments de contrôle qualité et de répartition respectivement. Il y a donc un plus grand nombre de sas, avec plus de charges « worst case » dans ces bâtiments.

Avec ces sas critiques identifiés, il faut mettre en place la stratégie de validation définie plus haut :

- Sur les sas identifiés comme critiques, réalisation d'une validation initiale, avec 3 runs conformes consécutifs avec indicateurs viraux ;
- Sur les sas identifiés comme non critiques, la validation se fera lors de la validation périodique annuelle, en 2023.

Avec ces 8 sas identifiés comme critiques, et les 38 autres, cela représente un total de 62 cycles de validation à réaliser sur la période fin 2022-2023.

5. Discussion

Dans cette partie, une analyse des résultats évoqués plus haut sera faite. Les difficultés auxquelles l'équipe de validation a été confronté seront abordées. Des perspectives concernant la suite du projet seront également avancées.

Concernant le changement de produit, les premiers objectifs sont atteints : le produit remplaçant est identifié, et la stratégie de validation est définie. Les tests réalisés ont montré des premiers résultats positifs. L'O2Safe obtient des résultats similaires au S6 dans des conditions de routine à température ambiante. Peu de cycles exploratoires ont été lancés, car le service de validation ainsi que la société DEVEA avaient tous deux confiance dans la capacité du nouveau produit à passer les validations initiales. D'autres cycles avaient également été lancés sur un autre site lyonnais, le Centre de Recherche de Saint-Vulbas (CRSV) par une autre équipe de validation, et ont avancés des résultats conformes du nouveau produit en température ambiante. Cela a permis de rediriger les ressources du service sur le sujet des flacons froids.

L'approche par inventaire et cotation des sas a permis de passer le nombre de sas à valider en initial de 46 à 8. Cette réduction permettra d'utiliser de manière optimale les ressources humaines et matérielles de Boehringer- Ingelheim, et a été une réussite dans la mise en place de la stratégie.

Le manque de moyen humain à la suite du plan social en cours chez Boehringer- Ingelheim a été un frein conséquent à la mise en place du projet. Une fois les effectifs du service de validation revenus à un niveau suffisant, la mise en place des cycles de validation pourra commencer immédiatement : la stratégie est prête, les sas critiques et le produit identifiés. Le personnel de production a déjà eu une formation initiale lors de certains essais exploratoires. Il sera cependant nécessaire de mettre à jour la documentation associée au changement, en modifiant la procédure de désinfection des sas du site, nommée 324-SOP-004588. Les modifications devront notamment mentionner le nom du nouveau produit, ainsi qu'une photo permettant de l'identifier.

La validation initiale, avec 3 cycles conformes consécutifs, des 8 sas identifiés comme critiques devrait prendre entre 3 et 4 mois. Cet intervalle prend en compte le programme

chargé des opérateurs, et la nécessité de perturber le moins possible les cadences de production.

Une fois ces cycles de validation initiale conformes, le nouveau produit O2Safe va remplacer l'ancien produit S6 sur le site de LPA. Les autres sas verront leur validation de désinfection mise à jour avec le nouveau produit lors de leur validation périodique annuelle. Cette approche pourra également être implantée sur les autres sites Boehringer-Ingelheim qui utilisent le produit S6®, comme Toulouse ou le Centre de Recherche de Saint-Vulbas. Les stocks de S6® sont encore conséquents sur le site LPA, et permettront de désinfecter sur l'année 2024.

Concernant les charges froides, les résultats obtenus montrent les difficultés rencontrées pour pouvoir valider les cycles de désinfection tout en respectant les contraintes de production :

- Principe actif refroidis à une température de +5 °C avant répartition ;
- Durée de cycle de désinfection la plus courte possible afin de pouvoir rester compatible avec les TOR.

La société DEVEA a validé le couple équipement produit O2Safe / Philea 75. L'AMM pour ce produit a été obtenue avec des temps de contact de 3h et une concentration de 10 ml / m³. Dans leurs conditions, il répond aux objectifs de destruction virale et bactérienne fixés par la norme NF EN 17272. Ces temps de contact ne sont pas réalisables sans risque sur le produit et sans impact sur l'organisation de production du bâtiment 400. Cette approche ne doit être privilégié qu'en dernier recours, car elle impliquerait de revalider les TOR de tous les produits concernés. Cela représenterait un surcout et un investissement en ressources humaines et matérielles non négligeable à Boehringer-Ingelheim.

