



HAL
open science

Projet "Águila 2". Doublement de la capacité de production d'antigènes monovalents pour le vaccin antigrippe sur le site Sanofi-Pasteur d'Ocoyoacac

Pierre-Alain Frelezaux

► To cite this version:

Pierre-Alain Frelezaux. Projet "Águila 2". Doublement de la capacité de production d'antigènes monovalents pour le vaccin antigrippe sur le site Sanofi-Pasteur d'Ocoyoacac. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00917614

HAL Id: dumas-00917614

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00917614>

Submitted on 12 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2012/2013

N°

THESE

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 24/10/2013

par

FRELEZAUX Pierre-Alain

Né le 25 Avril 1987 à Nancy

Projet « Águila 2 » :

**Doublement de la capacité de production d'antigènes
monovalents pour le vaccin antigrippe sur le site Sanofi-
Pasteur d'Ocoyoacac**

Président du jury : M. VERITE Philippe, Professeur de Chimie Analytique

Membre du jury : M. GUERBET Michel, Professeur de Toxicologie

Membre du jury : M. KUEHM Nicolas, Docteur en Génie des Procédés

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier Mr Patrick Pommars, responsable du projet « Águila 2 », pour la confiance qu'il m'a témoigné ainsi que l'aide et le soutien qu'il m'a apporté tout au long du développement de ce travail.

Ensuite, je tiens à remercier Mr Philippe Verite, Mr Michel Guerbet et Mr Nicolas Kuehm pour m'avoir soutenu, conseillé et permis de réaliser cet échange extraordinaire.

Je remercie également mon maître de stage, M. Cristobal Romero et l'ensemble des personnes avec qui j'ai travaillé sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac pour leur disponibilité et leur extrême gentillesse.

J'aimerais aussi remercier mes amis qui m'ont toujours encouragé dans mes choix et avec lesquels j'ai énormément partagé.

Une pensée particulière est adressée à ma petite nièce Julia, à ma sœur Emilie qui vient de lui donner la vie, à mi Mamasita et à ma grand-mère Jacqueline.

Enfin, je remercie mes parents pour tout, pour m'avoir donné la vie et me permettre de la vivre de manière heureuse, pour m'avoir aimé et encouragé depuis toujours et je profite de cet espace de liberté d'écriture pour leur exprimer mon amour.

L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-**

J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

M. Alain CRIBIER (<i>Surnombre</i>)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	OrL
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecin e – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie – Chirurgie
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie

M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladiesme
Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pat
M. Vincent LAUDENBACH réanimation	HCN	Anesthésie et chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE maladies	HB	Endocrinologie et métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque

M. Bertrand MACE embryologie,	HCN	Histologie, cytogénétique	
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie	
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie	
Mle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne	
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL	
M. Loïc MARPEAU obstétrique	HCN	Gynécologie -	
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie	
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie	
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatologie - Gastro -	Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive	
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie	
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie	
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie	
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie -	Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale	
M. Jean-Marc PERON chirurgie	HCN	Stomatologie et maxillo-faciale	
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie	
M. Jean-Christophe PLANTIER Virologie	HCN	Bactériologie -	
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire	
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale	

M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale
M. Horace ROMAN Obstétrique	HCN	Gynécologie
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d’adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY transfusion	CB	Hématologie et
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA traitement	C.B	Biophysique et de l’image
M. Eric VERIN de	CRMPR	Médecine physique et réadaptation

M. Eric VERSPYCK obstétrique	HCN	Gynécologie
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG Virologie	HCN	Bactériologie –
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie – Réanimation
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie

M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

I PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie

M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB économie de la santé	Législation pharmaceutique et
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**

Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**

Chimie Analytique

Mlle Virginie **OXARAN**

Microbiologie

M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

III MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS

CHS - Centre

<p>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</p>
--

Melle Cécile **BARBOT**
Générale et Minérale

Chimie

M. Thierry **BESSON**
thérapeutique

Chimie

M. Roland **CAPRON**

Biophysique

M Jean **CHASTANG**

Mathématiques

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**
Economie de la Santé

Législation,

Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT organique	Chimie
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA Galénique	Pharmacie
M. Philippe VERITE analytique	Chimie

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et
biologie
moléculaire

(Unité Inserm905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et
biologie
moléculaire

(UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN**

Neurosciences
(Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT**

Génétique
moléculaire
humaine

(UMR 1079)

M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie

(Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER**
(UMR 1079)

Biochimie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**
(Groupe ADEN)

Physiologie

Mme Su **RUAN**

Génie
Informatique

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	24
INTRODUCTION.....	25
1. Etapes préliminaires du projet « Águila 2 ».....	30
1.1. Le vaccin antigrippe.....	30
1.1.1. La grippe.....	30
1.1.1.1. Le virus.....	30
1.1.1.2. Variations antigéniques.....	31
1.1.1.3. Epidémiologie.....	32
1.1.1.4. Manifestations cliniques de la grippe.....	33
1.1.1.5. Traitements.....	33
1.1.2. La vaccination antigrippale.....	34
1.1.2.1. Intérêts et mécanisme d'action de la vaccination.....	34
1.1.2.2. Surveillance et sélection des souches vaccinales.....	35
1.1.2.3. Les vaccins antigrippaux.....	35
1.1.2.4. Vaxigrip®.....	36
1.2. « Águila 1 ».....	37
1.2.1. Définition du projet.....	37
1.2.2. Transfert technologique de Val-de-Reuil à Ocoyoacac.....	38
1.2.2.1. Transfert de procédé.....	38
1.2.2.2. Transfert documentaire.....	40
1.2.3. Réalisation du projet.....	42
1.3. Site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac.....	44
1.3.1. Le procédé de fabrication.....	44
1.3.2. Les différents services.....	49
1.3.3. Justification du projet « Águila 2 ».....	54
2. « Águila 2 » : Les modifications nécessaires au doublement de la capacité de production .	56
2.1. Règles des CCR.....	56
2.2. Nouveaux équipements.....	57
2.2.1. Supersuite 1.....	57
2.2.2. Supersuite 2.....	57
2.2.3. Supersuite 3.....	58
2.2.4. Supersuite 4.....	59
2.2.5. Supersuite 5.....	59

2.2.6.	Aire de préparation de solutions	60
2.2.7.	Aire de lavage	60
2.2.8.	Décontamination et traitement des déchets	61
2.2.8.1.	Décontamination	61
2.2.8.2.	Traitement des déchets	61
2.2.9.	Autres.....	62
2.3.	Equipements modifiés	63
2.3.1.	Décontamination et traitement des déchets	63
2.4.	Nouveaux systèmes	63
2.4.1.	HVAC et chambres froides	63
2.5.	Systèmes modifiés	64
2.5.1.	Systèmes propres : Eau purifiée, Eau pour préparation injectable, Vapeur pure.	64
2.5.2.	Systèmes de gaz.....	64
2.5.3.	Systèmes informatisés	65
2.5.4.	HVAC et aires de production	65
2.5.5.	Autres.....	66
2.6.	Magasin.....	67
2.7.	Matières premières et produit fini	68
2.7.1.	Œufs.....	68
2.7.2.	Solutions et réactifs	69
2.7.3.	Antigènes monovalents	69
2.8.	Ressources Humaines	70
2.9.	Documentation.....	73
2.10.	Normes HSE	76
2.10.1.	Normes fédérales	76
2.10.2.	Normes de l'état de Mexico	77
2.10.3.	Normes municipales	78
3.	Réalisations du projet.....	79
3.1.	Ingénierie de détail.....	79
3.1.1.	Présentation	79
3.1.2.	Réalisation par Jacobs.....	80
3.1.2.1.	Choix de l'entreprise.....	80
3.1.2.2.	Organisation du travail à effectuer.....	81
3.1.2.3.	Travail effectué	82

3.1.3.	Installation des équipements de process par Sanofi-Pasteur	84
3.1.3.1.	Choix de réalisation de cette phase.....	84
3.1.3.2.	Réalisation des commandes	84
3.2.	Construction Management.....	86
3.2.1.	Définition	86
3.2.2.	Plan d’approvisionnement.....	86
3.2.3.	Les différents sous-traitants	87
3.3.	Réception et installation du matériel	89
3.3.1.	Détermination des équipements à qualifier.....	89
3.3.2.	FAT (Factory Acceptance Test)	91
3.3.3.	Pré-commissioning	91
3.3.4.	Commissioning.....	92
3.4.	Qualification	93
3.4.1.	Définitions et rôles de la qualification.....	93
3.4.2.	Méthodologie de la qualification d’un équipement.....	94
3.4.2.1.	Généralités.....	94
3.4.2.2.	Qualification de la conception (QC ; DQ pour Design Qualification).....	95
3.4.2.3.	Qualification de l’installation (QI ; IQ pour Installation Qualification).....	95
3.4.2.4.	Qualification opérationnelle (QO ; OQ pour Operational Qualification).....	96
3.4.2.5.	Qualification de la performance (QP ; PQ pour Performance Qualification).....	96
3.5.	Validation.....	97
3.5.1.	Définition	97
3.5.2.	Validation de l’agitation.....	98
3.5.3.	Validation du stockage de la solution de PBS en poches jetables.....	99
3.5.4.	Validation du nettoyage	101
3.5.5.	Validation de la décontamination	101
3.5.6.	Revalidation	102
3.6.	Phases de validation du procédé.....	103
3.6.1.	Lots d’ingénierie	103
3.6.2.	Lots de consistance.....	103
3.6.3.	Inspection par la COFEPRIS.....	104
CONCLUSION		107
BIBLIOGRAPHIE		110
Thèses.....		110

Ouvrages et Articles.....	110
Sites internet	110
Autres	111
ANNEXES.....	112
Annexe 1 : Tableau N° 1 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 1 et 2.	113
Annexe 2 : Tableau N° 2 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 3.	114
Annexe 3 : Tableau N° 3 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 4 et 5.	115
Annexe 4 : Tableau N° 4 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la zone de préparation de solutions, la zone de lavage et les nouveaux équipements de décontamination et traitement de déchets.	116
Annexe 5 : Tableau N° 5 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements (autres), les équipements modifiés de traitement de déchets et les nouveaux systèmes de HVAC et chambres froides.	117
Annexe 6 : Tableau N° 6 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'eau purifiée, eau pour préparation injectable (PPI), vapeur pure, gaz et systèmes informatisés.	118
Annexe 7 : Tableau N° 7 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'HVAC et les autres modifications.....	119

TABLE DES ABREVIATIONS

- **AED** = Autorisation d'Engagement de Dépense
- **BPF** = Bonnes Pratiques de Fabrication
- **BSL 2** = BioSafety Level 2
- **CIP** = Cleaning-In-Place
- **CCR** = Change Control Request
- **DQ** = Design Qualification
- **FAT** = Factory Acceptance Test
- **GMP** = Good Manufacturing Practice
- **HSE** = Hygiène, Sécurité et Environnement
- **HVAC** = Heating, Ventilation and Air-Conditioning
- **IPN** : Instituto Politécnico Nacional de México
- **IQ** = Installation Qualification
- **LAC** = Liquide Allantoïque Concentré
- **M-Tech** = Manufacturing Technology
- **OMS** = Organisation Mondiale de la Santé
- **OQ** = Operational Qualification
- **PBS** = Phosphate Buffered Saline
- **PdV** = Plan de Validation
- **PPI** = Pour Préparation Injectable
- **PQ** = Performance Qualification
- **SIP** = Sterilization-In-Place
- **UPIBI** : Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología
- **ZAC** = Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Dans le cadre de la sixième année de Pharmacie (option industrie), un échange interuniversitaire était proposé entre la Faculté de Pharmacie de Rouen, l'Instituto Politécnico Nacional de México (IPN) et Sanofi-Pasteur México.

Dans un premier temps, un semestre a été réalisé au sein de l'unité académique de biotechnologie pharmaceutique de l'IPN (UPIBI : Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología), l'une des plus renommée au Mexique.

Cette formation dispensait diverses matières spécialisées comme l'étude générale des biotechnologies pharmaceutiques, des biomolécules, l'ingénierie des produits biologiques ainsi que les différentes techniques utilisées dans la génération de recombinaisons génétiques.

Les matières étudiées étaient essentiellement fondées sur l'ingénierie, impliquant l'utilisation des connaissances acquises dans ces domaines pour la résolution de problèmes concrets, en lien avec la biotechnologie industrielle.

Ces enseignements, aussi bien théoriques que pratiques ont permis d'apporter une vision complémentaire à la formation universitaire pharmaceutique délivrée à l'université de Rouen beaucoup plus orientée sur l'acquisition de connaissance.

En effet, la faculté de pharmacie de Rouen dispense des enseignements théoriques de manière magistrale en amphithéâtre et de manière pratique en laboratoire. Les examens évaluant la partie théorique sont essentiellement sous forme de contrôles de connaissances à fréquence semestrielle.

A l'UPIBI, l'enseignement des différentes disciplines est réalisé de manière différente. Les cours, dispensés en espagnol, dans de petites salles, en petits groupes, sont souvent effectués par les étudiants sous forme de présentations. Celles-ci sont évaluées par les professeurs et constituent une partie de la validation du cursus. D'autre part, des contrôles de connaissances sont effectués à fréquence mensuelle et correspondent à la seconde partie des qualifications.

Ce master de biotechnologie pharmaceutique, impliquant une immersion totale dans ce pays d'Amérique Latine, est une expérience particulièrement intéressante.

En effet, l'intégration à ce système éducatif très différent développe des facultés d'adaptation et de réactivité. De plus, la rencontre des étudiants originaires de tout le

Mexique et d'autres pays du monde, un véritable Melting-Pot universitaire, permet à la fois un partage des expériences et connaissances et un échange culturel très enrichissant.

La deuxième partie de cet échange concerne le stage de fin d'études de pharmacie d'une durée de six mois. Celui-ci est réalisé au sein de Sanofi-Pasteur Mexico, implanté dans une petite commune de l'Etat de Mexico, Ocoyoacac.

Sanofi Pasteur, la division vaccins de Sanofi est la plus grande société dans le monde entièrement dédiée aux vaccins humains.

Plus d'un milliard de doses de vaccins sont produites chaque année pour vacciner plus de 500 millions de personnes dans le monde. Cette société française (siège social à Lyon, France) dont le chiffre d'affaires est de 3897 millions d'euros en 2012 (+ 5.7% par rapport à 2011 à taux de change constant), possède treize sites de production et/ou R&D à travers le monde. Elle emploie 13000 collaborateurs et investit chaque jour 1 million d'euros en R&D.

Cette société pharmaceutique propose la plus large gamme de vaccins au monde offrant une protection contre vingt maladies infectieuses, bactériennes et virales.

Maladies bactériennes (9) : choléra, diphtérie, infections à *Haemophilus influenzae* type b, infections à méningocoques, coqueluche, infections à pneumocoques, tétanos, tuberculose, fièvre typhoïde.

Maladies virales (11) : hépatite A, hépatite B, **grippe**, encéphalite japonaise, rougeole, oreillons, poliomyélite, rage, rubéole, varicelle, fièvre jaune.

Le stage a été réalisé dans le service d'assurance qualité, sur le site de production d'Ocoyoacac qui produit des antigènes monovalents pour le vaccin trivalent antigrippal.

Dans un premier temps, celui-ci a consisté en l'acquisition des savoirs permettant la réalisation des fonctions d'analyste qualité opérationnelle. Cette phase passe par la connaissance de l'organisation générale du site, du procédé de fabrication, des normes en vigueur et par l'intégration au sein de son service.

Pour assumer les fonctions liées à ce poste, il est d'impératif de suivre et de valider les formations au poste de travail relatives à l'exécution de ces fonctions de qualité opérationnelle.

Ce service est en charge de la révision documentaire des dossiers de lots qui consiste à vérifier que toutes les opérations réalisées pour produire un lot de monovalent soient correctement enregistrées dans ce document, sont conformes et respectent les normes en vigueur. En effet, une grande partie du temps était consacré à cette révision et à celle des dossiers de lots des solutions fabriquées, solutions utilisées pour la production des antigènes monovalents.

De plus, les personnes assignées à ce service, exercent des fonctions de qualité opérationnelles en allant directement dans les zones de production vérifier que les opérations se déroulent en accord avec ce qui est défini dans les procédures.

D'autres activités ont été réalisées lors de ce stage, comme la participation aux comités d'évaluation des annotations et déviations et la présence aux réunions quotidiennes de management visuel afin d'apporter les connaissances et la vision du service qualité dans ces instances.

Le choix de ce sujet de thèse a été fait lors de la prise de connaissance du projet en cours sur le site, nommé « Águila 2 » qui correspond au doublement de capacité de production d'antigènes monovalents sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac.

Ce sujet est particulièrement intéressant car il est complet d'un point de vue industriel et englobe tous les aspects allant de la planification à la réalisation en y intégrant les différents services impliqués.

L'expérience professionnelle vécue lors du stage en assurance qualité a permis l'acquisition d'une réelle maîtrise de l'activité industrielle du site Sanofi-Pasteur d'Ocoyoacac.

En effet, les différentes fonctions liées à la pratique du poste d'analyste qualité opérationnelle ont donné une vision très complète du système qualité, du processus de fabrication, des normes qui s'y appliquent, du fonctionnement général du site ainsi qu'une connaissance approfondie des bonnes pratiques.

Bénéficiant de ces connaissances, il paraissait intéressant de les compléter par une étude approfondie du projet « Águila 2 » et de réaliser la thèse de Pharmacie Industrielle sur ce sujet.

Pour réaliser ce travail, il était nécessaire de s'intégrer à la vie du projet, de rencontrer les personnes impliquées dans celui-ci, et leur poser les questions relatives à sa mise en œuvre.

Il était indispensable de s'immerger dans le quotidien de ce projet en participant notamment aux différentes réunions et en s'impliquant dans toutes les phases de sa réalisation.

Ce projet, réalisé avec anticipation, révèle la problématique principale à savoir sa réalisation en temps réduit, le temps étant le facteur limitant dans l'exécution de ce défi industriel.

Le présent document décrit dans un premier temps, une présentation du contexte en développant les étapes préliminaires à la réalisation du projet.

La première partie décrit ses origines par une présentation du vaccin antigrippal, une explication de la première phase de ce projet (« Águila 1 ») et établit un constat de la situation actuelle du site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac.

La deuxième partie détaille et justifie toutes les modifications apportées pour permettre l'adaptation de ce site aux objectifs de doublement de capacité de production.

La troisième et dernière partie explique toutes les étapes nécessaires à la réalisation du projet en détaillant les différentes phases d'exécution allant des premières études d'ingénierie de détail jusqu'à l'approbation de celui-ci par les autorités de santé mexicaines.

1. Etapes préliminaires du projet « Águila 2 »

1.1. Le vaccin antigrippe

1.1.1. La grippe

1.1.1.1. Le virus

La grippe (ou *influenza*) est une infection respiratoire aigüe, contagieuse, fréquente et causée par trois virus à ARN de la famille des *orthomyxoviridae* (*Myxovirus influenzae* A, B et C).

Le micro-organisme responsable de l'infection est un virus à nucléocapside hélicoïdale, ARN1 (-), possédant 8 segments à réplication indépendante, à l'origine des réassortiments génétiques qui caractérisent sa forte variabilité antigénique. Ils possèdent une enveloppe (dérivée de la membrane cellulaire de l'hôte) composée d'une matrice phospholipidique, de diverses protéines (M1 sur la face interne, M2 sur la face externe), ainsi que des spicules glycoprotéiques dénommées Hémagglutinine (HA) et Neuraminidase (NA) qui possèdent un fort pouvoir immunogène.

L'hémagglutinine qui est présente à la surface du virus permet son adsorption sur les récepteurs cellulaires (Acide sialique ou Acide N-Acétyl Neuraminique), notamment sur les cellules de l'épithélium pulmonaire. La fusion des membranes endosomales hôtes et virales entraîne des altérations de conformation déstabilisant la double couche phospholipidique hôte, ce qui conduit à la formation conjointe d'un intermédiaire de fusion associant les deux doubles couches. Dès la fusion opérée, la coque virale s'ouvre directement dans le cytoplasme de la cellule hôte où le matériel génétique viral est injecté, permettant ainsi sa réplication.

Le nom hémagglutinine provient de la faculté de cette glycoprotéine d'agglomérer les érythrocytes hématiques (globules rouges des mammifères et des oiseaux).

La neuraminidase présente aussi à la surface du virus permet l'hydrolyse des récepteurs des cellules infectées assurant ainsi l'élution des virus bourgeonnants. Elle fait partie de la famille des glycosilases et de la sous-famille des glycosidases (enzymes hydrolysant

les composés O- et S-glycosyl) et entraîne d'un point de vue clinique la fluidification du mucus respiratoire.

La structure antigénique virale est définie par les antigènes spécifiques de type (A, B ou C) et de souches (HA, NA).

Le type « A » infecte les hommes, les mammifères et les oiseaux, le « B » exclusivement l'homme et le « C » l'homme, le chien et le chat.

Les antigènes spécifiques de souches comprennent l'hémagglutinine et la Neuraminidase. L'hémagglutinine, immunogène, entraînant la sécrétion d'anticorps neutralisants, possède pour le type « A » 16 sous-types de H1 à H16 (H1, H2 et H3 pour l'homme) et des variants pour chaque sous-type ; le type « B » quant à lui possède seulement des variants. La neuraminidase entraînant la sécrétion d'anticorps freinant l'extension de l'infection, possède pour le type « A » 9 sous-types de N1 à N9 (N1 et N2 pour l'homme) ainsi que des variants pour chaque sous-type et le type « B » ne possède que des variants.

La nomenclature de la souche virale suit ce principe : type / animal chez lequel il a été isolé, sauf si c'est l'homme / lieu d'isolement de la souche virale / numéro de la souche / année d'isolement (sous-type).

Exemple : A/California/7/2009 (H1N1) ; B/Massachusetts/2/2012.

Les principaux types de virus humains en circulation sont A/H1N1, A/H3N2 et B, et les principaux virus aviaires sont H7N7 et H5N1.

1.1.1.2. Variations antigéniques

La particularité du virus influenza, expliquant son épidémiologie, réside dans sa capacité à subir des variations génétiques fréquentes, de deux types.

On trouve premièrement les variations dites brutales (sauts antigéniques, cassures d'antigènes), engendrées par un changement de sous-type, souvent à l'origine de pandémie expliquée par l'absence de population immunisée (pas d'anticorps pour cette souche dans la population).

Exemple : A/H2N2 en 1957 → A/H3N2 en 1968.

Les mécanismes génétiques à l'origine de ces variations sont les mutations génétiques (faible probabilité), la transmission à l'homme d'un sous-type provenant de l'animal (au sein du type « A » comme lors de la pandémie de grippe A/H1N1 en 1918) ou le réassortiment génétique souche humaine / souche animale lors de la co-infection d'un hôte (le porc) infecté par deux souches (une souche humaine et une souche aviaire)

entraînant ainsi un réassortiment génétique entre les fragments génomiques (exemple de 1968 avec la souche A/H2N2 adaptée à l'homme et A/H3N2 aviaire). En effet, les récepteurs pour les virus aviaires sont différents de ceux des virus humains et les cellules porcines possèdent quant à elles les deux types de récepteurs entraînant ainsi la possibilité de co-infection par réassortiment génétique entre les souches.

Secondairement, la variabilité du virus est la conséquence des variations dites mineures (glissement antigénique, dérive d'antigène) caractérisée par l'apparition de nouveaux variants au sein d'un sous-type donné, responsable d'épidémies interpandémiques (ou « grippe saisonnière ») entraînant une actualisation plus ou moins annuelle du vaccin.

Le mécanisme génétique de ces variations est expliqué par la sélection de mutants (pression immunitaire) et par des réassortiments génétiques entre souches proches (appartenant au même sous-type).

1.1.1.3. Epidémiologie

D'un point de vue épidémiologique, la grippe est à l'origine de pandémies, tous les 10 à 30 ans par émergence d'un nouveau sous-type A dans la population non-immunisée et peut toucher jusqu'à 50% de la population mondiale en quelques mois.

Exemple de mortalité : 1918 → 40 millions de décès; 1957 → 1 million de décès (baisse de la mortalité expliquée par l'utilisation des antibiotiques diminuant les surinfections bactériennes) ; 1968 → 1 million de décès (30000 en France).

Parallèlement ce virus infecte la population sous forme d'épidémies interpandémiques par émergence d'un nouveau variant au sein d'un sous-type « A » donné ou au sein du type « B » avec une fréquence de 2-3 ans pour les sous-types « A » et 3 - 6 ans pour le type « B ». Dans ces cas de grippe saisonnière l'extension de la maladie est plus lente que pour les pandémies (5 - 20 % de la population) expliquée par le fait que la population est partiellement immunisée.

On dénombre approximativement de 3 à 5 millions de cas en France par an avec une mortalité évaluée à 2000 - 4000 décès par an.

Certains cas sporadiques de type C ou de type A en provenance directe de l'animal (grippe aviaire A/H5N1 avec une mauvaise adaptation à l'homme) peuvent aussi être observés.

1.1.1.4. Manifestations cliniques de la grippe

Au niveau clinique, le virus de la grippe nécessite une incubation courte de un à trois jours avant de déclencher l'infection débutant de manière brutale, caractérisée par des frissons, une fièvre à 40°C et un malaise général.

La phase d'état est définie par un syndrome général (fièvre, asthénie, sudation), un syndrome algique (céphalées, rachialgies) et un syndrome respiratoire (toux). La baisse de la fièvre est observée aux alentours du cinquième jour en l'absence de surinfection bactérienne (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*...).

Les formes compliquées affectent généralement les personnes présentant un terrain particulier comme l'âge (nourrissons et personnes âgées), les patients souffrant d'insuffisances respiratoires et/ou cardiaques, diabétiques, immunodéprimés ou en état de grossesse.

Le diagnostic de la grippe est essentiellement clinique (lié au contexte de période épidémique) ou biologique (intérêt diagnostique et épidémiologique) effectué dans ce cas sous forme de diagnostic rapide, de culture virale ou de sérologie.

1.1.1.5. Traitements

Le traitement préconisé est symptomatique (traitement antipyrétique, hydratation) et éventuellement antibiotique pour éviter les surinfections bactériennes.

Il existe des traitements antiviraux spécifiques de deux types.

Le premier appartenant à la classe médicamenteuse des « inhibiteurs de décapsidation » avec comme molécule l'« amantadine », agoniste dopaminergique (commercialisée par le laboratoire Bristol Myers Squibb sous le nom de marque Mantadix®) ainsi que la « Rimantadine » (commercialisée par le laboratoire Roche sous le nom de marque Roflual®).

Le second type de traitement concerne les « inhibiteurs sélectifs de la neuraminidase » avec le « Zanamivir », administré sous forme d'inhalation (commercialisé par le laboratoire GlaxoSmithKline sous le nom de marque Relenza®) et l'« oseltamivir », administré par voie orale (commercialisé par le laboratoire Roche sous le nom de marque Tamiflu®). Ces deux médicaments, utilisés de préférence en prophylaxie d'une infection grippale, sont à administrer le plus tôt possible (dans les 48 heures

après le début des premiers signes cliniques). Ces médicaments sont très peu prescrits et la vaccination reste à ce jour la meilleure protection efficace contre ce fléau de santé publique.

1.1.2. La vaccination antigrippale

1.1.2.1. Intérêts et mécanisme d'action de la vaccination

La vaccination antigrippale a pour objectif de diminuer les complications et la mortalité liée à l'infection grippale, surtout pour les personnes présentant des facteurs de risques (insuffisance respiratoire et/ou cardiaque, immunodépression, diabète, grossesse...).

Elle permet de limiter la circulation du virus et présente une réelle efficacité si la couverture vaccinale est importante. De plus, la vaccination permet de limiter considérablement l'impact sur l'activité économique et sociale du pays.

La vaccination antivirale repose sur trois notions fondamentales de l'immunologie :

- la spécificité de la réponse immunitaire
- la succession d'une réponse immunitaire primaire et secondaire
- la mémoire immunitaire.

Le vaccin antigrippal pour être efficace devra induire une mémoire immunitaire et conférer une protection durable contre l'infection virale. Cette efficacité est déterminée essentiellement par la nature et la qualité (présentation) de l'antigène viral, la voie d'administration du vaccin, l'utilisation ou non d'adjuvants ainsi que les facteurs spécifiques de l'hôte.

La séroprotection est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale vis-à-vis des souches homologues ou très proches des souches du vaccin est variable mais elle est en général de 6 à 12 mois. Le vaccin doit être exempt d'effets indésirables graves et il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité avérée aux substances actives, à l'un des excipients, aux œufs, aux protéines de poulet, aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques.

1.1.2.2. Surveillance et sélection des souches vaccinales

L'évolution constante des antigènes de surface du virus influenza justifie une vaccination annuelle, différente de l'année précédente, expliquée par la perte partielle de protection immunitaire de l'individu.

Tous les ans, les 125 centres de la Global Influenza Surveillance Network (GISN), répartis dans 96 pays, collectent des échantillons des virus circulants et les envoient aux 4 observatoires internationaux de l'Organisation Mondiale de la Santé (situés à Tokyo, Atlanta, Melbourne et Londres) où sont effectués des tests spécifiques.

Les résultats sont ensuite transmis au « Center for Pathogen Evolution », à l'Université de Cambridge, USA, pour une caractérisation antigénique et une identification des nouvelles souches. L'OMS sélectionne ensuite les trois souches (H1N1, H3N2 et B) les plus virulentes et présentes en circulation et annonce ses recommandations pour la formulation du vaccin antigrippe en Septembre pour l'hémisphère sud et en Février pour l'hémisphère nord. Les entreprises pharmaceutiques engagées dans la production vaccinale ont ensuite six mois pour effectuer tout le processus de production.

1.1.2.3. Les vaccins antigrippaux

En fonction du contexte épidémiologique la vaccination antigrippale peut être pandémique ou inter-pandémique (grippe saisonnière).

Il existe deux types de vaccins, les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés injectables qui sont composés soit d'antigènes de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté.

Les vaccins contre la grippe saisonnière sont des vaccins trivalents inactivés, sans adjuvant, qui contiennent les antigènes des trois virus grippaux les plus susceptibles de circuler cette saison.

Les vaccins classiques contre la grippe saisonnière disponibles en pharmacie d'officine en France sont :

-AGRIPPAL® (Novartis Vaccines) : vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface

-FLUARIX® (GSK) : vaccin antigrippal inactivé à virion fragmenté

-IMMUGRIP® (Pierre Fabre) : vaccin antigrippal inactivé à virion fragmenté

-INFLUVAC® (Abbott) : vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface

-VAXIGRIP® (Sanofi Pasteur MSD) : vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface

1.1.2.4. Vaxigrip®

Sanofi-Pasteur, leader mondial du vaccin contre la grippe représente approximativement la moitié du marché mondial du vaccin contre la grippe avec la commercialisation de deux vaccins : Vaxigrip® et Fluzone®. En effet, 1,4 milliards de doses de vaccins antigrippe de Sanofi-Pasteur ont été administré dans le monde au cours de ces 60 dernières années et plus de 150 pays ont enregistré le vaccin contre la grippe fabriqué par Sanofi-Pasteur.

VAXIGRIP® est un vaccin antigrippal inactivé trivalent de types A et B administré par voie intramusculaire. C'est une suspension stérile préparée à partir de trois souches de virus de la grippe cultivées dans des œufs de poules embryonnés, concentrés, purifiés par centrifugation zonale avec fractionnement par gradient de densité du saccharose, fragmentés à l'aide du Triton® X-100, inactivés avec du formaldéhyde, et dilués dans une solution saline tamponnée au phosphate de sodium. Le type et la quantité d'antigènes viraux contenus dans VAXIGRIP® sont conformes aux exigences actuelles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

VAXIGRIP® est indiqué pour l'immunisation active contre la grippe causée par les souches spécifiques du virus de la grippe contenues dans le vaccin, chez les adultes et les enfants de 6 mois ou plus.

Ce vaccin se présente sous la forme d'une suspension légèrement blanchâtre et opalescente contenue dans des flacons multidose, des seringues pré-remplies unidose ou des ampoules unidose. Il est disponible en paquets de :

-1 x 5 mL fiole (multidose)

-1 x 0,25 mL seringue (unidose) avec aiguille intégrée (25G, 16 mm)

-1 x 0,5 mL seringue (unidose) avec aiguille intégrée (25G, 16 mm)

-1 x 0,5 mL seringue (unidose) fournie avec deux aiguilles de 25G de longueurs différentes (16 mm et 25 mm)

-1 x 0,5 mL seringue (unidose) sans aiguille

Il existe à ce jour quatre sites de production Sanofi-Pasteur pour les vaccins antigrippaux :

- Val-de-Reuil (France) [Vaxigrip®, commercialisé]
- Swiftwater, en Pennsylvanie (Etats-Unis) [Fluzone®, commercialisé]
- Shenzhen (Chine) [Vaxigrip®, non-commercialisé]
- Ocoyoacac (Mexique) [Vaxigrip®, commercialisé]

1.2. « Águila 1 »

1.2.1. Définition du projet

Le projet « Águila 1 », entrepris et réalisé par Sanofi-Pasteur correspond au développement d'un site de production d'antigènes monovalents pour la fabrication d'un vaccin antigrippe (Vaxigrip®).

Le 9 mars 2009, Sanofi-Aventis annonce au cours d'une cérémonie en présence de M Felipe Calderon (Président du Mexique) et Nicolas Sarkozy (Président de la République Française) la signature d'un contrat avec les autorités mexicaines pour la construction de ce site, représentant un investissement de 100 millions d'euros.

Le contrat, signé par les représentants respectifs de Birmex (Laboratorio de Biológicos y Reactivos de Mexico) et de Sanofi-Aventis, en présence du Dr. José Ángel Córdova Villalobos, ministre de la Santé du Mexique, déclare que Sanofi-Pasteur produira le vaccin contre la grippe en collaboration avec Birmex, producteur national mexicain de vaccins. Ce dernier réalisera certaines étapes de la production (la formulation, le remplissage des flacons et/ou seringues et le conditionnement secondaire) et sera responsable de la distribution des vaccins contre la grippe sur les marchés publics au Mexique.

Le but de ce projet est de produire jusqu'à 25 millions de doses annuelles de vaccin contre la grippe saisonnière pour le marché mexicain dès 2012. Ce projet, débuté dès le deuxième trimestre 2009, doit permettre de fournir toute l'infrastructure nécessaire aux opérations industrielles (bâtiments de production, laboratoire de contrôle qualité, aires techniques, atelier, magasin...), toute la documentation nécessaire ainsi que la mise en place de l'organisation générale indispensable à la mise en place routinière de la production, en répondant aux normes des autorités locales, aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux exigences corporatives de Sanofi.

1.2.2. Transfert technologique de Val-de-Reuil à Ocoyoacac

1.2.2.1. Transfert de procédé

Ce projet est un transfert de technologie du site français de Sanofi-Pasteur Val-de-Reuil et correspond à la copie du Site Sanofi-Pasteur de Shenzhen réalisée en Chine (avec un an de d'avance).

Le but de ce projet était de créer un site de production de haute technologie afin de reproduire le procédé biotechnologique existant sur le site Sanofi-Pasteur de Val-de-Reuil.

De manière générale, les industries pharmaceutiques suivent les instructions données des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour la production des produits de santé.

Les BPF des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, reproductible et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité et imposent que tout procédé de fabrication soit clairement défini et revu systématiquement. Il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des médicaments répondant à leurs spécifications, que les étapes critiques de la fabrication et toutes les modifications importantes soient validées, et que tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF soient fournis.

Pour ce faire, il fut nécessaire de développer le site d'Ocoyoacac en suivant les normes de construction en vigueur et d'adapter la construction aux conditions environnementales de cette région du Mexique (zone sismique, inondable, située à 2800 mètres d'altitude...) tout en respectant les normes HSE imposées localement et corporativement.

Le site compte un bâtiment de production, construit avec des spécifications particulières liées au caractère du produit fabriqué. En effet, la production des antigènes monovalents en vrac impose la stérilité du produit final impliquant donc certaines contraintes concernant les aires de production. Certaines d'entre-elles sont des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de type « C » ou « D » et d'autres sont soumises à la classification « BSL 2 », justifiée par la manipulation virale et la nécessité de biocontention. En effet le niveau 2 de sécurité biologique (risque modéré pour les individus, faible pour la collectivité), est relatif au germe pathogène capable de provoquer une maladie humaine ou animale mais qui ne présente vraisemblablement pas un sérieux danger pour le personnel de laboratoire, la collectivité, le bétail ou l'environnement. Une exposition en laboratoire est susceptible d'entraîner une infection grave, mais qui peut être traitée ou prévenue efficacement; par ailleurs le risque de propagation de l'infection est limité.

Ce bâtiment se divise en cinq zones de productions principales (séparées afin de limiter le temps de non-production durant les décontaminations entre deux souches) permettant la réalisation du procédé de fabrication (Supersuite 1, 2, 3, 4 et 5), en aires annexes (préparation de solutions, préparation de matériel, nettoyage...) permettant l'approvisionnement en matériel et solutions et dispose de systèmes de décontamination et traitements des déchets relatifs à la production (cuves de décontamination, deshydrateurs...).

De plus, ce bâtiment dont les flux de matériel et de personnel sont clairement définis, possède un magasin provisoire et une zone de livraison permettant l'approvisionnement des matières premières nécessaire au suivi du procédé.