C'est pourquoi différents essais ont été réalisés, sur préconisation du fournisseur, avec des augmentations de dose d'agent désinfectant, un double séquençage, mais aussi des augmentations de durée de contact. Ces améliorations n'ont cependant pas permis l'obtention de résultats conformes aux critères d'acceptation de la norme NF EN 17272 de façon reproductible. Une variabilité dans la destruction virale a été observée pour des cycles présentant des conditions identiques.

De plus, il a été également mis en évidence que la destruction virale pouvait être grandement améliorée en cas d'utilisation d'indicateurs viraux présentant une quantification à 6 ou 7 logs comparés aux indicateurs à 4 log. Cela est dû à une plus grande disponibilité des particules virales à l' H_2O_2 . Cette information est disponible dans la norme NF EN 17272, qui préconise des indicateurs avec une population au moins supérieure d'1 log aux objectifs de destruction. C'est une erreur de compréhension qui a été commise lors de la planification des cycles et la commande des indicateurs biologiques viraux.

Ces changements de paramètres ont fait également apparaître d'autres problèmes. En effet, si la dose injectée est augmentée, le besoin en aération sera également augmenté. En prenant en compte la contrainte temporelle, le problème serait alors déplacé, et non résolu.

Ainsi, il apparaît difficile de déterminer la configuration optimale des cycles de désinfection à mettre en place pour permettre l'atteinte des critères d'acceptation dans des conditions de température froide. L'augmentation du temps de contact semble être le seul levier favorisant la destruction virale contrairement au double cycle, à l'augmentation de la dose ou le changement de produit.

Une nouvelle hypothèse a alors été formulée : réaliser une étude pour évaluer la bio charge présente à la surface des flacons froids. En effet, le critère d'acceptation à 4 log n'est peut-être pas pertinent si nous nous apercevons que la surface de nos flacons ne contient que 2 ou 3 log de population virale maximum. Cette hypothèse pourrait nous permettre de conserver notre parc de machines, et ainsi limiter l'investissement dans du nouveau matériel. C'est désormais l'approche qui est privilégiée sur ce sujet.

Si cette hypothèse ne s'avère pas être concluante, d'autres solutions peuvent être envisagée :

- Revalider les TOR des produits pour avoir une marge de manœuvre plus importante sur les charges froides. Cette solution permettrait d'allonger les temps de contact des cycles de désinfection. Il a déjà été démontré que le temps de contact est le facteur majeur permettant l'amélioration de l'efficacité de la désinfection en température froide. Cette solution présente cependant un coût humain et financier conséquent, et ne sera privilégiée qu'en dernier recours.

- Utiliser une technique de désinfection par essuyage humide. Cette méthode présente des défauts, comme le fait de ne pas être automatisée, et donc moins reproductible que la DSVA. Elle peut cependant permettre de contourner le problème de condensation, en appliquant directement le produit biocide sur la surface à désinfecter. Le cas des flacons froids étant une situation relativement rare sur le site, c'est une solution envisageable si l'hypothèse actuelle échoue.

6. Conclusion



CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR M. Valentin Kalfon

La désinfection est un acte critique pour un site de bio production. En effet, la production de vaccins vétérinaires implique l'utilisation de matériel biologique pathogène, avec un enjeu de biosécurité majeur. Il est nécessaire de maîtriser la contamination des zones de productions, et s'assurer que tout produit, matériel ou personnel sortant de ces zones soit sain. Cette maîtrise est nécessaire à la fois pour garantir la qualité du produit, mais également pour protéger les opérateurs et l'environnement direct du site.

Ce travail de thèse a permis d'aborder un changement de réglementation dans les produits biocides utilisés en désinfection. Il propose une alternative, en identifiant un produit remplaçant, et en créant une stratégie de validation implantable sur le site. Il a mis en lumière les contraintes liées à la désinfection par peroxyde d'hydrogène, et a permis de mener un travail de recherche pour adapter ces contraintes à des produits thermosensibles. Les enjeux de validation face aux différentes contraintes de production ont également pu être abordés.