La partie technique se situe au-dessus des zones de production et administre les différents services nécessaires au bon fonctionnement de la réalisation du procédé. Elle compte un réseau électrique, un système HVAC (permettant le contrôle de l'air, de la température et de l'humidité), les utilités industrielles (air comprimé industriels, système d'eau, vapeur industrielle) qui servent à produire les utilités propres, critiques, utilisés tout au long du procédé de production (air comprimé de process, Eau PPI, Eau purifiée, vapeur pure)...

On trouve aussi sur le site un laboratoire de contrôle de qualité soumis aux mêmes règles de construction et aussi classé « ZAC » et « BSL2 » pour certaines aires d'analyse.

D'autres bâtiments sont présents sur le site, on trouve un bâtiment administratif, un atelier, un bâtiment technique pour la maintenance et un pont reliant le site Sanofi-Aventis, seulement séparé du site Sanofi-Pasteur par le cours d'eau « Ocoyoacac ».

1.2.2.2. Transfert documentaire

Le transfert documentaire fut un élément clé dans le projet « Águila 1 ».

L'objectif étant de transférer toute la documentation nécessaire (plus de 200 documents) depuis le site donneur de Val-de-Reuil en France vers le site receveur d'Ocoyoacac en respectant les exigences des BPF (référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par leurs autorités de tutelle).

Les règles imposées par les BPF imposent aux industries pharmaceutique une certaine rigueur en matière de documentation, de maintenir un haut degré de qualité documentaire afin de fournir les documents de référence pour chaque zone, chaque spécialité, chaque opération et permettre une traçabilité totale des activités.

Selon les BPF, la documentation est essentielle au système de l'assurance de la qualité (AQ). Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements couvrent l'ensemble des opérations de fabrication.

Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis et doivent être approuvées.

Le fabricant doit disposer de documents préétablis, relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication, et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. En effet, des dossiers de fabrication et notamment de distribution sont établis en vue de retracer l'historique complet d'un lot, sont rédigés de façon claire et restent facilement accessible.

Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

Pour réaliser ce transfert, il a fallu dans un premier temps identifier tous les documents existant applicables pour le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac et les répartir par spécialités pour ensuite les transmettre à leurs futurs auteurs.

Un planning de transfert fut établi pour respecter les délais fixés en fonction des besoins d'utilisation de ces documents. Ce transfert impose un gros travail de traduction et d'adaptation des documents au site d'Ocoyoacac. Une fois ce travail effectué, les documents suivent un flux précis d'approbation. En effet, durant son adaptation au Mexique, un document évolue sous plusieurs statuts qui sont :

- **Premier brouillon** : Ce statut documentaire correspond à la traduction brute en espagnol du document provenant du site donneur (en français) ou de Chine (en anglais). Ces documents ne sont donc pas adaptés au site mexicain.

- **Brouillon actualisé** : Le document est ici adapté au procédé de fabrication en vrac de l'antigène monovalent contre la grippe pour le site d'Ocoyoacac (il existe des différences entre le procédé du site mère et les sites).

- **Document revu par l'expert** : Il s'agit de la révision par un expert du document adapté au projet. Pour chaque document, le spécialiste du département concerné vérifiera le document afin de vérifier sa conformité aux équipements et aux locaux d'Ocoyoacac.

- **Document approuvé** : L'approbation finale du document est placée sous la responsabilité du responsable des Opérations Qualité du Projet « Águila ».

Une fois approuvé, le document doit être intégré à un logiciel informatique interne qui finalise le format du document et qui lui attribue son numéro de référence officiel.

Une signature électronique par les différents approbateurs du document est nécessaire et le document est alors officiellement en vigueur.

Le transfert documentaire est suivi grâce à une plateforme informatique commune dans laquelle sont organisés tous les documents (organisation par services, spécialités, aires de production...). Cet outil informatique permet la révision en ligne des documents par les différents experts et le suivi de l'avancement du flux d'approbation par transparence du statut des documents.

1.2.3. Réalisation du projet

La réalisation du projet a été effectuée en partie par Sanofi-Pasteur qui avait à sa charge la définition du projet, de ses spécifications, la mise en place des équipes mexicaines locales destinées à développer les aspects généraux du fonctionnement du site, les services, la documentation...

L'exécution de ce projet passe par le lien étroit avec les équipes de Sanofi France qui ont coordonné ce projet. En effet, l'encadrement a été réalisé par des français salariés de Sanofi qui ont participé à la mise en place d'équipes mexicaines opérationnelles.

La plupart des français présents au Mexique dans le but de développer le site de production proviennent du groupe Sanofi, que ce soit Pasteur ou Aventis. Ces personnes affectées initialement à des sites implantés en France, ou plus rarement à des sites localisés à l'étranger sont dédiées au développement d'un site receveur (projet « Águila » au Mexique, ou le projet « Marco Polo » en Chine).

De plus, des experts (salariés de groupes externes) sont sollicités pour contribuer au bon développement du site fille. Ils sont moins nombreux que les salariés du groupe Sanofi et ont pour mission d'utiliser leur savoir dans le but de développer des systèmes bien précis (HVAC, systèmes automatisés, eau purifiée, eau pour préparation injectable (PPI), vapeur pure...)

Ces experts, présents en général sur les deux projets jumeaux du Mexique et de Chine (le projet chinois se développant avec un an d'avance sur le projet mexicain) ne participent pas à l'ensemble du projet mais se consacrent à leurs spécialités respectives.

Parallèlement, une équipe basée sur le site donneur en France joue un rôle de support à l'équipe localisée sur le site Ocoyoacac fournissant ainsi leur connaissance approfondie du procédé et participent à la formation des équipes sur le site receveur. Ces personnes participent au bon déroulement de la fabrication des lots d'essai, aux qualifications des

équipements, systèmes et installations, à la validation du procédé... Leur appui technique théorique est souvent accompagné d'une visite sur le site receveur.

En collaboration avec les équipes de Sanofi-Pasteur, locales et françaises, suite au processus d'appels d'offre, fut retenue une entreprise américaine Jacobs pour la réalisation de l'ingénierie de détail et les phases d'exécution dites de Construction Management.

En effet, cette entreprise a réalisé les plans (architecturaux, des installations, des systèmes électriques, HVAC, utilités...) sur la base des spécifications de Sanofi et a ensuite encadré, en lien direct avec les équipes locales, la réalisation des phases de construction et d'installation.

Les phases d'exécution furent réalisées par des sous-traitants, spécialisés pour chaque discipline (architecture, civil, HVAC, électricité...) sous la supervision de Jacobs et de Sanofi-Pasteur.

Localement, les différents services (achats, production, qualité, HSE, maintenance...) se constituent et se structurent assurant chacun leurs tâches respectives.

Les bâtiments prirent forme, les équipements s'installèrent progressivement, suivant les étapes de pré-commissioning, commissioning, les qualifications (IQ, OQ et PQ) pour finalement permettre la validation du procédé et réaliser les premiers lots d'essais.

Les notions de pré-commissioning, commissioning, les qualifications et validations seront définies en détail postérieurement.

Il est important de préciser que le projet « Águila 1 » a été réalisé en tenant compte des modifications futures qui allaient être nécessaires pour mener à bien le projet « Águila 2 ».

En effet, des espaces libres ont été construits pour permettre l'installation d'équipements additionnels et les systèmes (électriques, HVAC...) ont été conçus pour être étendus.

Nous verrons par la suite le développement complet du projet « Águila 2 », projet réellement initié lors du démarrage du projet « Águila ».

Voici les dates clés du projet « Águila » :

- Janvier 2009 : Approbation de l'AED du projet « Águila »

- Mai 2009 : Fin des fondations de construction
- Novembre 2009 : Buildings Hors d'eau
- Juin 2010 : Mechanical completion
- Février 2011 : Fin du commissioning
- Mai 2011: Fin des étapes d'IQ et OQ
- Octobre 2011 : Lots de consistance terminés
- Décembre 2011 : Première soumission de fichiers aux autorités de santé
- Janvier 2012 : Début de la production commerciale
- Août 2012 : Approbation du dossier d'enregistrement Vaxigrip®

1.3. Site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac

1.3.1. Le procédé de fabrication

Le procédé de fabrication utilisé sur le site d'Ocoyoacac est connu et identique à celui des autres sites Sanofi -Pasteur (VDR et Chine) produisant le vaccin antigrippal trivalent. C'est un processus en 22 étapes allant de la réception des matières premières au stockage en vrac des antigènes monovalents dans des cuves closes, en acier inoxydable, conservées en chambre froide (5°C +/- 3°C). Tout au long de ce processus sont effectués différents échantillonnages destinés à être analysés au laboratoire de contrôle de qualité ou directement dans les zones de production pour des analyses rapides (pH, Osmolarité...).

- Etape 1 → Réception des œufs : Deux fournisseurs (Valo et Alpes) assurent les livraisons de 130000 œufs (5 jours par semaine) en répondant aux spécifications de températures lors du transport (34°C +/- 4°C). La réception a lieu sur les quais de déchargement des camions où des opérateurs vérifient la documentation (format de contrôle de température, certificat de contrôle de qualité, facture...) et la température des palettes d'œufs à l'aide d'une sonde de température avant de transférer le chargement dans une chambre chaude (34°C +/- 4°C). A la réception, les œufs doivent être âgés de 11 jours (+/- 1 jour).

- Etape 2 → Echantillonnage et contrôle des œufs à la réception : Un échantillonnage représentatif de 1620 œufs par parquet (lot d'œufs issus d'une même lignée de poules) et camion est réalisé pour ensuite effectuer l'ovoscopie (test utilisant une lampe permettant de vérifier l'intégrité de la coquille de l'œuf, la position de la chambre à air, la présence et vitalité de l'embryon...). D'autres tests sont effectués directement sur l'embryon en utilisant cette fois un échantillon de 6 œufs par portée (aspect, poids, évaluation de l'âge de l'embryon...) et l'on va réaliser aussi un dénombrement microbien de la coquille en comparaison avec un blanc (contrôle de qualité). Un autre échantillon témoin de 36 œufs est prélevé, directement placé dans l'incubateur (sans être inoculé) et l'âge des œufs sera évalué à la fin de la période d'incubation.

- Etape 3' → Préparation de l'inoculum viral : Elle consiste en la dilution de la souche virale dans une solution spécifique où le facteur de dilution varie en fonction des souches. Les dilutions successives s'effectuent dans une cabine de biosécurité et la zone de production dans laquelle se réalise cette étape est classée « BSL2 ».

- Etape 3'' → Transfert des œufs : Les alvéoles d'œufs en carton sont sorties de la chambre chaude (34°C +/- 4°C), qui avait servi de lieu de stockage préliminaire, pour être déposées sur un robot qui assure le transfert des œufs vers l'étape d'inoculation.

- Etape 4 → Inoculation des œufs : L'inoculatrice injecte dans la cavité allantoïque des œufs des volumes définis d'inoculum viral ainsi qu'une solution désinfectante.

- Etape 5 → Incubation : Les alvéoles sont ensuite placées dans des incubateurs à température contrôlée (34°C +/- 1°C) pour une durée allant de 60 à 72 heures (selon la souche). Cette étape permet au virus de se multiplier dans les cellules allantoïques. A la fin de cette étape, l'échantillon prélevé à l'étape 2 est analysé afin de déterminer l'âge de l'embryon et d'autres critères physiologiques.

→ Transfert des œufs dans les chambres froides (5°C +/- 3°C) pendant une durée allant de 8 à 96 heures. Cette étape a pour but de tuer l'embryon et de permettre la coagulation du système vasculaire afin de faciliter la récolte ultérieure du liquide allantoïque.

- Etape 6 → Récolte du liquide allantoïque : A la sortie des chambres froides, les chariots contenant les œufs vont être déchargés pour être insérés dans une machine décapitant les œufs. Des opérateurs vont effectuer un contrôle visuel des œufs (éliminant les non-conformes) et transférer les alvéoles dans une machine destinée à récolter le liquide allantoïque par gravité. Par l'intermédiaire d'une pompe, ce liquide sera filtré afin d'éliminer les déchets grossiers (débris de coquille) puis transféré vers l'aire de clarification adjacente.

xxx

- Etape 7 → Clarification par centrifugation et filtration du liquide allantoïque : Cette étape utilise une solution citratée pour diluer le liquide allantoïque, d'éviter la formation d'agrégats viraux et la perte de rendement associé. Une fois dilué, celui-ci est ensuite centrifugé et filtré à 20 μ m afin d'éliminer les impuretés (globules rouges, débris plus petits de coquille...).

- Etape 8 → Concentration du virus par ultracentrifugation : Cette étape consiste à concentrer la solution virale clarifiée. On obtient une quantité équivalente de solution virale avec un volume réduit (facteur de concentration : 20 +/- 5). Cette étape suit le principe de diafiltration qui a pour but de séparer les molécules en fonction de leur poids moléculaire, assurant ainsi la sélection et la concentration des particules virales.

- Etape 9 → Répartition du liquide allantoïque concentré : Le LAC est ensuite réparti en bidons, généralement trois ou quatre, qui sont ensuite stockés dans une pièce réfrigérée (5°C +/- 3°C) permettant le contrôle de la charge microbienne.

- Etape 10 → Première étape de purification par centrifugation zonale : Chaque bidon est ensuite soumis à une étape de centrifugation en gradient de saccharose (volume de saccharose et force de gravité étant contrôlés et imposés). On ne récolte qu'une partie de la solution centrifugée correspondant au pic de concentration virale, déterminé par un réfractomètre qui donne le pourcentage de saccharose de la fraction contenant la solution virale.

- Etape 11 → Filtration à 0.45 μ m : Les différentes fractions sont mélangées et subissent trois filtrations successives (1.20 μ m, 0.50 μ m et 0.45 μ m). Cette étape permet de diminuer la charge microbienne.

- Etape 12 → Seconde étape de purification par centrifugation zonale : Le filtrat est de nouveau centrifugé dans les mêmes conditions que la première centrifugation zonale. Cependant, la récolte se fait en deux parties (la tête et la queue), suivant toujours le même principe de gradient de saccharose. La tête correspondant à la partie la plus concentrée en virus est gardée telle quelle, la queue quant à elle subira la troisième étape de purification afin de permettre la récupération de fractions virales résiduelles.

- Etape 13 → Troisième étape de purification par centrifugation zonale : Les conditions diffèrent légèrement (concentration des solutions de saccharose et force de gravité appliquée) mais le principe reste identique. Seule la « queue » est processée et l'on récoltera de la même manière la fraction la plus concentrée en virus grâce à un réfractomètre analysant le pourcentage de saccharose.

- Etape 14 → Mélange des fractions récoltées : « La tête » et la fraction récoltée lors de l'étape 13 sont mélangées.

- Etape 15 → Dilution pour une standardisation à Δ DO 7.5 : La solution purifiée va maintenant être diluée avec une solution de PBS dans le but d'obtenir une standardisation de la quantité de protéine à procéder en vue de l'addition future de Triton® X-100. Cela permet de travailler à une concentration reproductible de protéines quelque soit la souche et le rendement. On doit, à la fin de cette étape obtenir un différentiel aux alentours de 7.5 entre la densité optique obtenue à 280 nm et 320 nm.

- Etape 16 → Fractionnement de la suspension virale : Le fractionnement de l'enveloppe virale permettant la libération des antigènes glycoprotéiques (hémagglutinine et neuraminidase) est réalisé par addition de Triton® X-100 (pourcentage v/v) et nécessite un temps de contact par agitation spécifique à température déterminée. Le flux de centrifugation ainsi que la force de gravité appliquée sont des facteurs critiques et doivent impérativement être respectés.

- Etape 17 → Elimination du triton par diafiltration : Le Triton, toxique, est éliminé par diafiltration. Le résultat de cette relation *Volume à diafiltrer / Superficie de diafiltration*

doit être compris dans l'écart de valeurs imposé. On ajoute ensuite un volume de PBS devant être au moins supérieur à 10 fois le volume de la suspension virale.

- Etape 18 → Dilution pour une standardisation à Δ DO 2.5 et filtration à 0.45 μ m : Suivant le même principe de dilution que dans l'étape 15, la suspension virale est diluée avec une solution de PBS en vue de l'addition future de formaldéhyde. La solution diluée est ensuite filtrée afin de réduire sa charge microbienne.

- Etape 19 → Inactivation par le formaldéhyde : L'inactivation est réalisée en deux étapes. La première consiste à fabriquer à partir d'une solution mère de formaldéhyde (concentration imposée) une solution fille par dilution (concentration imposée). La proportion de cette solution fille à ajouter est fonction de la souche utilisée (pourcentage deux fois plus important pour la souche A) et nécessite un temps de contact minimum avec la suspension virale.

Cette première étape d'inactivation est réalisée dans la Supersuite 3. La seconde étape se déroule dans la Supersuite 4 et consiste à laisser en contact le produit avec le formaldéhyde dans des conditions d'agitation et de température définie. En effet, ce transfert de cuve est réalisé pour être sûr que toutes les particules virales aient été en contact avec le formaldéhyde.

- Etape 20 → Filtration stérilisante à 0.2 μ m de l'antigène inactivé et dilution : L'antigène à présent fragmenté et inactivé est filtré afin de le stériliser. La durée de la filtration ne doit pas excéder une certaine valeur et un test de point de bulle est ensuite effectué sur le filtre. On réalise ensuite une dilution à l'aide d'une solution de PBS où le rang du facteur de dilution est lui aussi imposé.

- Etape 21 → Echantillonnage pour contrôle officiel d'approbation : L'antigène produit et filtré est ensuite échantillonné afin d'effectuer des tests sur celui-ci dont les résultats vont définir en partie la libération du lot produit. Une agitation à vitesse et durée déterminées est effectuée avant l'échantillonnage

- Etape 22 → Distribution de l'antigène monovalent en vrac et stockage en chambre froide : Le lot produit est ensuite distribué dans des cuves scellées en acier inoxydable et stocké en chambre froide jusqu'à la libération du lot par le service d'assurance qualité.

Lors de la campagne 2013, 128 lots ont été produit : 56 lots de la souche A/H1N1, 30 lots de la souche A/H3N2 et 42 lots de la souche B. Un lot est produit en moyenne en dix jours de production grâce à la participation conjointe des différents acteurs de ce site de production, impliquant les différents services de cette usine.

1.3.2. Les différents services

Tous les services sont interagissent afin de permettre l'exécution très organisée et planifiée des opérations industrielles. En effet, depuis Janvier 2012 le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac produit en vrac les antigènes monovalents qui seront ensuite transférés sur le site de Sanofi-Pasteur Val-de-Reuil pour être formulés sous forme trivalente.

Ce site de production suit une organisation hiérarchique classique avec un directeur des opérations industrielles à la tête du site et des responsables pour chaque département.

- Le directeur des opérations industrielles décline la stratégie de l'entreprise aux niveaux des opérations de production et des services et a pour fonction de gérer la productivité et la rentabilité des structures dont il a la charge. Il a un rôle de management des équipes et doit mettre en place et faire appliquer les procédures opérationnelles en tenant compte des facteurs HSE, qualité coût et délais.