Ce manuscrit de thèse décrit le cadre réglementaire de la validation des procédés et de la désinfection en industrie pharmaceutique. L'identification d'un produit biocide candidat, ainsi que la mise en place des essais exploratoires pour étudier ses caractéristiques sont abordés. Puis, la création d'une stratégie de validation d'un nouveau produit biocide, avec la réalisation d'un inventaire et une cotation des sas du site de Boehringer Ingelheim Santé Animale, est détaillé.

Au total, 36 essais exploratoires ont été réalisés, dont 28 sur charge froide, entre juin 2021 et mars 2022. Ils ont été conduits sur 4 sas différents : LD 134, LB 104 et LB 105 dans le bâtiment 400, ainsi que le C105, dans le bâtiment 500. Un nouveau produit biocide remplaçant a pu être identifié, puis testé en conditions réelles : l'O2Safe. Deux appareils ont été testés avec ce nouveau produit biocide : le Maxibio et le Philea75. Un inventaire complet des sas du site désinfectés au peroxyde d'hydrogène brumisé a été réalisé. A la suite de cet inventaire, une cotation a été réalisée, afin d'identifier 8 sas critiques sur le site. Une nouvelle approche concernant les flacons froids a pu être étudiée, en testant de nombreux changements de paramètre de cycle.

Le nouveau produit biocide a donné satisfaction, et correspond aux objectifs fixés. Il est prêt à être mis en place sur le site, et palliera l'arrêt de production du S6, produit biocide historique. L'approche de validation par cotation des sas permettra de valider le nouveau couple équipement/produit sur le site, tout en utilisant de manière optimale les ressources humaines et financières du laboratoire. Les recherches sur flacons froids ont permis d'écarter plusieurs hypothèses, et d'en formuler une nouvelle : la biocharge présente à la surface des flacons est inférieure aux exigences de la norme, le niveau d'exigence ne reflète alors pas les conditions réelles de production. Une future étude permettra alors de valider ou non cette hypothèse.

Le Président de la thèse,
Nom : Didier BLAHA

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **22 JAN. 2024**
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature:

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART

P/O Le Directeur et par délégation
Le Directeur adjoint
Lars Petter JORDHEIM

7. Table des annexes

Annexe 1 : Tableau des objectifs d'efficacité de la norme NF EN 17272 (p69)

Annexe 2 : Exemples de courbes d'hygrométrie lors d'un cycle de désinfection H₂O₂ (p70)

Annexe 3 : Annexe 3 : Schéma de configuration du sas C105 (à gauche) et photo de la configuration du sas LD 134 (à droite) (p71)

Annexe 4 : Tableau de cotation des sas désinfectés à l'H₂O₂ brumisé (p72-73)

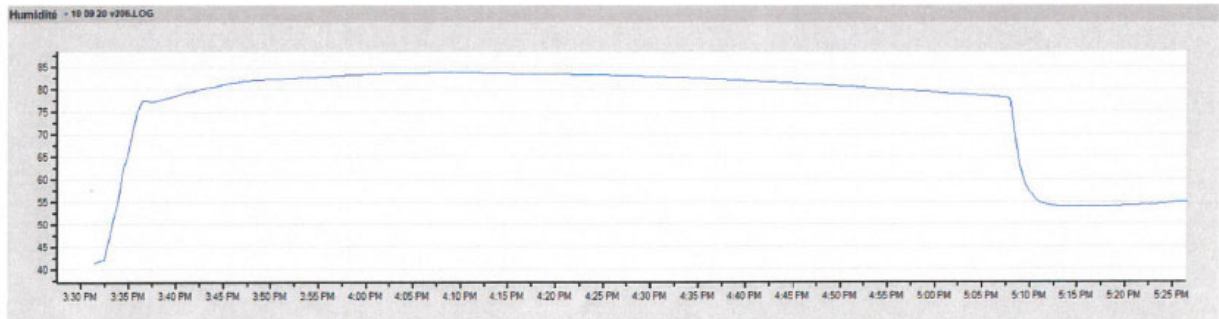
Annexe 1 : Tableau des objectifs d'efficacité de la norme NF EN 17272

Tableau A.1 — Essais d'efficacité

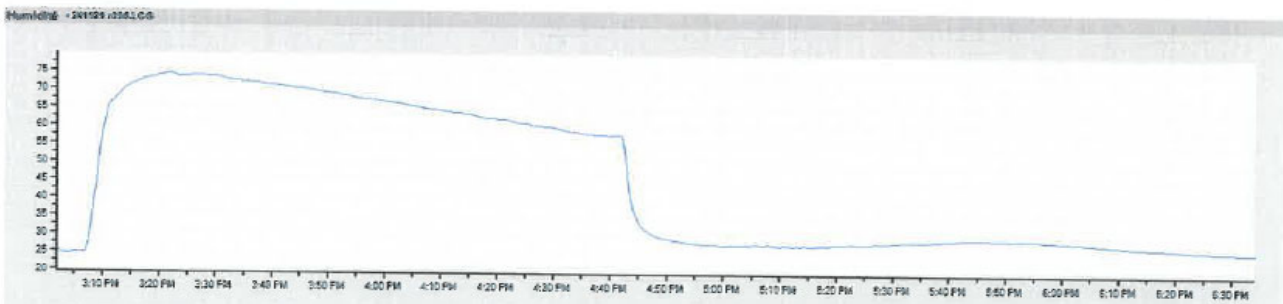
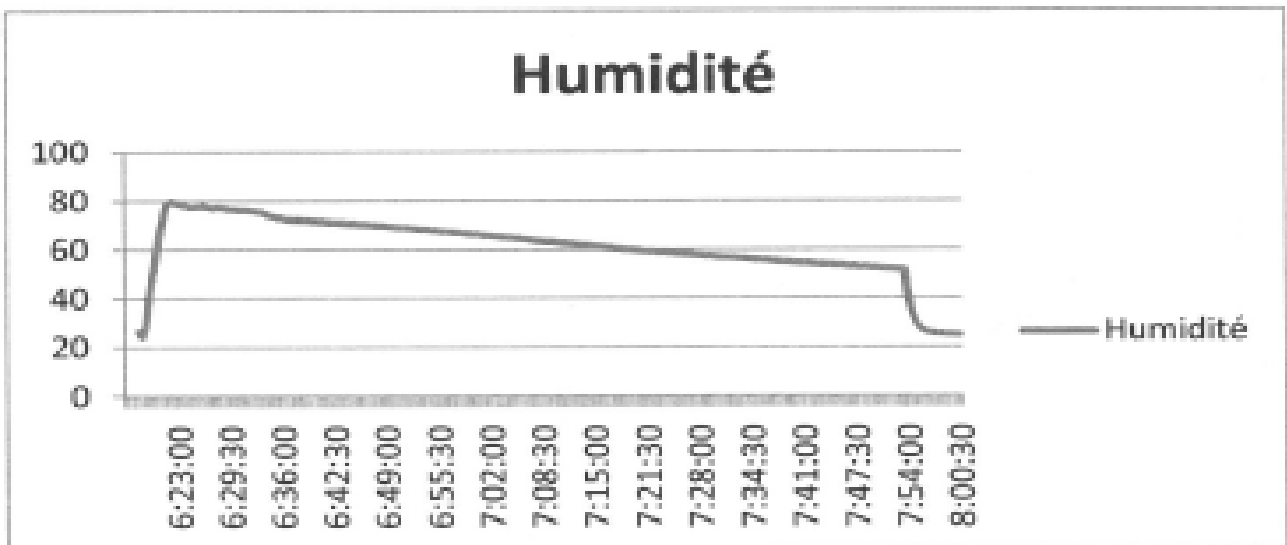
Partie 1 : Essais d'efficacité							
Organismes d'essai et objectifs d'efficacité	Conditions obligatoires	— La réduction est exprimée en valeurs logarithmiques comparativement aux supports témoins non exposés. — La charge initiale sur le support est ≥ 1 lg au-dessus de la réduction logarithmique requise. — Chaque activité peut être revendiquée indépendamment mais les activités bactéricides et levuricides doivent au minimum être satisfaites. Une activité pour un groupe de micro-organismes (par exemple, activité virucide) ne peut être revendiquée que si tous les micro-organismes spécifiés de ce groupe ont été soumis à essai avec succès. — En cas d'organismes d'essai sensibles : voir 5.4.2.1 et 5.4.2.3					
	Conditions additionnelles	Les organismes d'essai additionnels peuvent également être utilisés s'ils sont pertinents pour une application particulière.					
		Secteur médical		Secteur vétérinaire		Secteur agro-alimentaire, industriel, domestique et collectivités	
	Catégories	Organismes d'essai	R	Organismes d'essai	R	Organismes d'essai	R
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
		<i>Staphylococcus aureus</i>	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
		<i>Enterococcus hirae</i>	5	<i>Enterococcus hirae</i>	5	<i>Enterococcus hirae</i>	5
		<i>Escherichia coli</i>	5			<i>Escherichia coli</i>	5
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	5				
				<i>Proteus hauseri</i>	5		
	Spores bactériennes	<i>Bacillus subtilis</i>	4	<i>Bacillus subtilis</i>	3	<i>Bacillus subtilis</i>	3
	Moisissures et levures	<i>Candida albicans</i>	4	<i>Candida albicans</i>	4	<i>Candida albicans</i>	4
		<i>Aspergillus brasiliensis</i>	4	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	4	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	4
	Virus	<i>Norovirus murin</i>	4			<i>Norovirus murin</i>	4
		<i>Adénovirus type 5</i>	4			<i>Adénovirus type 5</i>	4
			<i>Parvovirus porcin</i>	4			
Bactériophages					<i>Lactobacillus lactis</i> P001	4	
					<i>Lactobacillus lactis</i> P008	4	
Mycobactéries	<i>Mycobacterium avium</i>	4	<i>Mycobacterium avium</i>	4	<i>Mycobacterium avium</i>	4	
	<i>Mycobacterium terrae</i>	4			<i>Mycobacterium terrae</i>	4	