- Le département de production est placé sous la responsabilité du responsable de production qui met en œuvre la stratégie de production. Il a comme activités principales l'organisation et la planification des activités de production, l'arbitrage et l'allocation de ressources (humaines, financières, délais, matériels...) pour la production, la gestion des ressources humaines de son organisation (recrutement, évaluation, formation...), la mise en œuvre des actions nécessaires au respect de la qualité, des délais et des couts dans le service et la proposition d'amélioration...

Le responsable de production est le supérieur hiérarchique direct des six superviseurs de production présents sur le site d'Ocoyoacac. Les superviseurs sont responsables de leur zone de production spécifiques. Il y a un superviseur pour la Supersuite 1, un

autre pour la Supersuite 2, deux superviseurs (chacun assure un tour de production) pour les Supersuites 3,4 et 5 et deux autres pour les aires de préparation de matériels et solutions et nettoyage. Chaque superviseur gère son équipe de production composée d'opérateurs et de techniciens qui eux-mêmes assurent les opérations de production en respectant les procédures en vigueur.

Un service de support de production apporte un soutien notamment documentaire aux activités de routine et le site d'Ocoyoacac bénéficie aussi d'un service d'amélioration continue.

- Le service de qualité est le garant du respect des normes en vigueur. Le responsable qualité du site a la responsabilité de la libération des lots fabriqués et a un rôle d'interface avec les autorités de santé (COFEPRIS). Cette personne définit la politique et les objectifs qualité de l'entreprise, la planification et le contrôle de la mise en œuvre des audits qualité internes et externes ainsi que le contrôle et la validation des plans d'assurance qualité. Il est le responsable hiérarchique des chefs respectifs d'assurance qualité et du laboratoire de contrôle de la qualité.

Le responsable de l'assurance qualité définit et coordonne la mise en œuvre de la politique d'assurance qualité, contrôle la conformité des processus de production par rapport aux référentiels ou aux cahiers des charges. Avec son équipe, il évalue les conséquences des modifications techniques en terme de qualité (organisation, documentation, validation, formation, locaux, investissements, fournisseurs...) et analyse l'évaluation du caractère critique des déviations et traitement des dysfonctionnements majeurs. L'équipe d'assurance qualité révise les dossiers de lots dans leur intégralité, participe aux comités d'évaluation des impacts des dérives de procédures et de manière opérationnelle vérifie le respect de l'application des procédures dans les aires de production.

Le responsable du contrôle qualité définit et met en œuvre les techniques analytiques nécessaires à la vérification de la qualité des produits et services dans le respect de la réglementation et des règles d'hygiène et sécurité. Ce service exerce ces fonctions dans le laboratoire de contrôle qualité et assure le contrôle des matières premières, des solutions, du produit intermédiaire et fini dans le respect des normes établies.

Un certificat analytique est élaboré pour chaque lot produit et n'est validé que si les critères analytiques sont respectés. Ce certificat est signé par le responsable du laboratoire qualité et par le directeur qualité.

Le service de qualité administre aussi la documentation du site.

- Le service HSE est placé sous la responsabilité du manager Hygiène Sécurité Environnement qui évalue les risques, conseille la Direction Générale en matière de sécurité et environnement et propose une politique sécurité/environnement. Ce service sensibilise le personnel sur l'hygiène, la sécurité et l'environnement. Il assure le respect des normes dans ces domaines et sert d'interface avec les autorités environnementales.

Le rôle de ce service est d'assurer la détection des risques, d'élaborer et mettre en œuvre des programmes d'hygiène et sécurité, de prévention des accidents et/ou de protection de l'environnement, de réaliser des audits hygiène et sécurité et/ou environnement interne et externe par rapport à la réglementation et aux procédures. Ce service contrôle l'application de la législation et des règles d'hygiène et sécurité et/ou environnement ainsi que le respect des normes corporatives.

- Contrôle de gestion. Ce service a pour mission de contrôler et d'analyser les coûts de revient des produits et services d'une entreprise. Le contrôleur de gestion établit aussi, en étroite collaboration avec la direction, les différents budgets de l'entreprise. Il propose et élabore des outils de gestion au service du management de l'organisation. Il permet de procéder à des évaluations de la performance, c'est-à-dire de l'efficacité, des synergies, des gains de productivité et de la flexibilité. Le contrôle de gestion permet le contrôle, la mesure, la gestion et l'analyse de l'activité d'une organisation.

- Ingénierie et maintenance : Ce service est placé sous la responsabilité du directeur d'ingénierie et maintenance. Le service de maintenance se divise en trois branches.

La première est la maintenance en production, spécialisée pour les équipements de process. Les trois techniciens de maintenance qui composent cette équipe sont en charge de la réparation des équipements et de leurs réglages. Ils sont présents tout le long de la chaîne de production et assurent la maintenance annuelle des équipements lors de l'intercampagne.

La seconde branche concerne la maintenance des zones, des bâtiments et gère également les utilités. En effet, cette équipe s'occupe des services utilisés en production comme les systèmes d'eau, d'air comprimé, de vapeur industrielle lesquels donneront après différents traitements les systèmes propres tels que l'eau purifiée, l'eau PPI, l'air

comprimé de process et la vapeur pure qui seront en contact avec le produit. Cette équipe est composée de spécialistes qui gèrent aussi la partie électricité et l'HVAC qui contrôle la température, la pression et l'humidité dans le bâtiment de production ou celui de contrôle. Tout comme les équipements de process, ces systèmes bénéficient d'une maintenance préventive annuelle.

La dernière branche de maintenance concerne l'automatisation et l'instrumentation et comporte trois systèmes :

- **L'EMS** (Environmental Monitoring System) qui monitorise l'historique des variables de température, pression et humidité relative et gère les alarmes correspondantes afin de garantir le respect de la contention des zones « BSL 2 » et le respect des conditions GMP des zones classées.

- **Le PCS** (Process Control System) qui concerne toute l'automatisation relative au procédé de fabrication.

- **Le TMS** (Technical Management System) qui reçoit les signaux d'alarme lorsqu'un équipement ne fonctionne plus correctement.

La maintenance de l'instrumentation est en lien direct avec le service de calibration situé sur le site Sanofi « pharma » qui partage ce service avec Sanofi-Pasteur.

Les équipes d'ingénierie travaillent en étroite collaboration avec les équipes de maintenance (spécialistes dans leurs domaines) et ces équipes sont très impliquées notamment dans les projets.

En effet, ces équipes développent et conçoivent les spécifications d'équipements, de systèmes ou d'installations, planifient les opérations, participent aux appels d'offres...

- **Logistique** : Présent de la réception des œufs jusqu'à l'envoi des shippers contenant le vrac d'antigènes, ce service gère les flux, que ce soit de matières premières, de consommables, de produit fini... Cette équipe participe donc aux étapes de réception de matériels, matières premières et consommables, gère leurs stocks et leur acheminement jusqu'aux services récepteurs, participe à l'émission des ordres de production, au suivi et à l'élaboration des plannings de production et suit de très près la production. Le produit fini est transféré du site d'Ocoyoacac vers l'aéroport de Mexico DF en camion, est transporté en avion jusqu'à l'aéroport Roissy Charles de Gaulle puis en camion jusqu'au site de Val-de-Reuil. Le transport, effectué par l'entreprise DHL doit respecter les conditions de température validées (5°C +/-3°C). Le service logistique suit la formulation

du vaccin et les autres étapes de production effectuées à Val-de-Reuil grâce à un logiciel informatique qui indique en temps réel le statut des produits intermédiaires jusqu'au produit fini.

- M-Tech ou technologie de processus, c'est le service du « savoir-faire » des opérations. Il est le spécialiste du procédé de fabrication et définit les paramètres à suivre en production pour garantir un procédé de fabrication robuste et reproductible. Il évalue l'impact éventuel d'une déviation sur le produit et participe au comité d'évaluation des CCR's (change Control Request). Il a à sa charge de coordonner les étapes de validation (validation de process, de nettoyage, de stérilisation, d'agitation...) et sert de service support à la production.

-Performance industrielle et projets : La performance industrielle est aujourd'hui basée sur le triptyque qualité - coûts - délais. Son rôle est de concevoir, gérer et exploiter les outils industriels afin de garantir productivité, flexibilité, pérennité et sécurité.

Ce service a permis la mise en place des outils du Lean Manufacturing appliqués à la production pharmaceutique avec notamment la généralisation du management visuel utilisant des indicateurs de performance sur le site, qui rendent compte du fonctionnement des lignes de production tout en associant les fonctions support (HSE, Qualité et Maintenance notamment).

En effet, chaque service participe quotidiennement aux réunions dites de « +QDCI » afin de commenter les différents indicateurs de production. Le « + » est utilisé pour la sécurité (conditions dangereuses et/ou accident) ; le « Q » pour la qualité (rejets, déviations) ; le « D » pour les délais (adhérence au planning) ; le « C » pour les coûts (production planifiée, standard de changement) et le « I » pour l'implication (réalisation de la réunion quotidienne et présence de chacune des fonctions).

En production, ces réunions sont animées par un ou deux opérateurs de production, le superviseur de l'aire de production, une personne d'assurance qualité et un technicien de maintenance avec ponctuellement présence d'une personne HSE.

Le projet actuel sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac est le projet « Águila 2 » et correspond au doublement de capacité de production d'antigènes monovalents pour le vaccin grippe.

Parallèlement à leurs activités classiques routinières, les différents services de ce site se sont intégrés dans la réalisation du projet « Águila 2 » apportant chacun leur domaine de compétence spécifique, nécessaire à la réalisation du projet.

1.3.3. Justification du projet « Águila 2 »

Le projet « Águila 2 » s'inscrit directement dans le projet « Águila 1 » dans lequel avait déjà été prévu le doublement de la capacité de production pour Janvier 2015.

En effet, il était nécessaire de réaliser ce projet pour fournir 100% du marché public mexicain en vaccin antigrippe (marché estimé à 25,3 millions de doses en 2012, 29 millions de doses en 2013).

La capacité actuelle de production correspond à 15 millions de doses par campagne (basé sur 26 semaines de production 5jours/7). Pour satisfaire la demande du marché, le complément de doses est actuellement fourni par les autres sites de production de vaccin antigrippe (essentiellement le site Sanofi-Pasteur Val-de-Reuil en France et de Swiftwater aux Etats-Unis d'Amérique).

En effet, le marché mexicain est le troisième plus important marché grippe international (après les Etats-Unis d'Amérique et le Brésil) avec une estimation pour 2015 d'une demande de 32 millions de doses, divisé en trois marchés : le Secrétariat de Santé représente environ 50% ; (SSA : Secretaría de Salud), l'institut Mexicain de Sécurité Sociale représente environ 44% (IMSS : Instituto Mexicano del Seguro Social) et l'Institut de Sécurité et Services Sociaux des Travailleurs de l'Etat environ 6% (ISSSTE : Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado). Pour obtenir ce marché, Sanofi-Pasteur a dû remporter un appel d'offre l'opposant à ses concurrents directs les plus importants, à savoir Novartis et GSK grâce à son projet d'implantation de l'usine d'Ocoyoacac. Grâce à cette implantation, le statut de Produit National lui a été accordé impliquant que Sanofi-Pasteur bénéficie du marché local public s'il respecte la condition de produire l'intégralité des doses fournies à ce marché sur le territoire mexicain. Pour permettre de satisfaire la demande

d'environ 30 millions de doses par campagne, le site d'Ocoyoacac devait donc doubler sa production.

Le projet, animé par la nécessité de doubler la production pour respecter le contrat passé avec les marchés publics et pour permettre le maintien du vaccin comme produit national, permet aussi une diminution des coûts de production, grâce à une meilleure absorption des coûts fixes.

Une étude financière, réalisée pour évaluer la rentabilité du doublement de capacité avec anticipation, a estimé que le retour sur investissement était rapide et donc intéressant.

La présentation de l'AED d'exécution à Sanofi-Pasteur France fut effectuée en présence du directeur des opérations industrielles du site Sanofi-Pasteur d'Ocoyoacac et s'est conclue par son approbation le 14 Janvier 2013 donnant ainsi le top départ au projet « Águila 2 ».

2. « Águila 2 » : Les modifications nécessaires au doublement de la capacité de production

2.1. Règles des CCR

Le projet « Águila 2 » correspondant au doublement de la capacité de production d'antigènes monovalents sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac implique, d'un point de vue industriel, de nombreux changements. Il s'inscrit directement dans la continuité du projet « Águila 1 » et correspond à sa seconde phase.

Lors de l'élaboration de l'AED du projet « Águila 1 », les futures modifications à effectuer avaient été anticipées, notamment dans l'agencement du bâtiment de production, afin de pouvoir produire 30 millions de doses par campagne de production.

En effet, les espaces permettant une installation future d'équipements, de matériels ainsi que l'aménagement, les modifications et ajouts de certains systèmes des aires techniques avaient été prédéfinis et laissés libres dans l'ensemble.

Cette partie définit toutes les modifications, les changements apportés, les améliorations permettant de réaliser cette amplification industrielle.

Ce projet est très intéressant du point de vue de la performance industrielle car l'obtention d'une double production est réalisée sans le doublement systématique des moyens.

En effet, les ressources humaines sont peu augmentées, certains systèmes sont modifiés et seuls quelques équipements sont doublés pour permettre de réaliser le procédé de fabrication sans perte significative de temps.

Chaque proposition de changement (en référence à l'état actuel du site) est soumise à un CCR (Change Control Request) nécessitant une présentation de son contenu. Cette présentation comporte une description du changement détaillant ses justifications et bénéfices ainsi qu'un diagramme de flux récapitulatif des modifications (directes et indirectes).

Un comité regroupant les différentes spécialités évalue ainsi les changements proposés.

Chaque CCR doit être clôturé pour valider la fermeture finale du CCR général du projet.

2.2. Nouveaux équipements

2.2.1. Supersuite 1

Cette Supersuite dans laquelle se réalisent les cinq premières étapes du procédé de fabrication n'est, du point de vue des changements ou modifications d'équipements ou systèmes, que relativement peu affectée. Cependant, l'inoculation des 260 000 œufs par lot qui caractérise le projet « Águila 2 » au lieu des 130 000 par lot, oblige à une adaptation de certaines installations.

En effet, trois incubateurs (K13600, K13700, K13800) seront ajoutés aux trois autres déjà installés afin de permettre l'incubation simultanée de deux fois plus d'œufs.

La zone où ils seront installés nécessite de subir des modifications (démolitions de murs et construction de parois, modifications électriques...) car celle-ci avait été utilisée provisoirement comme magasin et avait été aménagée à cet effet.

2.2.2. Supersuite 2

La Supersuite 2, qui assure la production des étapes 6, 7 et 8 va comporter deux cuves mobiles de 50 litres (R21280-4 et R21280-5) supplémentaires ainsi qu'une cuve mobile de 200 litres (R22300-4) permettant l'adaptation à l'augmentation du volume de liquide allantoïque récolté.

De plus, le filtre chaussette permettant à la fin de l'étape de récolte de retenir les déchets grossiers tels que les débris de coquille d'œuf, devra être changé une ou deux fois par lot afin d'éviter qu'il se bouche. Il est donc nécessaire de rajouter deux filtres chaussette supplémentaires ainsi que deux carcasses de filtres de 30 pouces (zone de clarification-concentration).

Pour s'adapter au doublement du nombre d'œufs, il faut également commander 80 charriots, nécessaires pour les étapes d'inoculation jusqu'à la récolte.

2.2.3. Supersuite 3

La Supersuite 3, zone dans laquelle les étapes de purification, de fractionnement et la première étape d'inactivation sont réalisées, se voit modifiée par l'ajout d'un certain nombre d'équipements.

En effet, le processus utilisant deux fois plus d'œufs impose le rajout de deux ultracentrifugeuses Alfa Wassermann qui permettront d'effectuer les centrifugations zonales du liquide allantoïque concentré (quantité deux fois plus importante) simultanément sans modification de la durée de l'étape. Le critère de volume à utiliser pour les centrifugations zonales est exprimé en « équivalent œufs » et imposait donc de doubler les équipements (ultracentrifugeuses) pour maintenir le processus de fabrication, réalisant la purification des deux fractions en parallèle. En effet, la stratégie utilisée ici est de maintenir le procédé actuel adapté à 130 000 œufs et de réaliser en parallèle les autres 130 000 œufs avec les deux nouvelles ultracentrifugeuses et ainsi éviter de faire deux passages successifs (hypothèse non envisageable car le temps nécessaire serait beaucoup trop long).

L'installation de ces centrifugeuses requiert aussi l'ajout de deux pompes péristaltiques (P31250, P31350) ainsi que des tableaux d'aiguillage de flux pour chacune des nouvelles centrifugeuses.

La récolte des fractions du gradient de saccharose correspondant au pic viral sera réalisée avec une cabine de biosécurité additionnelle ainsi que d'un autre réfractomètre de flux continu permettant de réaliser cette opération sans perte de temps.

De plus, la seconde centrifugation zonale, engendrant une quantité deux fois plus importante de la fraction récoltée « queue », on ajoute donc pour l'étape 13 une nouvelle centrifugeuse Beckmann ainsi qu'une pompe péristaltique (P33250) permettant de réaliser la troisième centrifugation des deux fractions « queue » en parallèle.

Le but de ces ajouts de matériels est bien évidemment de ne pas perdre de temps en réalisant ces étapes qui utiliseront un volume de liquide allantoïque deux fois plus important.

Cette zone de production se voit aussi adjoindre un nouvel échantillonneur microbiologique d'air (CLIMET) et un nouveau compteur de particules (MAS 100 : Microbial Air Monitoring Systems).

L'inactivation virale est directement impactée par le doublement de capacité de production. En effet, les volumes étant deux fois plus importants, les cuves actuelles ne possèdent pas la contenance suffisante. Il est donc nécessaire d'approvisionner quatre cuves d'inactivation en acier inoxydable de 200 litres (remplaçant celles existantes de 80 litres).

2.2.4. Supersuite 4

La Supersuite 4, zone dans laquelle se déroule la deuxième étape d'inactivation virale (étape 19-2) nécessite aussi une adaptation de ses cuves pour les mêmes raisons que celles évoquées pour la première étape d'inactivation. Le volume de suspension virale à inactiver étant deux fois plus important, les cuves actuelles ne permettent pas d'assurer cette fonction (éventuellement possible mais cela nécessiterait d'utiliser plusieurs cuves par lots), on remplace donc les six cuves de 60 litres existantes par six nouvelles cuves mobiles d'une contenance de 200 litres. (le choix de ne pas utiliser de cuves de 120 litres correspond à la double contenance des cuves de 60 litres existantes est justifié par le fait que l'on utilise pour les souches fortement productrices deux cuves d'inactivation de 60 L et parfois à Val-de-Reuil, ils jetaient du produit par manque de capacité des cuves). En effet, le calcul refait pour chacune des étapes avec les volumes maximum des meilleures souches de Val-de-Reuil a permis de déterminer ces volumes (vrai également pour les 340L).