Le R représente le nombre de log de réduction exigé.

Annexe 2 : Exemples de courbes d'hygrométrie lors d'un cycle de désinfection H₂O₂

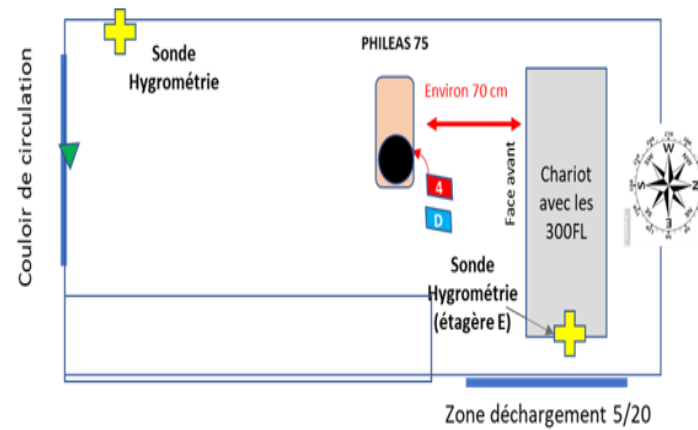
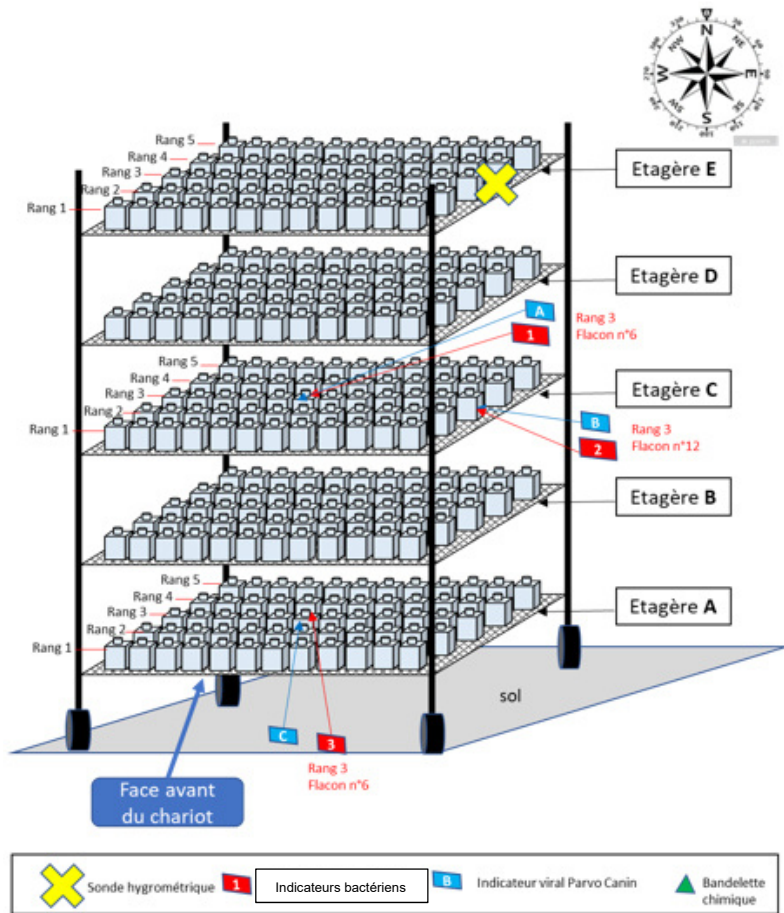