2.2.5. Supersuite 5

Cette zone où se réalise la filtration finale, l'échantillonnage pour le contrôle officiel de libération des antigènes monovalents pour stockage s'adapte au doublement de la production par la modification des cuves mobiles en remplaçant celles d'une contenance de 150 litres par cinq nouvelles cuves mobiles de 340 litres (R501800, 50280, 50380, 50480, 50580) et par l'installation d'une nouvelle pompe péristaltique (P50150).

Le but de ce projet étant d'obtenir in fine deux fois plus d'antigènes monovalents par lot, il a été anticipé l'achat de 260 containers d'embarquement supplémentaires de 45 litres.

Ces containers sont identiques à ceux déjà présents sur le site et proviennent de France.

2.2.6. Aire de préparation de solutions

Un équipement de préparation de solutions, de type usage unique en poches jetables va être installé.

Actuellement, toutes les solutions sont préparées dans une cuve fixe utilisant un système opérationnel semi-automatique (commandé via le PCS) et l'acquisition de ce nouvel équipement permettra de préparer certaines solutions (PBS, Citrate de sodium 0.125M, NaOH 1.25%) dans une cuve mélangeuse de type usage unique manuel. Ce nouvel équipement n'ayant pas la capacité de chauffer les solutions, celles dont la fabrication le requiert seront fabriquées dans la cuve déjà existante de préparation en acier inoxydable.

Il n'est donc pas nécessaire d'acquérir une autre cuve fixe et cet équipement présente des avantages significatifs comme l'élimination des étapes de Cleaning-In-Place (CIP) et Sterilization-In-Place (SIP). Ceci entraîne une réduction de la consommation d'eau (et de main d'œuvre pour effectuer ces opérations) et ne présente donc pas la nécessité d'effectuer un processus de validation de nettoyage et de stérilisation (fréquence annuelle).

De plus, ce système permet aussi d'éviter de conditionner les solutions dans les cuves mobiles d'acier inoxydable et donc de ne pas les nettoyer après utilisation engendrant aussi un gain en terme de personnel nécessaire pour le nettoyage et de dégoulotage de la station de lavage des cuves.

L'achat de 20 containers pour les poches de 200 litres ainsi qu'une pompe péristaltique (P70150) seront aussi intégrés à cette zone.

2.2.7. Aire de lavage

L'aire de lavage fonctionne actuellement avec des équipements permettant d'assurer ses fonctions pour une production de 130000 œufs par lots et comprend une machine à laver

(avec 8 cycles validés) et une station de lavage (comprenant trois cycles validés pour les filtres à manches et les cuves de 50 à 200 litres).

Il est nécessaire d'acquérir une nouvelle machine à laver (identique à l'existante) pour respecter l'objectif fixé par le projet « Águila 2 » et pouvoir laver le matériel en utilisant les deux machines à laver.

Cela permettra de préparer et de livrer à temps aux services les matériels nécessaires à la production de lots de 260000 œufs.

2.2.8. Décontamination et traitement des déchets

2.2.8.1. Décontamination

Les aires BSL2 du bâtiment de production sont décontaminées selon la procédure de décontamination validée et les équipements utilisés sont des Bioquell Z.

En effet, ces zones caractérisées par la manipulation du virus de la grippe sont encadrées par des procédures particulières de décontamination lors du changement de souche.

Le principe de décontamination repose sur l'utilisation d'équipements, les Bioquell Z, qui diffusent une quantité définie et validée de peroxyde d'hydrogène 35% par zone de production.

Suite à la mise en place des 3 nouveaux incubateurs et des 2 chambres froides, il est nécessaire d'acquérir de nouveaux équipements pour la décontamination.

Trois équipements Bioquell Z-2 seront achetés pour réaliser les opérations de décontamination utilisant les procédures validées.

Les Bioquell Z n'étant plus disponibles, l'achat réalisé correspond au modèle suivant qui comporte certaines améliorations qui n'interfèrent pas avec les performances de l'équipement.

2.2.8.2. Traitement des déchets

La plateforme des cuves de décontamination est adaptée à une production opérant avec 130000 œufs et possède 2 cuves de stockage de 20000 litres, 3 cuves de décontamination

d'une capacité de 1000 litres chacune, des pompes permettant la recirculation de l'eau dans les cinq cuves, un écran HMI, deux deshydrateurs, une cuve de diesel et une cuve d'eau.

Afin de traiter les déchets occasionnés par la double production il est nécessaire de se munir d'une cuve de décontamination de 1000 litres supplémentaire ainsi que la pompe lui correspondant (P939059).

De plus, un nouveau deshydrateur sera installé avec la conduite (tuyauterie) correspondante provenant du triturateur. Cette installation utilise un principe de dénaturation thermique du virus et traite les déchets produits lors du procédé de fabrication de l'étape de récolte. En effet, au sein d'une zone de traitement de déchets, séparée physiquement de l'aire de récolte, les alvéoles contenant les œufs récoltés (déchets), sont vidées dans une trémie laquelle permet le transfert de ces déchets via une vis sans fin jusqu'au triturateur. Cet équipement est utilisé pour broyer ces déchets tout en utilisant un peu d'eau pour éviter l'encrassement. Ce broyat semi-solide est ensuite transféré vers les deshydrateurs où il sera soumis à un procédé thermique qui permettra en même temps que la décontamination par la chaleur, la dessiccation de ces déchets. La poudre inerte obtenue sera ensuite conditionnée dans des fûts plastiques afin d'être ensuite évacués vers un site d'incinération de déchets biologiques par une entreprise spécialisée.

2.2.9. Autres

D'autres équipements nouveaux comme des compléments de tuyauteries utilités ou égouts biologiques, 12 supports mobiles de Nalgène, 80 charriots d'incubation ainsi que 28 800 nouvelles alvéoles vont être rajoutés pour permettre le bon déroulement de la double production.

De manière provisoire, l'ancien bâtiment administratif a été réaménagé en un magasin temporaire d'équipements, de matériels et de consommables le temps de la construction et mise en service du nouveau magasin.

2.3. Equipements modifiés

2.3.1. Décontamination et traitement des déchets

Des modifications mineures vont être apportées, notamment dans l'unité de traitement de déchets, avec la modification de trois valves sanitaires à trois voies.

2.4. Nouveaux systèmes

2.4.1. HVAC et chambres froides

Le doublement de la capacité de production impose l'installation de deux nouvelles chambres froides (102.26 et 102.27). Initialement le site en comptait deux, ce qui permettait d'assurer le procédé de fabrication correspondant à l'inoculation de 130000 œufs par jour. Pour cette étape de réfrigération des embryons, il était donc nécessaire de doubler les installations et d'adapter les systèmes de tuyauterie qui alimenteront les nouvelles chambres froides.

Une modification du système HVAC qui contrôle l'air ambiant de cette zone est aussi nécessaire. En effet, une nouvelle centrale d'air (AHU02A) sera installée. Cet ajout s'accompagne de l'installation d'un tableau de contrôle, de ventilateurs d'extraction, de « bag-in bag-out » (système de filtres utilisés pour le traitement d'air des zones classées « BSL 2 » qui permet le retrait du filtre « contaminé » de manière sécurisée, sans le toucher) et de serpentins de refroidissement. Cette installation requiert la construction au préalable d'une structure métallique assurant le maintien des équipements nécessaires à son fonctionnement. Cette structure sera construite dans la partie du bâtiment de production située au-dessus de la zone de production (aire technique).

2.5. Systèmes modifiés

2.5.1. Systèmes propres : Eau purifiée, Eau pour préparation injectable, Vapeur pure

Les utilités propres sont produites par traitement des utilités générales (qualité industrielle). Les filtres utilisés sont de porosité 0.22µm et permettent ainsi la génération de l'air comprimé de process et de la vapeur pure. Les modifications et ajouts relatifs au projet imposent la modification de ces systèmes. L'eau purifiée est formée à partir d'eau douce, directement sur le site, par deux systèmes d'osmose inverse. Cette même eau purifiée recirculera dans ses loop de distribution et sera aussi utilisée pour produire, toujours sur place de l'eau PPI par un système de distillation multiple effets.

Les systèmes de distributions d'eau purifiée et eau PPI se voient modifiés par une expansion de leur système de tuyauterie permettant de répondre aux besoins en eau lors de la production.

De plus, une partie de la tuyauterie du système de vapeur pure de la centrale de traitement AHU08 des incubateurs sera retirée (l'humidité relative sera désormais contrôlée par un système autonome d'humidification alimenté en eau adoucie).

En effet, actuellement l'humidification de la centrale d'air des incubateurs est réalisée par l'intermédiaire de vapeur pure mais chaque semaine des opérations de maintenance sont réalisées sur ce système et l'humidité relative des incubateurs chute par l'absence de vapeur.

2.5.2. Systèmes de gaz

Différents gaz sont utilisés sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac. On trouve le système d'air comprimé industriel qui utilise un compresseur pour faire varier sa pression de l'air prélevé pour ensuite le stocker dans une cuve avant sa filtration à 0.2µm lui permettant de passer au statut d'air comprimé de process. Seul le système de distribution d'air sera amplifié pour alimenter les nouveaux points d'utilisation en air comprimé de process

dans les aires de production (alimentation de la nouvelle machine à laver et du système de préparation des solutions). En effet, ce gaz est utilisé dans différentes étapes du procédé de fabrication (ex : filtration finale) pour pressuriser les cuves et permettre le transfert de solutions par exemple. Etant en contact direct avec le produit, il se doit d'être stérile.

De plus, l'actuelle cuve d'oxygène externe d'une capacité de 1500 galons sera remplacée par une nouvelle de 3000 galons.

2.5.3. Systèmes informatisés

Toutes les modifications citées précédemment entraînent une modification importante des systèmes automatisés. En effet, les machines, installations, le système HVAC, les systèmes d'alertes... sont contrôlés de manière automatique ou semi-automatique via des systèmes de contrôles informatisés, systèmes de control de process (PCS), de monitoring des zones GMP, de contrôle HVAC et de management technique des équipements.

2.5.4. HVAC et aires de production

Le système HVAC de diverses zones de production doit être modifié et concerne les centrales d'air AHU01, AHU03, AHU06, AHU08, AHU09 qui correspondent respectivement aux zones suivantes : Supersuite 1, 3, Aire de lavage, Incubateurs et zone des casiers.

La Supersuite 1, dans laquelle vont être inoculés deux fois plus d'œufs, voit ses besoins en traitement d'air augmenter, nécessitant alors des modifications de son système respectif (de nouvelles gaines sont installées dans les zones agrandies mais la centrale elle-même n'est pas modifiée ; on utilisera sa puissance de réserve en la faisant fonctionner à une fréquence plus élevée).

La Supersuite 3, avec l'ajout des ultracentrifugeuses va générer plus de chaleur, ce qui impose une adaptation du traitement d'air de cette zone (ajouts de serpentins de refroidissement, sans toucher à la centrale elle-même).

L'aire de lavage, devra être adaptée en connectant l'extraction d'air de la nouvelle machine à laver au système HVAC existant.

De plus, le projet implique une augmentation du personnel, donc une adaptation des vestiaires, avec l'ajout de nouveaux casiers. Cet agrandissement est accompagné d'une adaptation du système HVAC pour cette zone.

2.5.5. Autres

Pour les nouveaux incubateurs et chambres froides, l'espace nécessaire avait été prévu, cependant, aucun plan n'avait été réalisé. Il fallait réaliser l'ingénierie de détail du skid des incubateurs. Ce skid est un ensemble d'éléments servant à la régulation en température et en humidité des incubateurs. Il comprend par exemple un réservoir, une pompe, des valves...

Il était donc nécessaire de déterminer les spécifications de ce skid pour définir comment alimenter ces incubateurs (notamment le système HVAC) et il a fallu définir les traitements d'air de cette zone (non prévue dans « Águila 1 »).

De plus, les réseaux d'alimentation d'eau froide et chaude sont révisés et modifiés pour permettre la distribution de l'eau aux nouveaux équipements et installations qui le requièrent. (Idem pour le système d'eau adoucie).

Le système électrique bénéficie de la capacité nécessaire pour alimenter les services, équipements, installations... Toutefois, certaines dérivations sont nécessaires pour justement permettre une alimentation nécessaire.

Le site d'Ocoyoacac étant équipé d'un système de sécurité incluant les contrôles d'accès, les systèmes de vidéosurveillance, le système contre-incendie etc... doit aussi s'adapter aux modifications. En effet, il est nécessaire de protéger toutes les nouvelles zones, incubateurs et chambres froides et modifier le système de détection incendie

2.6. Magasin

Jusqu'à présent, la zone dédiée à accueillir les incubateurs avait été utilisée comme magasin. Aménagée à cet effet, cette zone a assuré cette fonction durant les deux campagnes de production 2012 et 2013.

Cependant, l'installation des incubateurs entraîne la nécessité de disposer d'un nouveau magasin.

Sanofi souhaite en faire construire un pour le stockage de consommables et d'équipements de production. Pour ce faire, la stratégie retenue est de sous-traiter l'ingénierie de détail et la construction afin de bénéficier d'un système dit « clé en mains ».

L'utilisateur (service logistique) et les équipes d'ingénierie de Sanofi ont défini les spécifications du magasin afin de lancer un appel d'offre pour sa réalisation. Celui-ci devra s'intégrer architecturalement aux autres bâtiments déjà existants en respectant l'harmonie du site et bénéficier d'une capacité de stockage minimale de 360 palettes, organisées en rangs de quatre niveaux. Le bâtiment devra avoir une zone de réception de matériels, délimitée avec des bandes peintes de couleur jaune sur le sol de 10 centimètres d'épaisseur et une aire de réception incluant un bureau, un ordinateur, une connexion réseau et téléphone.

Le concept doit permettre un nettoyage facile et empêcher l'entrée des insectes.

Toutes les spécifications en lien direct avec la description technique devront être réalisées par l'entreprise choisie pour effectuer la construction du magasin. Toutefois, certaines tâches seront à la charge de Sanofi.

D'un point de vue sécurité, le bâtiment sera équipé avec toutes les installations imposées par la loi.

2.7. Matières premières et produit fini

2.7.1. Oeufs

La stratégie d'approvisionnement reste similaire, les deux fournisseurs actuels, Valo et Alpes, assureront la production et la livraison de cette quantité d'œufs remplissant bien sûr les normes qualité prévues à cet égard.

Pour réaliser cette augmentation, Sanofi a fait part de son projet aux fournisseurs dès le mois d'avril 2013 afin qu'ils puissent subvenir aux besoins de Sanofi pour début 2014 en adaptant leurs productions respectives.

Les fournisseurs doivent aussi doubler leur production ce qui nécessite des modifications d'installation. En effet, Alpes doit augmenter sa capacité d'incubation et leurs nouveaux incubateurs vont arriver sur leur site en août 2013. Ces équipements doivent être installés et testés en respectant les délais du planning qui prévoit leur fonctionnement pour décembre 2013.

Valo, quant à lui, devra augmenter la capacité de ses granges et le nombre de poules.

Les poules destinées à produire les œufs sont actuellement en croissance et ont besoin d'être âgées de 24-25 semaines pour que la taille des œufs pondus respecte la spécification de Sanofi. Elles doivent être prêtes pour novembre 2013, période à laquelle s'effectuera les lots de consistency.

Un suivi précis des dates est effectué par Sanofi pour s'assurer que les jalons soient respectés via des visites techniques chez les fournisseurs qui se concluent par un rapport.

Les deux fournisseurs sont sous contrats à durée déterminée avec Sanofi. Ces contrats ont été modifiés suite aux nouvelles exigences et ont été signés en Avril 2013 pour 5 ans. L'augmentation de la quantité d'œufs commandée chez chaque fournisseur a fait l'objet de négociation aboutissant à une réduction de 10% du prix unitaire.

Pour « Águila 2 », il va y avoir deux horaires pour la réception des œufs (un seul auparavant) : un le matin et un l'après-midi.

2.7.2. Solutions et réactifs

La fabrication de solution suit un flux déterminé. En effet, les ordres de production émis par Sanofi-Pasteur, contiennent les quantités nécessaires de matières premières à utiliser pour la fabrication de solution. La plupart utilisent des poudres qui seront ensuite diluées dans de l'eau purifiée ou de l'eau PPI. Ces matières premières sont stockées et gérées par le site Sanofi « pharma » (séparé du site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac par un fleuve et relié par un pont piéton) qui effectue les pesées des matières premières indiquées sur la liste d'approvisionnement associée à chaque ordre de fabrication. Après réception de ces matières première sur le site, celles-ci sont formulées en suivant les procédures de fabrication correspondantes. Les solutions utilisées dans la fabrication des antigènes monovalents, en lien avec la taille du lot seront deux fois plus consommées. Cependant, l'utilisation de celles utilisées pour le nettoyage ou la désinfection ne seront pas doublées. De la même manière, la solution de buffer inoculum qui était déjà préparée à taille de 260 000 œufs (à cause des ampoules de lots de semence standart ne Val-de-Reuil) ne sera pas affectée par la double production.

De plus, les réactifs utilisés en production comme le Triton® X-100, utilisé dans l'étape 16 pour le fractionnement du virus et le Formaldéhyde 37 % USP, utilisé pour l'inactivation virale dans l'étape 19, seront eux aussi consommés deux fois plus.

2.7.3. Antigènes monovalents

Le but de ce projet est bien évidemment d'obtenir approximativement deux fois plus de produit fini (environ 5% supplémentaires car on devrait diminuer les pertes en agrandissant la taille de lot).

En effet, le volume total d'antigènes monovalents produit sera donc multiplié par deux.

Le conditionnement final sera toujours effectué dans les conteneurs d'embarquement (260 nouveaux ont été commandés) et le stockage sera toujours réalisé dans la chambre froide située à l'extérieur du bâtiment de production qui possède la capacité suffisante.

Avec la production actuelle, environ 200 containers étaient envoyés par campagne à Val-de-Reuil pour suivre les étapes suivantes du procédé de fabrication du vaccin

(formulation, remplissage et conditionnement). Lorsque la double capacité de production sera effective on prévoit l'envoi d'environ 400 containers par campagne.

Actuellement les envois de conteneurs à Val-de-Reuil sont effectués le lundi matin et arrivent à Paris le mardi dans l'après-midi. Le produit respecte la législation douanière et doit être libéré le mercredi ou le jeudi matin afin d'arriver sur le site Sanofi-Pasteur Val-de-Reuil le jeudi.

Il est envisagé d'augmenter la fréquence des envois et d'en effectuer un second le mardi (arrivé à Val-de-Reuil le vendredi).

2.8. Ressources Humaines

Un des gros avantages de ce projet est que toutes les ressources ne se doublent pas et les ressources humaines en sont un très bon exemple.

En effet, le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac compte actuellement 124 personnes, 115 personnes sous contrat avec Sanofi, 6 personnes intérimaires et 3 stagiaires.

Le personnel de production est divisé en personnel syndiqué et non syndiqué. Le « non-syndiqué » se nomme « personal de confianza » (personne de confiance) au Mexique et correspond au personnel le plus qualifié.

Le personnel syndiqué correspond à la main d'œuvre directe et cette catégorie de personnel se subdivise de la manière suivante (du moins qualifié au plus qualifié) :

- Ouvrier général
- Assistant général
- Opérateur de conditionnement
- Opérateur D
- Opérateur C
- Opérateur B

- Opérateur A

Avec le projet « Águila 2 », la double capacité de production va bien sûr nécessiter du personnel de production supplémentaire et 20 nouveaux ouvriers généraux vont rejoindre le site (47 actuellement). Il est important de préciser que la législation du travail mexicaine régit le nombre d'heures de travail. En effet, les journées sont de 9 heures en journée (8 heures de travail effectif et une heure de pause déjeuner) et de 7 heures de travail effectif pour le travail nocturne.

Les modifications en production sont les suivantes :

- Supersuite 1 : Actuellement, cette zone compte 8 personnes réparties entre la zone de transfert des œufs (5 personnes) et la zone d'inoculation (3 personnes).

Pour subvenir aux besoins de main d'œuvre, 5 nouvelles personnes viendront s'intégrer à ces équipes qui actuellement travaillent sur une tranche horaire de 07h00 à 16h00 (5/7j).

Une seconde équipe de 15h00 à 22h30 viendra s'ajouter. Pour assurer la supervision de cette zone, un nouveau superviseur sera embauché pour la seconde équipe.

- Supersuite 2 : La zone correspondant aux étapes de récolte sera impactée par la constitution d'une nouvelle équipe de 8 personnes, cependant la zone de clarification-concentration ne va pas subir d'impact en termes de ressources humaines. En effet, seule la répartition du personnel et des tours de travail va être modifiée. Actuellement, l'organisation du personnel se fait en deux tours, le premier de 07h00 à 16h00 et le second de 13h00 à 20h30.

Avec « Águila 2 », le premier sera de 07h00 à 16h00 et de 16h00 à 23h30 et un nettoyage sera effectué entre les deux tours.

On manipule donc deux fois plus de produit dans cette zone sans aucune augmentation de personnel.

La zone de traitement des déchets compte actuellement cinq personnes (deux personnes dans la zone de nettoyage des chariots et 3 personnes pour la zone du déshydrateur et

cuve de décontamination). Avec « Águila 2 », le personnel se répartira en deux tours de la manière suivante : deux personnes en zone pour le nettoyage des chariots, une personne dans la zone des deshydrateurs et une personne dans la zone des cuves de décontamination).

- Supersuite 3 : Pour la zone de purification, l'organisation des horaires sera identique (premier tour de 07h00 à 16h00 et second tour de 16h00 à 23h30) mais une personne supplémentaire par équipe viendra s'ajouter aux équipes actuelles (trois personnes au lieu de deux).

La zone de fractionnement fonctionne actuellement avec deux personnes sur un tour de 07h00 à 16h00 avec une personne supplémentaire (déphasée) travaillant de 09h00 à 18h00. Avec le projet « Águila 2 », il y aura deux personnes pour le premier tour (07h00 à 16h00), deux autres personnes pour le second tour (16h00 à 23h30) et une personne déphasée (09h00 à 18h00).

- Supersuite 4 et 5 : Il n'y aura aucun changement en terme de ressources humaines.

- Aire de nettoyage et préparation de matériels : Actuellement 17 personnes y travaillent, avec une présence 7 j/ 7 et une répartition du personnel en trois tours. Le tour matinal avec six personnes (4 en préparation de matériels et deux en nettoyage), le tour de l'après-midi compte quatre personnes (deux en préparation de matériels et deux en nettoyage sachant qu'une de ces personnes aide aussi en préparation selon les besoins).

Les personnes travaillant sur ce rythme sont présentes du lundi au vendredi. La dernière équipe travaillant en déphasé (samedi, dimanche, lundi, mardi et mercredi), compte sept personnes (4 en préparation de matériels et 3 en nettoyage).

S'ajoutant aux 17 personnes composant cette zone, 3 personnes supplémentaires seront nécessaires pour satisfaire les besoins de production dans cette aire et seront réparties en fonction de la demande.

- Préparation de solutions : Cette zone de préparation bénéficie d'un nouvel équipement (cuve de préparation de solution en poches jetables). Celui-ci présente l'avantage de ne pas nécessiter les étapes de nettoyage et sanitisation après fabrication des solutions (et le conditionnement de la solution de PBS dans les poches jetables évite aussi le nettoyage des cuves en acier inoxydable précédemment utilisées). Par conséquent, ce gain de temps explique en partie l'augmentation limitée du personnel.

En effet, actuellement l'aire de préparation de solution fonctionne avec deux équipes de deux personnes et ne nécessitera lors de la production routinière, après la réalisation du projet « Águila 2 », qu'une personne supplémentaire par équipe.

2.9. Documentation

Toutes les modifications détaillées précédemment entraînent des modifications documentaires. Le cadre réglementaire impose une documentation détaillée des changements via les CCR's et tous les documents affectés par les modifications d'équipements, de systèmes ou d'installations doivent être actualisés.

Ces différents documents sont les suivants :

- BPR : C'est le dossier de lot de fabrication des antigènes monovalents.

Ce document, édité pour chaque lot, retrace l'historique de celui-ci. C'est un registre dans lequel toutes les informations relatives au lot en cours de production sont inscrites par les personnes effectuant les opérations. Ce document, comportant des informations sur chaque étape et dans lequel des informations relatives aux équipements doivent y être annotées, sera par conséquent actualisé.

En effet, les référencements des nouveaux équipements (incubateurs, chambres froides, ultracentrifugeuses AW...), devront y être rajouté. De plus, les informations relatives au nombre d'œufs par lots seront modifiées pour s'adapter à la double utilisation d'œufs par lot.

- Procédures des étapes : Les procédures sont des documents officiels qui dictent les tâches à réaliser. Chaque étape est encadrée par une ou plusieurs procédures qui décrivent de manière détaillées les actions à suivre par chacune des personnes engagées dans la réalisation du procédé de l'étape en question. Il est notamment décrit dans les procédures d'étapes les équipements à utiliser, celles-ci seront donc actualisées par l'ajout des référencements des nouveaux équipements. De plus, les procédures dans lesquelles apparaissent le nombre d'œufs par lot seront actualisées pour préciser la taille de lot actuelle, à savoir 260 000 œufs.

- Procédures d'utilisation et nettoyage : Ces procédures concernent les équipements et donnent des informations précises quant à leurs utilisations. En effet, ces documents expliquent la marche à suivre pour le fonctionnement d'équipement, les conditions d'utilisation, les réglages... De plus, ces procédures encadrent de manière documentaire le nettoyage des aires de productions et d'équipements. En, effet, après utilisation, les équipements et zones de productions doivent suivre un protocole déterminé et détaillé pour effectuer leur nettoyage, conformément aux conditions validées. Ces documents devront comporter le référencement des nouveaux équipements. Un des avantages du projet dans ce domaine est que les équipements nouveaux sont des copies des existants. Les spécifications sont donc pour la plupart d'entre eux identiques.

- Cahiers de laboratoires des équipements (nettoyage et maintenance) : Ces documents, remplis par leurs utilisateurs de manière systématique, sont des registres dans lesquels sont référencés les actions effectuées, leurs dates (et heure) ainsi que la signature identifiable de la personne l'ayant réalisée. Ils permettent d'avoir une trace écrite de leur utilisation et ainsi de s'assurer que les actions ont bien été réalisées. Dans le cadre du projet « Águila 2 », ceux-ci seront mis à jour et certains seront créés.

- Procédure de maintenance : Ces documents listent et détaillent les actions à effectuer pour la maintenance des équipements, systèmes ou installations. Ceux-ci vont être actualisés pour s'adapter aux modifications effectuées lors de ce projet.

- Liste de calibration d'équipements et instruments : Tous les équipements ou instruments présents sur le site sont inscrits dans cette liste. En effet, chaque équipements ou instruments sont dotés d'un code spécifique leurs correspondant, sont enregistrés dans cette liste et une fréquence de recalibration leurs est attribué en fonction de leurs criticités. La mise à jour de cette liste est effectuée dès la réception des équipements et instruments.

- Liste des équipements pour maintenance : De la même manière que la liste de calibration, celle-ci comprends les différents équipements pour lesquels vont s'effectuer une maintenance à fréquence déterminée. Cette liste est aussi à actualiser, mise à jour justifier par l'ajout de nouveaux équipements sur le site.

- Protocoles HSE : Les équipements, systèmes et installations sont évalués d'un point de vue HSE afin de déterminer les consignes de sécurité à respecter lors de leurs utilisations.

En effets, le maniement de certains équipements requiert le port d'un masque, de lunettes, de gants thermiques ou d'autres protections spécifiques. Ce protocole liste les différentes mesures de sécurités à exécuter en détaillant les risques éventuels et les moyens nécessaires pour y pallier. Une évaluation par le département HSE va déterminer quels sont les équipements qui requièrent ce type de protocoles.

Les documents nouvellement générés correspondent pour la plupart à une version actualisée de documents déjà existants et les versions antérieures ne seront plus en vigueur lorsque les nouvelles seront effectives. Ces documents seront utilisables en version papier et informatique.

2.10. Normes HSE

2.10.1. Normes fédérales

D'un point de vue légal, les constructions, amplifications et modifications d'installations réalisées pour ce projet doivent respecter un certains nombres de règles. Il est nécessaire de fournir aux autorités régulatrices certains documents et d'effectuer les formalités nécessaires.

Au Mexique, les normes HSE à respecter sont de trois niveaux : fédérales, relatives à l'état et communales.

Au niveau fédéral, le ministère de l'environnement et des ressources naturelles est l'autorité environnementale la plus importante et contrôle ces aspects au niveau fédéral. L'usine Sanofi-Pasteur Ocoyoacac n'est pas considérée comme dangereuse vis-à-vis de l'environnement, toutefois, les aspects relatifs aux risques biologiques n'étant pas clairement définis au Mexique, l'usine d'Ocoyoacac a fait le choix, depuis le projet « Águila 1 », de déclarer ses activités à cette autorité.

La régulation des résidus dangereux doit faire l'objet d'une déclaration au secrétariat du milieu environnemental et des ressources naturelles.

Il existe un organisme au sein de ce secrétariat, « la commission nationale de l'eau » qui régule les aspects relatifs à l'eau résiduelle et à l'extraction de l'eau (de puits, des sous-sols, d'un fleuve, d'un lac...). L'achat de l'eau étant effectué avec la municipalité d'Ocoyoacac, les aspects concernant l'extraction ne concernent pas Sanofi.

Toutefois, rejetant l'eau résiduaire dans le cours d'eau adjacent (propriété fédérale), il est nécessaire d'obtenir un permis spécifique pour être autorisé à effectuer cette opération. De plus, l'arrosage des espaces vert du site est effectué avec de l'eau résiduaire et cette action nécessite une autorisation attestant que l'eau utilisée ne contamine pas les sols.

Avec le projet « Águila 2 », il est impératif d'actualiser les documents de génération de résidus dangereux car la quantité générée sera plus importante. Le permis actuelle autorisant de décharger l'eau résiduaire dans le cours d'eau adjacent est établi pour une quantité définie en mètre cube d'eau, étant donné que les volumes d'eau résiduelles vont augmenter il est nécessaire de demander à cette commission une actualisation du permis.

(Idem si l'utilisation d'eau résiduelle pour l'arrosage augmente.)

De plus, il est nécessaire d'actualiser la licence environnementale de fonctionnement au niveau fédéral. Cette licence donne l'autorisation des opérations de combustions et dans le cas du projet « Águila 2 » l'utilisation du nouveau deshydrateur.

En effet, celui-ci, qui vient s'ajouter aux deux autres déjà sur site, est une source fixe d'émission de contaminants dans l'air ambiant. L'obtention de ce permis passe par des prélèvements, effectués par un laboratoire extérieur au niveau de la cheminée du nouveau deshydrateur, dont les résultats transmis au niveau fédéral doivent respecter les limites établies.

2.10.2. Normes de l'état de Mexico

Le secrétariat du milieu environnemental de l'état de Mexico s'occupe de traiter les formalités respectives aux résidus non dangereux (cartons, plastique, papier...). Une déclaration doit être effectuée par l'intermédiaire d'une entreprise accréditée par ce secrétariat (l'entreprise qui gère les déchets du site) afin de déclarer l'augmentation des résidus non dangereux sur le site.

Une étude de risque permettant une évaluation du niveau de dangerosité de l'entreprise détermine si les études d'impact environnementales (études préliminaires aux constructions d'usine) seront à réaliser au niveau fédéral ou de l'état.

En effet, une étude d'impact environnemental est toujours effectuée avant une construction d'usine et le niveau de référence fédérale est toujours plus contraignant.

Résultant de cette étude que le risque le plus important été lié à l'utilisation de gaz naturels et de diesel (risque d'incendie ou d'explosion), la décision de déclaration a été établi au niveau de l'état de Mexico.

Avec le projet « Águila 2 », l'utilisation d'équipements supplémentaires va entraîner une augmentation de la consommation de ces combustibles et nécessite d'informer les autorités de ces modifications pour actualiser le dossier afin de savoir si celles-ci nécessite une actualisation de l'étude de risque.

De plus, dans le cadre de la construction du magasin, un permis de construire est à obtenir.

2.10.3. Normes municipales

Au niveau municipal, un permis de construire va être demandé pour permettre la construction du magasin.

Pour son obtention, il est nécessaire de fournir certaines informations et documents pour étude comme par exemple les plans d'implantation, les notes de calculs, des informations relatives à la structure du bâtiment, les mesures de sécurité...

De plus, la municipalité encadre certains aspects liés aux éventuelles contraintes sonores engendrées par les opérations industrielles.

Toutes ces formalités citées précédemment doivent être actualisées avant le lancement des opérations de production même si celles-ci ne sont pas bloquantes. En effet, elles sont à présenter impérativement dans le cadre d'audit sous peine de fermeture de l'établissement.

3. Réalisations du projet

3.1. Ingénierie de détail

3.1.1. Présentation

Le projet « Águila 2 » est un projet d'amplification aboutissant au doublement de la capacité de production, prévu depuis le premier projet « Águila » (« Águila 1 »), caractérisé par l'ajout de nouveaux équipements et systèmes et par la modification de systèmes existants qui ont été détaillés dans la partie précédente.

L'usine fut construite pour anticiper ces changements, laissant les possibilités de modifications de systèmes et d'ajout de nouvelles installations dans la continuité des prévisions de la première phase du projet (« Águila 1 »).

Le projet « Águila 2 » se réalise de manière anticipée. En effet, celui-ci était prévu pour aboutir en janvier 2015 avec la production routinière de lots de 260 000 œufs. Pour des raisons de fourniture du marché local, le projet a été avancé et la date butoir, correspondant à l'inspection des autorités réglementaires (COFEPRIS) du site, est prévue pour janvier 2014.

Pour réaliser ce projet dans des conditions temporelles limitées, il a été nécessaire d'être très réactif dès l'approbation de l'AED en janvier 2013 et de planifier très précisément les différentes étapes de réalisation de celui-ci.

En effet, un planning constituant véritablement l'axe directeur de ce projet a été élaboré. Sa réalisation a nécessité la contribution de toutes les personnes concernées qui ont défini les activités à réaliser en projetant le temps nécessaire pour leurs réalisations. La complexité de celui-ci réside dans la présence de « dead-lines » ou jalons (dates clés qui ne peuvent être modifiées) et par la conciliation des activités à effectuer avec les activités routinières du site (production, maintenances des équipements et systèmes lors de l'intercampagne...).

La répartition des tâches s'est donc effectuée en fonction de ces dates, de ces contraintes, des besoins et des disponibilités en ressources.

Pour réaliser ce projet, la stratégie utilisée par Sanofi-Pasteur était de contracter une entreprise spécialisée pour réaliser l'ingénierie de détail et de traiter d'approvisionner directement en parallèle les équipements principaux dits de « long délais ».

L'ingénierie de détail couvre l'ensemble des services d'études relatifs à la réalisation, l'utilisation et l'entretien d'installations concernées par un projet tels que l'établissement des plans et documents de conception et d'implantation des installations, des spécifications techniques des équipements et matériel, des travaux, des appels d'offres et des commandes de matériel et d'équipements (sauf équipements à long délais commandés directement comme vu plus haut). Cette ingénierie assure aussi la réalisation des plans d'installation de tuyauterie, d'instrumentation, d'électricité, de génie-civil, des plans de détail de tuyauterie, des plans de détail d'instrumentation, d'électricité, de mécanique, des structures métalliques, de chaudronnerie, de génie-civil, etc...

3.1.2. Réalisation par Jacobs

3.1.2.1. Choix de l'entreprise

Le choix de la compagnie allant réaliser l'ingénierie de détail passe par une étape d'appels d'offres, dans laquelle Sanofi-Pasteur a défini les spécifications et la portée du projet.

Une entreprise américaine spécialisée dans ce domaine, Jacobs, ayant participé au projet « Águila 1 » présentait de nombreux avantages par sa connaissance du projet et son expérience dans la phase 1.

En effet, de nombreuses personnes ayant travaillé sur le premier projet possédaient une connaissance approfondie des installations, des équipements, des systèmes, du processus ainsi que les normes qualité et HSE de Sanofi.

L'appel d'offres fut lancé, bien que le choix de remettre sous contrat Jacobs pour les raisons évoquées précédemment été pressenti. Toutefois, afin d'obtenir des données comparatives, techniques et financières permettant la commande au prix du marché, l'appel d'offres fut réalisé et se conclut par la sélection de Jacobs, après réaligement avec les autres entreprises, pour réaliser cette phase du projet.

3.1.2.2. Organisation du travail à effectuer

Pour développer l'ingénierie de détail, Jacobs se basa essentiellement sur les documents approuvés d' « Águila 1 » (document « AS BUILT ») car les spécifications étaient les mêmes. Ces documents furent donc utilisés en référence pour chacune des disciplines.

Les équipes d'ingénierie et de maintenance ont travaillé ensemble pour fournir à cette entreprise les spécifications du projet, incluant les modifications qui avaient été apportées au site depuis le démarrage d' »Águila 1 » pour qu'elle puisse se baser sur des données actualisées.

Les spécifications, revues par les équipes de Sanofi ont donc été transmises à Jacobs afin qu'ils puissent s'en servir de base pour développer l'ingénierie de détail.

Au sein de cette entreprise, les documents suivent un flux d'approbation spécifique, généralement classifié alphabétiquement puis numériquement. La révision « A » correspond à une révision interne technique par les spécialistes de chaque discipline, la « B » à une révision croisée impliquant les différentes disciplines (pour s'assurer de l'absence d'interférences entre-elles), la « C » correspond à la présentation des documents au client (Sanofi-Pasteur) pour évaluation et commentaires.