Exemple de plateau d'hygrométrie conforme



Exemple de perte d'étanchéité du sas

Annexe 3 : Schéma de configuration du sas C105 (à gauche) et photo de la configuration du sas LD 134 (à droite)



Annexe 4 : Tableau de cotation des sas désinfectés à l'H₂O₂ brumisé

Bâtiment	Sas	Charge	Design simple / complexe	Volume	Charge	Nombre éléments	Cotation design	Cotation NC	Cotation charge	Résultat
Bâtiment 600	D103	Déchet	simple	15,47	15 fûts DASRI, 2 sacs, 6 caisses échantillon, 4 caisses petit matériel, 5 caisses Kanban, 2 caisses polystyrène	34	1	7	2	14
	D119	Déchet	simple	2,85	3 fût DASRI	3	1	1	1	1
	V220 (V209)	matériel	simple	15,86	4 caisses Kanban	4	1	1	1	1
	V206	Déchet	simple	7,63	9 fûts 25 L et 6 fûts 50 L DASRI, 6 sacs DASRI, 2 sacs tenues, 6 caisses transfert, 15 caisses kanban	44	1	9	3	27
Bâtiment 401	C105	Déchet	complexe	21,38	2 Sac tenues, 5 poubelles, 36 plateaux lyo avec charriots	43	3	7	3	63
	D03 (NEO)	Déchet	complexe	17	4 sacs DASRI, 1 sac tenues, 4 caisses PA, 1 fut DASRI	10	3	1	2	6
	Q04 (NEO)	Déchet	simple	10,8	8 sac DASRI, 1 fut, 2 charriots PETG (vides)	11	1	7	2	14
Bâtiment 400	CPB057	Vide	simple	24,2	Vide	NA	1	1	1	1
	CS107	Vide	simple	7,7	Vide	NA	1	1	1	1
	LA105	Flacon	simple	22,4	29 sacs flacons, 1 sac tenue, 2 bacs milieux, 5 sacs DASRI, 2 caisse produit chimique, 1 caisse petit matériel	40	1	9	2	18
	LA104	Vide	simple	19,6	Vide	NA	1	1	1	1
	LB104	Vide	simple	23	Vide	NA	1	1	1	1
	LB105	Flacon	simple	21,4	30 sacs flacons, 3 bacs milieux, 2 caisse produit	35	1	7	2	14
	LC104	Vide	simple	22,5	Vide	NA	1	7	1	7
	LC105	Flacon	simple	29,4	28 sacs flacons, 2 sacs DASRI, 1 caisse matériel, 1 caisse produit, 1 sac tenue	33	1	9	2	18
	LD134	Vide	simple	11,9	Vide	NA	1	9	1	9
	LD135	Flacon	simple	11,7	13 sacs flacon, 2 fûts et 2 sac DASRI	17	1	1	2	2
	LE134	Vide	simple	34,7	Vide	NA	1	7	1	7
	LE135	Flacon	simple	26,8	28 sacs flacons, 3 sac DASRI, 2 caisse matériel, 1 sac tenue	34	1	1	2	2
	LF154	Vide	simple	22,4	Vide	NA	1	1	1	1
	LF155	Flacon	complexe	32,4	40 sacs flacons, 4 sac tenue, 1 bac milieu, 2 caisse produit, 10 sac et 1 fût DASRI	58	1	1	3	3
	LG154	Vide	complexe	27,5	Vide	NA	3	7	1	21
	LG155	Flacon	simple	26,35	28 sacs flacon, 5 sac DASRI, 4 caisse rouges et 2 nalgène	39	1	1	2	2
	LM07	Flacon	simple	7,59	10 sac flacon, 2 sac DASRI, 1 sac tenue, 2 fut DASRI, 1 caisse matériel, 1 caisse grise	17	1	1	2	2
	LSV134	Vide	simple	21,3	Vide	NA	1	1	1	1
	LSV135	Flacon	simple	30	29 sacs flacons, 3 sacs et 4 fûts DASRI, 1 caisse matériel, caisse produit chimique	38	1	1	3	3