Après l'élaboration des documents par Jacobs, ceux-ci sont d'abord vérifié de manière interne avant d'être transmis aux spécialistes de chaque discipline de Sanofi-Pasteur qui les révisent à leur tour.

L'évaluation technique approfondie de ces documents aboutit souvent à des commentaires, modifications ou adaptations qui sont ensuite transmis de nouveau à Jacobs.

Généralement, après cette phase, seules quelques corrections sont à apporter pour permettre au document son approbation « bon pour construction » et le document prend alors une numérotation numérique (0,1,2...).

3.1.2.3. Travail effectué

Jacobs a délivré environ 500 documents (plans, mémoires de calculs, spécifications, feuilles de données, diagrammes...) pour ce projet en 16 semaines (léger retard au début, récupéré en un mois grâce au plan d'action établi pour suivre les délais).

Ce travail fut réalisé par une quinzaine de personnes en moyenne (ressources humaines suivant une courbe Gaussienne) avec environ 10 personnes au début, 20 au pic et une démobilisation des ressources vers la fin.

Les différents documents ont été réalisés par spécialités et sont les suivants :

- Architecture : Réalisation de plans, essentiellement pour les incubateurs et chambres froides, identification des portes, murs et plafonds à modifier (détruire, construire, inclure ...)
- Civil : Concerne l'installation des nouvelles plateformes de structure métallique (centrale d'air d'HVAC, plateforme autour du deshydrateur)
- Process : Schémas TI, feuilles de données, notes de calcul des équipements
- HVAC : Plan détaillés, localisation des centrales d'air, zones BSL 2, aires de classe « C » et « D »
- Instrumentation : Dessins, plans, schémas TI avec localisation, fonction, interrelation des instruments et leurs contrôles
- Contre-incendie : Plans détaillés, feuilles de données, notes de calcul
- Tuyauterie : schémas TI, feuilles de données, notes de calcul

D'autres services vont eux aussi développer des documents dans le cadre du projet :

- Gestion de projet : Coordination, planification, évaluation de l'exécution du projet, performances des équipes suivi du projet, organisation de réunions hebdomadaires (bilan,

proposition, suivi, avancement), corrélation entre les éventuelles modifications et le programme existant.

- Contrôle de projet : Suivi des coûts.

Le programme pour l'ingénierie de détail est défini en nombre d'heures par spécialités. Le planning est ainsi réalisé, directement corrélé avec le planning général de Sanofi-Pasteur, véritable axe directeur du projet.

- Qualité : Ce service est chargé de vérifier que les documents sont conformes aux normes internes ainsi qu'aux formats spécifiques de Jacobs ; de vérifier que les procédures sont respectées tout au long de l'élaboration des études d'ingénierie de détail ; de vérifier que chaque discipline suit les normes locales ainsi que les guides corporatifs du client (chaque discipline possède ses propres normes).

Par la réalisation d'audits, le service de qualité vérifie que le travail se réalise conformément aux exigences établies.

Après l'approbation documentaire, Jacobs réalise le Dossier d'Etude Détaillées intégrant toutes les informations techniques, les plans, les spécifications, les feuilles de données ainsi que tous les documents générés par chaque discipline.

Ce dossier, copié informatiquement, sera signé par Sanofi-Pasteur (en accord avec les réglementations locales, la COFEPRIS) et sera utilisé pour autoriser les permis de construction et d'opérations sur le site.

La remise de ce Dossier d'Etude Détaillées signe la fin de la phase d'ingénierie de détail et les documents le constituant seront utilisés comme base pour les opérations de construction.

Il est possible que lors des phases d'exécution, certaines modifications s'imposent à ces documents d'ingénierie, approuvés pour construction (essentiellement pour des raisons pratiques). Il faut alors les réaliser en rouge (RED-lines) et ensuite émettre les documents « AS-BUILT » qu'utilisera Sanofi-Pasteur comme support pour les rapports de précommissioning ou Mechanical Completion ; cependant, pour les modifications majeures, il faut créer un change control pour évaluer ces changements.

3.1.3. Installation des équipements de process par Sanofi-Pasteur

3.1.3.1. Choix de réalisation de cette phase

L'achat et l'installation des équipements de process ont été directement réalisés par Sanofi-Pasteur qui avait fait le choix de ne pas la sous-traiter.

En effet, les équipements nouveaux, détaillés dans la partie précédente, sont identiques aux équipements déjà présents en production.

Ces équipements, dits de « long délais », sont des équipements non-standard, fabriqués spécifiquement pour le client avec un cahier des charges précis lui correspondant et construits pour la plupart en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique. Ils sont généralement livrés après une période de 4 à 8 mois après la commande.

La stratégie utilisée pour la réalisation de cette phase a été de réutiliser les spécifications qui avaient été établies lors du projet « Águila 1 » et de les adapter. Les équipements étant identiques, la capitalisation des spécifications était possible.

Ce travail a été réalisé par les équipes d'ingénierie de Sanofi-Pasteur Ocoyoacac en collaboration avec les équipes d'ingénierie France qui avaient participé à l'élaboration des spécifications des équipements lors du projet « Águila 1 ».

3.1.3.2. Réalisation des commandes

Il a fallu dans un premier déterminer les équipements qu'il fallait ajouter aux existants pour permettre de réaliser le procédé de fabrication à 260 000 œufs sans engendrer de temps supplémentaire significatif lors de la production routinière.

Une fois les équipements identifiés, il a fallu établir les spécifications pour chacun d'entre-eux en réutilisant celles réalisées pour le projet « Águila 1 ». Celles-ci ont été adaptées au projet et concernent donc les équipements de process ainsi que certains instruments comme des filtres Sartorius, filtres PALL, filtres coalescents des événements d'ultracentrifugeuse, cuves mobiles (qui ont dû être adaptées aux nouveaux volumes), pompes centrifuges, panneaux pour les commandes des centrifugeuses, des chariots pour

les incubateurs... Il existe aussi une liste d'instruments qui ont été commandés, liste de valves long délais (air comprimé, clapets anti retour spécifiques, vannes de prise d'échantillons pour eau purifiée, vannes automatiques sur la cuve de décontamination).

Les spécifications sont ensuite transmises aux fournisseurs respectifs de chacun des équipements. Dans certains cas, un appel d'offres peut avoir lieu pour comparer les propositions des concurrents (comparaison technique et financière).

Le fournisseur effectue son évaluation technico-économique après réaligement des offres et retourne une proposition qui sera elle-même évaluée par Sanofi-Pasteur. Ces propositions sont revues par les spécialistes de Sanofi des disciplines concernées.

De plus, des alignements techniques peuvent être nécessaires dans le cas de modifications des spécifications par le fournisseur. Un élagage documentaire est souvent effectué car les fournisseurs proposent la vente de manuels d'utilisation, de formation pour les opérateurs et techniciens de maintenance...qui n'est pas nécessaire car les équipements sont identiques à ceux déjà sur site.

Lorsque les données techniques sont validées par les spécialistes, le service des achats s'occupe de la négociation des prix avec les fournisseurs. Se basant sur une augmentation de prix de 4% en moyenne par an (augmentation liée essentiellement à l'inflation), ils effectuent leurs négociations jusqu'à obtenir les offres finales et procéder à l'achat.

Les dates de livraison prévues sont très importantes car la coordination et la planification des opérations sont essentielles dans ce projet. Un suivi régulier entre les équipes d'ingénierie, de maintenance, des achats et les responsables du projet a été réalisé pour s'assurer que les délais déterminés étaient respectés.

De plus, la gestion du frêt et du dédouanement a été pris en charge par Sanofi et son prestataire Kuhne + Nagel qui s'est chargé de toute la logistique, tout aussi importante pour ne pas perdre de temps dans ces étapes.

3.2. Construction Management

3.2.1. Définition

Le « Construction Management », gestion de la construction ou gestion de projets de construction (CPM) correspond à la planification globale, la coordination et le contrôle d'un projet. CPM vise à répondre à l'exigence d'un client afin de s'assurer que le projet s'exécute conformément aux études détaillées tout en respectant les coûts et délais planifiés..

Cette phase correspond aux étapes de construction jusqu'à la fin des tests prouvant que l'installation a été réalisée conformément aux spécifications.

Jacobs, présent pour cette phase dans le projet « Águila 1 » et ayant réalisé l'ingénierie de détail pour ce projet fut sélectionnée pour réaliser ce travail.

L'objectif est de mener à bien l'exécution du projet en suivant les plans et les études d'ingénierie, les couts définis et les délais tout en respectant les normes de sécurité et de qualité en vigueur.

La réalisation de cette phase passe par le respect du planning établi, aussi bien le planning général du projet que le planning élaboré par Jacobs pour la phase d'exécution.

3.2.2. Plan d'approvisionnement

L'exécution de cette phase nécessite l'application d'un « plan d'approvisionnement» pour déterminer les entreprises qui sous-traiteront les différentes disciplines qui seront ensuite placées sous la supervision de Jacobs.

Le plan d'approvisionnement correspond à la planification de tous les appels d'offres. Il est généré par Sanofi-Pasteur (en collaboration avec Jacobs) pour le choix des entreprises présélectionnées pour être consultées afin de réaliser les opérations de construction et d'installation nécessaires sur le site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac pour la réalisation du projet « Águila 2 ». Il est important de préciser que la firme mexicaine de Jacobs ne dispose pas d'équipe de construction au Mexique, d'où la nécessité de sous-traiter.

Il faut, dans un premier temps, effectuer une présélection des sous-traitants potentiels, par spécialité ou groupe de spécialités. En effet, la stratégie retenue fût de réaliser des packages regroupant différentes spécialités afin de favoriser l'interaction future entre les différentes entreprises présentes sur le site, limiter le nombre de sous-traitants et ainsi favoriser la communication et la réalisation des opérations.

Il faut ensuite réaliser les dossiers de cotisation définissant le projet, contenant les documents d'ingénierie de détail, des documents spécifiques (documentation commerciale, conditions des contrats...) correspondant aux spécifications attendues et les distribuer aux entreprises présélectionnées.

Les appels d'offres sont donc lancés, les entreprises ont reçues les informations complètes du projet et vont les analyser afin d'émettre leurs propositions. Les entreprises participant à cet appel d'offre peuvent éventuellement se rendre sur place pour évaluer de manière plus précise les attentes du projet et clarifier certaines interrogations.

Elles transmettent ensuite leurs propositions à Sanofi-Pasteur, qui après réception les évaluera aussi bien d'un point de vue technique que commercial. Un réalignement des offres est souvent nécessaire pour les comparer.

Le choix des entreprises et la mise sous contrat est à la charge de Sanofi-Pasteur (après évaluation conjointe avec les équipes de Jacobs). Les négociations et achats sont réalisés directement par Sanofi.

3.2.3. Les différents sous-traitants

Les différents appels d'offres ont permis de retenir huit packages, un contrat principal dit « major contract » regroupant plusieurs spécialités et sept autres spécialisés.

- MASTERWORKS est l'entreprise retenue comme « major contract » et effectuera donc les travaux de différentes disciplines. En effet, elle est responsable de la partie civile, architecture, électricité, tuyauterie et instrumentation de process. Elle s'occupera dans un premier temps d'effectuer les étapes préliminaires de démolition, modification du magasin actuel pour l'aménagement futur des incubateurs. Cette entreprise sera amenée à construire les différentes structures métalliques qui supporteront les nouvelles centrales

d'air et autour du deshydrateur. Elle sera aussi en charge du développement électrique en assurant la mise en place de l'alimentation aux systèmes et du développement des tuyauteries permettant la distribution des différentes utilités (air, eau, vapeur...) aux équipements.

- EOLIS : Sous-traitant du système HVAC, chargé des équipements et centrales d'air. Cette entreprise va s'occuper d'installer la nouvelle centrale d'air AHU2A pour la zone des nouveaux incubateurs et chambres froides.

- CLAUGER : Entreprise qui prend en charge la réfrigération des chambres froides.

- SCHNEIDER : Cette entreprise s'occupera d'effectuer les modifications des programmes ainsi que leur système de contrôle. La quasi-totalité des équipements et systèmes sont automatisés et nécessitent une programmation contrôlée.

- E&T: Entreprise chargée du système CCTV (Closed-Circuit TeleVision). Elle aura pour travail la mise en place de la vidéosurveillance ainsi que des systèmes réseaux.

- LRI : Entreprise chargée du montage des parois des panneaux de salles blanches et des chambres froides.

- MORINI : Entreprise chargée de la construction de la pièce d'incubation.

- ARPI : Entreprise chargée de l'installation des sols sanitaires.

Un autre sous-traitant viendra procéder au positionnement des équipements (machine à laver, cuve de décontamination, deshydrateur...) sur leurs lieux spécifiques. Leur installation et mise en route sera effectuée par leur fabricant respectif

Les entreprises citées précédemment sont les principaux sous-traitants. Cependant, d'autres personnes viendront effectuer d'autres opérations (mineures) lors de la réalisation de ce projet.

Les sous-traitants présents sur le site se doivent de respecter la politique de sécurité de Sanofi. Leur accès est contrôlé ainsi que le matériel qu'ils utilisent et chacun doit recevoir une formation (capacitation) de sécurité. De plus, les normes qualité corporatives de Sanofi, de Jacobs ou les normes locales en vigueur doivent impérativement être respectées par toutes les personnes présentes sur le site.

Les différentes entreprises effectuant leurs travaux respectifs sont placées sous la supervision de Jacobs. En effet, le rôle principal de Jacobs dans cette phase du projet est de s'assurer que tout le travail effectué par les sous-traitants est conforme aux attentes, aussi bien en termes d'exécution du travail que du respect des normes de sécurité et qualité.

De manière hebdomadaire, des réunions de suivi de projet sont organisées regroupant du personnel de Sanofi (qualité, ingénierie, civil...), de Jacobs (les responsables du CM et de l'ingénierie de détail, superviseurs) et les différents sous-traitants afin d'évaluer l'avancement du projet, le suivi du planning, rassembler les différentes spécialités et ainsi permettre la résolution des éventuels problèmes ou retards.

3.3. Réception et installation du matériel

3.3.1. Détermination des équipements à qualifier

Les installations, systèmes ou équipements à qualifier sont déterminés par une analyse de leur criticité qui dans le cas du projet « Águila 2 » avait déjà été réalisée en grande partie lors du projet « Águila 1 ».

Ce processus a pour but de déterminer le niveau d'impact que les installations, systèmes ou équipements ont sur la qualité du produit et se réalise par un ensemble de questions fermées (entraînant une réponse positive ou négative) dont les réponses vont conditionner le niveau de qualification. Ces questions sont les suivantes :

- (1) Est-ce que le système entre en contact avec le produit ?
- (2) Est-ce que le système produit un excipient, un principe actif, ou un solvant ?
- (3) Est-ce que le système est utilisé dans des opérations de nettoyage ou de stérilisation ?
- (4) Est-ce que le système conserve la forme du produit ?
- (5) Est-ce que le système fournit des données utilisées pour déterminer si le produit doit être accepté ou rejeté ?
- (6) Est-ce que le système peut contrôler ou manipuler le procédé pour influencer la qualité du produit sans être surveillé indépendamment ?

- (7) Est-ce que le système est lié à un système qui impacte directement le produit ?

Si la réponse est “oui” à au moins une des 6 premières questions, le système est classifié comme « Impact direct ».

Si la réponse est « oui » à la 7ème question, alors le système est classifié comme « impact indirect ».

Si la réponse est « non » à ces 7 questions, le système est alors classifié comme « non impactant ».

Une 8ème question s’ajoute pour évaluer le risque biologique de contamination pour l’environnement. La question est la suivante :

- (8) Est-ce que le système a un possible impact biologique sur l’environnement?

Si la réponse est « oui » à cette dernière question, le système correspondant est soumis au commissioning et le système est testé pour démontrer sa performance sur le critère de biosécurité. Ces tests de performance sont documentés.

Définition des différents niveaux d’impact :

- **Impact direct** : le système impacte la qualité du produit ou des données en lien avec la qualité du produit. Il est sujet à la qualification en plus du commissioning.

- **Impact indirect** : le système n’impacte pas la qualité du produit ou des données en lien avec la qualité du produit, mais supporte un système ayant un impact direct. Il est conçu, installé et commissionné selon les bonnes pratiques d’ingénierie. De plus, la partie immédiatement en contact avec un système impactant directement le procédé est sujet à la qualification.

- **Pas d’impact** : le système qui n’impacte pas la qualité du produit ou des données liées à la qualité du produit est dessiné, installé et commissionné selon les bonnes pratiques d’ingénierie.

Un tableau récapitulatif des différentes qualifications, portant sur les installations, systèmes et équipements nouveaux ou modifiés est annexé à ce travail. (Voir annexe 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7)

3.3.2. FAT (Factory Acceptance Test)

Certains équipements (machine à laver, deshydrateur, les ultracentrifugeuses, les cuves mobiles et les conteneurs d'embarquements) vont devoir être soumis à des protocoles de tests avant leur arrivée sur le site. En effet, les machines construites spécifiquement dans le cadre du projet doivent passer un FAT afin de s'assurer sur leur site de fabrication que celles-ci fonctionnent avant leur expédition à Ocoyoacac. Ces tests suivent des protocoles précis, spécifiques et sont exécutés directement chez le fournisseur, qui souvent est le rédacteur du protocole.

Ces tests se font sur l'équipement construit et ont pour but de vérifier que celui-ci répond bien aux spécifications. Les tests effectués sont généralement des tests statiques et l'on peut éventuellement effectuer des tests dynamiques (difficiles à réaliser car cela nécessite un certain nombre d'utilités).

Les fournisseurs des équipements de ce projet étant pour la plupart en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique, l'exécution de ces protocoles a été réalisée par l'équipe française d'ingénierie de Sanofi ou par un collaborateur du pays en question.

La réalisation du FAT entraîne la rédaction d'un rapport qui sera ensuite transmis à Sanofi-Pasteur Ocoyoacac pour être révisé. Une fois approuvé, le rapport émis est stocké électroniquement dans le système informatique et son approbation fait office d'acceptation de l'équipement qui peut ensuite être embarqué à destination d'Ocoyoacac.

Un suivi régulier de ces étapes ainsi que les dates d'embarquements et d'arrivées prévues est réalisé conjointement entre les équipes d'ingénierie française et mexicaine, le service des achats et les responsables du projet.

3.3.3. Pré-commissioning

Lorsque les équipements arrivent sur le site, ils doivent être installés sur le lieu qui leur est attribué. Dans certains cas, le fournisseur peut être amené à assurer cette fonction, sinon ils seront mis en place par les équipes de maintenance ou par un sous-traitant spécialisé.