Bâtiment	Sas	Charge	Design simple / complexe	Volume	Charge	Nombre éléments	Cotation design	Cotation NC	Cotation charge	Résultat
Bâtiment 400	MR104	Déchet	simple	7,8	1 Nalgène 10L, 2 sac tenue, 4 fût	10	1	1	2	2
	OV154	Vide	simple	15,5	Vide	NA	1	7	1	7
	OV155	Déchet	simple	15	15 fûts DASRI, 6 sacs, 9 caisses, 1 sac tenue	31	1	9	2	18
	OV164	Alvéoles	simple	27	Alvéoles 48 piles de 10 + 26	74	1	9	3	27
	CPA107	Vide	simple	8,9	Vide	NA	1	7	1	7
	EO054	Vide	simple	19,8	Vide	NA	1	7	1	7
	NEOPP04	Déchet	complexe	28,55	sac tenues, 9 sac DASRI, caisse matériel	11	3	1	2	6
Bâtiment 402	BA007 (Sas Box IPC AT1)	Déchet	simple	14,13	1 sac de tenues, 2 sac greiner + 2 poubelles DASRI	5	1	7	1	7
	BA103 (AT1)	matériel	simple	29,38	1 à 3 fût 100L soude, matériel divers	5	1	1	1	1
	BA104 (Sas Box Inoc AT1)	matériel	simple	3,3	1 support a roulette avec 1 poche 20L	2	1	7	1	7
	BA109 (AT1)	matériel	simple	8,7	1 charriot	1	1	1	1	1
	YC012	Déchet	simple	6,13	2 poubelles DASRI	2	1	1	1	1
	BC405 (APV)	Déchet	simple	16	1 caisse BITO, 3 fût DASRI, 3 sac DASRI, 1 sac tenues, arbre d'agitation	9	1	1	1	1
	BD416 (APV)	Déchet	simple	10	4 fûts 50L DASRI, 1 caisse BITO, 1 sac tenues	6	1	1	1	1
	BB105 (AT2)	Box	simple	17,8	Vide	NA	1	1	1	1
	BB106 (Sas Box Inoc AT2)	matériel	simple	2,5	Caisse BITO	1	1	1	1	1
	BB110 (AT2)	matériel	simple	20,4	2 Caisses BITO, 1 bac milieu	3	1	1	1	1
	BB007 (AT2)	matériel	simple	18,2	1 cuve MOBIUS 500L, 1 skid de cuve Mobius, caisse BITO, caisse Alkylux	4	1	1	1	1
	Box Inoc	Déchet	complexe	66,1	1 sac tenues et 2 poubelles DASRI	3	3	1	1	3
	Box IPC	Box	complexe	74,7	Vide, Non désinfecté en routine	NA	3	1	1	3

8. Bibliographie

- 1- Boehringer-Ingelheim. *Annual Report : Key Figures*. 2023.
<https://annualreport.boehringer-ingenelheim.com/2022/key-figures/key-figures.html>
- 2- ECHA. *Comprendre REACH*.
<https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
- 3- UFBJOP. *Projet de classification de l'argent par l'Union Européenne*. 11 décembre 2019. <https://www.union-bjop.com/projet-de-classification-de-largent-par-lunion-europeenne/>
- 4- AIDA. *Décision n°2023/2052 du 25/09/23 refusant l'approbation du phosphate d'argent, de sodium, d'hydrogène et de zirconium en tant que substance active destinée à être utilisée dans des produits biocides relevant du type de produit 4 conformément au règlement n°528/2012*. 26 septembre 2023.
<https://aida.ineris.fr/node/41525/printable/pdf>
- 5- AFNOR. *NF EN ISO/IEC 17025. Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais*. Septembre 2005.
- 6- ANSM. *Annexe 15 : Qualification et Validation*. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et produits de santé. Mai 2019
- 7- ICH. *Gestion du risque qualité (ICH Q9 R1)*. Novembre 2021.
https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
- 8- ANSES. *Guide de validation des méthodes d'analyses*. Octobre 2015.
- 9- ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et produits de santé*. Mai 2019.
- 10- ANSM. *Annexe 1 : Fabrication des médicaments stériles*. Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et produits de santé. Août 2022.
- 11- ANSES. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments vétérinaires*. Juillet 2017.
- 12- McDonnell, G. E. (2017). *Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance*. ASM Press.
- 13- AFNOR, Norme NF EN 17272, *Antiseptiques et désinfectants chimiques - Méthodes de désinfection des pièces par voie aérienne par des procédés automatisés - Détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide, sporicide, tuberculocide, mycobactéricide, virucide et phagocide*. Avril 2020.
- 14- Anonyme, Boehringer-Ingelheim : *Procédure de désinfection des locaux*. Mars 2022.
- 15- EDQM. *Pharmacopée Européenne 11^e édition*. Juillet 2022.
- 16- ISO. *ISO 9001 :2015 Systèmes de management de la qualité*. Septembre 2015.

- 17- A3P. *EN 17272 Tout ce que vous devez savoir sur la nouvelle norme relative à la désinfection par voie aérienne automatisée*. Avril 2022. <https://www.a3p.org/en-17272-norme-relative-desinfection-voie-aerienne-automatisee/>
- 18- ANSES. *Décision relative à une modification administrative d'autorisation de mise à disposition sur le marché d'un produit biocide : AMM FR-2019-0071*. 24 septembre 2021. https://www.anses.fr/fr/system/files/biocides/decisions/ARVOXYPE_BC-YC069606-27_NA-ADC_D.pdf
- 19- Peter Norton. Delta Trak. *Time out of Refrigeration (TOR) considerations*. Avril 2014. <https://www.deltatrak.com/about-us/blog/life-science/time-out-of-refrigeration-tor-considerations>
- 20- Anonyme, Boehringer-Ingelheim : 324-SOP-004584

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagée dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

KALFON Valentin

Validation de Désinfection H₂O₂: Mise en place d'un nouveau produit biocide sur un site de bioproduction.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 78 p.

RÉSUMÉ

L'objectif de ce travail est de répondre à un changement de réglementation dans les produits biocides utilisés en industrie pharmaceutique. Il propose une alternative, en identifiant un produit remplaçant, et en créant une stratégie de validation implantable sur le site. Il a mis en lumière les contraintes liées à la désinfection par peroxyde d'hydrogène, et permis de mener un travail de recherche pour adapter ces contraintes à des produits thermosensibles. Les enjeux de validation face aux différentes contraintes de productions ont également pu être abordés.

Au total, 36 essais exploratoires ont été réalisés, dont 28 sur charge froide, entre juin 2021 et mars 2022. Ils ont été conduits sur 4 sas différents. Un nouveau produit biocide remplaçant a pu être identifié, puis testé en conditions réelles : l'O2Safe. Ce nouveau produit biocide correspond aux objectifs fixés, et peut pallier l'arrêt de production du S6, le produit biocide historique. Un inventaire complet des sas du site désinfectés au peroxyde d'hydrogène brumisé a été réalisé. A la suite de cet inventaire, une cotation a été réalisée, afin d'identifier 8 sas critiques sur le site. Cette approche de validation permettra de valider le nouveau couple équipement/produit sur le site, tout en utilisant de manière optimale les ressources humaines et financières du laboratoire.

Une nouvelle approche concernant les flacons froids a pu être étudiée, en testant de nombreux changements de paramètre de cycle. Ces recherches ont permis d'écarter plusieurs hypothèses, et d'en formuler une nouvelle.

MOTS CLÉS

Bioproduction	Vaccin
Validation	H ₂ O ₂
Désinfection	Produit biocide

JURY

M. BLAHA Didier, Maître de conférences des universités
M. BOUCHOUCHA Yonatan, Pharmacien industriel
M. ALMOUZEN Eyad, Pharmacien industriel
M. COULIBALY Dramane, Pharmacien industriel

DATE DE SOUTENANCE

12 février 2024

CONTACT

didier.blaha@univ-lyon1.fr
yonatan.bouchoucha@boehringer-ingelheim.com