Il s'en suit une étape dite de pré-commissioning qui correspond à l'exécution d'un protocole de test sur les équipements installés. Ce sont des tests statiques, effectués sur des machines qui ne sont pas en fonctionnement, ne sont pas alimentées, et servent à vérifier que la machine correspond bien aux plans, au cahier des charges. Il se vérifie donc par l'intermédiaire de ces tests que la machine est correctement installée, correspond aux spécifications et aux plans détaillés, est connectée et prête à démarrer.

Les étapes de pré-commissioning sont effectuées par Jacobs et par Sanofi dans certains cas, et correspondent en grande partie aux tests d'IQ (qualification d'installation) qui seront décrits ultérieurement. Ces étapes peuvent éventuellement présenter une déviation (non-conformité à un ou plusieurs tests) mais celle-ci devra impérativement être clôturée lors des étapes de qualification lui correspondant.

Une fois l'exécution des protocoles de pré-commissioning effectuée, il est nécessaire de rédiger un rapport dans lequel seront inclus les résultats des différents tests et les éventuelles déviations.

Les fournisseurs peuvent alors procéder à la mise en marche de leurs équipements respectifs.

3.3.4. Commissioning

La phase suivante correspond au commissioning. Cette étape est aussi caractérisée par l'exécution de protocoles dont l'élaboration dépend de la responsabilité de l'équipement, du système ou de l'installation. Ces protocoles sont créés par la partie ingénierie pour les systèmes d'eau, d'air comprimé, les systèmes de monitoring (EMS, TMS), le système HVAC...et par la partie production pour les équipements de process.

Le commissioning correspond à l'exécution de protocoles de test dynamiques, effectués sur les machines en fonctionnement. Les tests effectués lors du commissioning correspondent à ceux effectués lors de l'OQ (qualification opérationnelle) et permettent de vérifier que les équipements sont conformes aux spécifications fonctionnelles.

Les protocoles et le commissioning sont donc réalisés par les équipes définies précédemment, aidées par un superviseur de Jacobs.

De manière identique au pré-commissioning, la rédaction d'un rapport fait suite à l'exécution des tests. Ce rapport comprend aussi les résultats des différents tests et les éventuelles déviations ouvertes lors du commissioning.

La stratégie utilisée pour ce projet est de capitaliser les tests réalisés lors de ces étapes de pré-commissioning et commissioning, c'est-à-dire de les réutiliser pour les étapes de qualifications correspondantes à savoir l'IQ et l'OQ respectivement.

La réalisation de ces étapes est appuyée par trois personnes supplémentaire pour la préparation des protocoles et l'exécution du pré-commissioning, commissioning et qualifications (de Juillet à Décembre 2013), deux autres personnes pour l'exécution du commissioning des utilités (du 20/09/2013 au 30/11/2013), une personne pour le support qualité (de Juillet à Décembre 2013) et une personne additionnelle (du 20/09/2013 ou 30/11/2013).

3.4. Qualification

3.4.1. Définitions et rôles de la qualification

Les industries pharmaceutiques, encadrées par les guidelines et les BPF, définissent leurs politiques de qualification et validation (la politique de validation est clairement décrite dans un plan directeur de validation et sera détaillée ultérieurement).

La qualification est un ensemble d'opérations destinées à démontrer qu'un équipement, installation ou système fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Elle est nécessaire pour les équipements, installations ou systèmes ayant un lien direct ou indirect avec le produit.

Sa réalisation nécessite l'élaboration de protocoles (correspondant à un ensemble de tests), rédigés par les experts de chaque discipline, détaillant la méthodologie de la qualification ainsi que les étapes critiques et les critères d'acceptation. Ce protocole suit ensuite un flux déterminé de lecture, d'analyses, de commentaires et de modifications pour ensuite être approuvé par les responsables, préalablement désignés.

Le protocole est ensuite exécuté et la stratégie utilisée dans ce projet est de capitaliser un certain nombre de tests préalablement réalisés dans les étapes de pré-commissioning et commissioning. Toute modification du plan de qualification (modification du protocole) doit être dûment justifiée et documentée.

S'en suit la rédaction d'un rapport qui doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux déviations constatées.

Après réalisation d'une qualification satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle de l'équipement sous forme d'autorisation par le département qualité.

3.4.2. Méthodologie de la qualification d'un équipement

3.4.2.1. Généralités

Chacune des étapes de qualification suit le même flux, défini par la rédaction d'un protocole, son exécution et la rédaction d'un rapport.

Le protocole décrit la méthodologie à appliquer pour réaliser la qualification et le rapport quant à lui a pour but de montrer par écrit les résultats obtenus lors de l'exécution des tests décrits dans le protocole. Ces deux documents suivent un cycle d'approbation déterminé.

La qualification intervient pour les équipements, systèmes ou installations considérés comme impactant de manière directe ou indirecte le produit (la méthodologie utilisée pour évaluer l'impact sera décrite dans la sous partie suivante).

Il est important de préciser que les équipements, installations et systèmes nécessitant une validation doivent être qualifiés avant leur validation.

3.4.2.2. Qualification de la conception (QC ; DQ pour Design Qualification)

La qualification de la conception est une vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convienne aux usages auxquels ils sont destinés. C'est la première étape de la qualification d'un équipement, installation ou système.

L'exercice a pour but de prouver que l'équipement, l'installation ou le système a été conçu par le fournisseur conformément au cahier des charges.

3.4.2.3. Qualification de l'installation (QI ; IQ pour Installation Qualification)

La qualification de l'installation correspond à la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Ce sont des tests statiques, effectués sur des installations, systèmes et équipements en non-fonctionnement. Pour ce projet la stratégie est de réaliser un maximum de tests en pré-commissioning (ou commissioning pour OQ) afin de les capitaliser (nécessite que les tests présents dans le protocole d'IQ soient effectués avec succès lors du pré-commissioning).

La qualification de l'installation doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou n'ayant pas subi de modifications et doit comporter au minimum les éléments suivants : installation des équipements, canalisations, maintenance et appareillages de mesures contrôlés au regard des plans de réalisation et des spécifications en vigueur ; collecte et examen des instructions opératoires et des exigences en matière d'entretien de l'équipement ; exigences en matière d'étalonnage ; vérification des matériels de construction.

3.4.2.4. Qualification opérationnelle (QO ; OQ pour Operational Qualification)

La qualification opérationnelle est la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation.

Ces tests s'effectuent sur des installations, systèmes et équipements en fonctionnement et certains de ces tests sont communs à ceux réalisés lors du commissioning. Les déviations ouvertes lors des processus de pré-commissioning et commissioning doivent impérativement être clôturées pour fermer l'IQ et L'OQ.

La qualification opérationnelle doit succéder à la qualification de l'installation et doit comporter au minimum les éléments suivants : essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ; essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du «pire cas» (« worst case »).

Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une libération officielle des installations, systèmes et équipements.

3.4.2.5. Qualification de la performance (QP ; PQ pour Performance Qualification)

La qualification de la performance correspond à la vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit.

La qualification de la performance permet d'effectuer une évaluation des performances des installations, systèmes et équipements en fonctionnement et ne s'applique qu'à certains équipements en fonction de leur criticité.

La qualification des performances doit suivre le passage réussi des stades d'IQ et d'OQ.

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants : essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à

partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ; essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO.

3.5. Validation

3.5.1. Définition

« En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés.

Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. » (BPF ; Bulletin officiel No2011/8 bis, Fascicule spécial)

Les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents, placé sous la responsabilité du département qualité.

On retrouve dans ce PDV une description précise et brève de la politique de validation, la structure organisationnelle des activités et le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider, le format de la documentation (protocoles et rapports), la planification et programmation général en faisant référence aux documents existants.

Dans le cadre du projet « Águila 2 », certaines validations sont nécessaires et vont s'ajouter aux revalidations routinières effectuées lors de l'intercampagne.

En effet, il faut garantir que le processus ne change pas et développer un plan d'action ayant pour but l'évaluation des différents impacts relatifs aux changements apportés. Une analyse d'écarts a été effectuée pour identifier les différences entre le processus utilisant

130 000 œufs et 260 000 œufs pour chaque étape (certaines étapes sont impactées par l'addition de nouveaux équipements).

La réalisation des étapes de validation requiert, après identification des installations, systèmes, équipements et procédés à valider, l'élaboration de protocoles dans lesquels seront inclus les formats d'enregistrement permettant l'inscription des résultats des tests effectués. La rédaction de ces protocoles est une étape importante, inscrite dans le PDV et dans le planning général du projet et suit, comme les autres documents du site, un flux d'approbation spécifique dont l'approbation finale est toujours réalisée par le responsable qualité du site.

Ces protocoles sont ensuite exécutés donnant lieu à la rédaction d'un rapport incluant les résultats des tests effectués. Ceux-ci seront ensuite scannés et archivés informatiquement, les originaux sont conservés par le service de validation qui les stocke avec les documents des qualifications.

Les protocoles et rapports sont élaborés sur la base des documents de Sanofi (locaux et globaux) ainsi que sur les directives générales.

3.5.2. Validation de l'agitation

Le but de cette validation est de s'assurer de l'homogénéité de la solution à agiter et que les paramètres imposés par le procédé soit respectés. Cette validation sera effectuée pour les étapes d'inactivation, de filtration finale (volumes des cuves augmentés) et pour la préparation de solution dans la nouvelle cuve mobile. Le principe est identique, seules les spécifications d'étapes diffèrent.

Pour l'inactivation virale par exemple, on doit s'assurer que celle-ci s'effectue correctement (bien que les paramètres d'inactivation ne changent pas : temps de contact, température...) en vérifiant que les nouveaux équipements respectent ces paramètres.

L'agitation est validée pour un volume minimum et maximum et pour une agitation à un nombre déterminé de tours par minute pour un temps défini.

La modification de la contenance de la cuve entraîne un changement de rhéologie de la solution à agiter justifiant une nouvelle définition de la vitesse d'agitation ainsi que des volumes minimum et maximum. Cette détermination est réalisée par des tests

préliminaires (au minimum trois) permettant de déterminer l'homogénéité de la solution en fonction du temps à l'aide de marqueurs spécifiques en solution. Le marqueur utilisé est le rouge de phénol (marqueur bien connu et fréquemment utilisé dans ce type de test chez Sanofi-Pasteur) et la solution est variable selon les étapes, on utilise en règle générale celle présente en plus grande proportion (on cherche à reproduire la viscosité de la solution utilisée pour ces étapes).

Ces tests n'utilisent pas de virus principalement pour raisons de biosécurité.

Des prélèvements sont réalisés à différents endroits de la cuve (en haut, au milieu et en bas) à différents moments afin d'y effectuer une lecture de densité optique (en comparaison avec une courbe de calibration préalablement réalisée) et définir une cinétique d'agitation.

Les spécifications sont propres à chaque changement et définissent par les conditions de l'étape (Exemple : prélèvement à 15 minutes pour l'étape 19-1, à 30 minutes pour l'étape 20 et 60 minutes pour l'étape 19-2). L'objectif de ces tests est d'établir la cinétique d'agitation et de s'assurer que les résultats des prélèvements respectent les limites définies pour ces tests.

3.5.3. Validation du stockage de la solution de PBS en poches jetables

La modification des conditions de stockage de la solution de PBS, initialement réalisée dans des cuves en acier inoxydable, nécessite une validation. Le but de cette validation est de s'assurer que la solution maintient ses propriétés, ses caractères physico-chimiques et microbiologiques lors du stockage pour permettre son utilisation en production dans les conditions requises.

Différentes études sont à mettre en place afin de déterminer les substances « extractibles » et « lixiviables » pouvant être engendrées par le stockage de la solution de PBS en poches jetables.

Les substances extractibles sont déterminées par des études réalisées par le fournisseur sur les sacs utilisés pour le stockage en effectuant des tests dans des conditions extrêmes

(températures très hautes et très basses, stockage sans agitation, contact avec solutions agressives comme de la soude, des acides, des solutions salines concentrées etc...).

Ces études ont pour but l'identification des substances susceptibles de se libérer de manière générale.

La détermination des substances lixiviables (se dit d'une matière dont on peut extraire un ou plusieurs constituants solubles à l'aide d'un solvant) se fait quant à elle de manière spécifique, sur la solution qui va être stockée dans ces poches et dans le cas de ce projet, une solution de PBS.

Cette étude spécifique est réalisée localement (Sanofi-Pasteur), dans les conditions définies de stockage (6 mois à 5°C +/- 3°C ou température ambiante) afin de déterminer si les molécules extractibles identifiées migrent en solution dans ces conditions.

Actuellement, un site Sanofi à Toronto utilise les mêmes poches jetables avec la même solution de PBS et celui-ci a donc préalablement réalisé une étude complète de « lixiviables ».

La stratégie utilisée pour ce projet est de capitaliser cette étude (les études de stabilité de la solution quant à elles devront quand même être réalisées).

Pour effectuer cette étude de stabilité de la solution de PBS en poches jetables il faudra préparer la solution en condition normale, c'est-à-dire dans la cuve fixe en acier inoxydable (processus validé), la stocker dans les poches jetables et effectuer un échantillonnage.

Le premier prélèvement, effectué directement après la préparation de la solution (au moment du stockage) sera utilisé comme blanc afin d'établir les spécifications.

Quatre tests seront effectués, un décompte microbien et une recherche d'endotoxine, analysés par le laboratoire de contrôle de qualité et une mesure de pH et d'osmolarité effectuées directement en production.

La solution sera ensuite stockée dans les conditions définies pour cette solution et des prélèvements auront lieu chaque mois. Les résultats des différents tests doivent respecter les valeurs de références définies.

3.5.4. Validation du nettoyage

Celle-ci correspond à la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication des antigènes monovalents.

Lors de ce projet, Sanofi-Pasteur Ocoyoacac a fait l'acquisition d'une nouvelle machine à laver, identique à celle déjà utilisée en routine. Son utilisation requiert la validation de tous les cycles de nettoyage et la stratégie utilisée pour la validation est la même que celle utilisée lors du projet « Águila 1 ». La machine à laver est programmée par cycle (chaque cycle correspond à une charge bien spécifique matériel à laver).

La réalisation de la validation nécessite d'effectuer des prélèvements par écouvillonnage après chaque cycle (sur une surface sèche), envoyer ces échantillons aux laboratoires qui va effectuer une recherche de certains marqueurs (Carbone Organique Total, sodium...), variable en fonction du type de matériel et du lieu d'utilisation.

Les résultats de ces tests doivent respecter les spécifications établies afin de permettre la validation du nettoyage.

Dans la station de lavage, dédiée au nettoyage des cuves, il faut aussi valider cette étape pour la nouvelle cuve de 360 litres du produit final.

3.5.5. Validation de la décontamination

Des modifications ont été apportées aux aires de production (Supersuite 1 et Supersuite 2 par l'addition des incubateurs et chambres froides).

Il est donc impératif de valider le processus de décontamination de ces aires.

Le principe est de libérer dans ces zones des concentrations spécifiques et déterminées de peroxyde d'hydrogène pour décontaminer la zone de production concernée.

Ces étapes sont effectuées à chaque changement de souche virale.

L'utilisation de trois nouveaux Bioquell (équipements permettant la libération contrôlée de peroxyde d'hydrogène) va permettre d'effectuer la décontamination de ces zones et l'on doit s'assurer que la concentration de peroxyde d'hydrogène présente dans l'aire de production respecte les valeurs définies.

Pour ce faire, les Bioquell sont programmés et installés de manière précise afin de libérer les concentrations adéquates de peroxyde d'hydrogène nécessaire à la décontamination de la zone à traiter. On place des capteurs biologiques et chimiques à des endroits

spécifiques (espaces éloignés et difficiles d'accès) afin d'évaluer les concentrations de peroxyde d'hydrogène dans ces aires et de s'assurer que toutes les spores contenues dans l'indicateur biologique ont bien été détruites.

Les valeurs relevées doivent être homogènes et respecter les conditions définies pour cette étape afin de valider la décontamination.

3.5.6. Revalidation

La revalidation correspond au renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement, conformément aux procédures de maîtrise des changements, permettent de maintenir les caractéristiques du procédé et la qualité du produit conformes aux spécifications et aux procédures en vigueur.

Lors de l'intercampagne (de fin juillet à fin décembre), s'effectue la revalidation routinière d'un certain nombre d'installations, équipements et procédés comme par exemple des profils thermiques des ultracongélateurs, la stabilité de solutions, des agitations d'autres solutions, le temps de stockage des produits intermédiaires etc...

Toutes ne seront pas effectuées cette année, toutefois, ces activités de revalidation doivent s'intégrer dans le planning général du projet « Águila 2 » pour éviter des superpositions d'activités et / ou des conflits de priorité.

3.6. Phases de validation du procédé

3.6.1. Lots d'ingénierie

Les lots d'ingénierie sont des lots non commercialisables et vont être réalisés à partir du 8 octobre 2013 (jalón du projet). La commande d'œufs a été passée auprès de Valo et de Bachoco, qui livreront chacun deux lots de 130 000 œufs qui seront ensuite récoltés en 260 000 œufs. Les lots d'ingénierie n'utilisent pas de virus et l'inoculation se fera avec de l'eau (pas besoin de valider l'inactivation virale). Seules les premières étapes du procédé de fabrication sont concernées par ces lots s'arrêtant à l'étape 8. Les tests réalisés lors de ces lots sont essentiellement dynamiques et leur réalisation nécessite l'utilisation des services pour alimenter les équipements et la capacitation du personnel allant réaliser les opérations de production. Ces lots vont permettre de vérifier que les nouveaux équipements, systèmes et installations suivent les spécifications, sont aussi réalisés dans le but d'effectuer les tests de réglage en conditions réelles des incubateurs et des chambres froides et les tests du commissioning et de l'OQ de ces mêmes équipements. Ces lots vont permettre à la fois la vérification des spécifications, la réalisation des tests et la réalisation d'ajustements de paramètres spécifiques si ceux-ci sont requis (température pour les chambres froides ; température et humidité relative pour les incubateurs). De plus, certaines validations seront réalisées lors de cette phase comme par exemple la validation du skid de préparation de solution (équipement de préparation en sacs jetables de 500 litres) qui nécessite de définir les paramètres d'agitation lors des lots d'ingénierie.

3.6.2. Lots de consistance

Les lots de consistance, réalisés à partir du 28 novembre 2013, correspondent à la fabrication de 4 lots, utilisant chacun 260 000 œufs et sont inoculés dans les conditions normales de production (présence d'inoculum viral).

Ces lots vont permettre d'effectuer les étapes de PQ pour les incubateurs, chambres froides, le système HVAC et les systèmes propres. Ils vont permettre d'entraîner les

opérateurs et techniciens sur les opérations routinières de production et aussi d'effectuer certains procédés de validation (vérifier l'inactivation virale).

Ils sont utilisés pour démontrer que les lots fabriqués à 260 000 œufs sont équivalents en termes de qualité aux lots de 130 000 œufs dans le processus de départ et d'évaluer la robustesse de ceux-ci. La bioéquivalence des antigènes monovalents fabriqués suite au doublement de capacité sera démontrée par des études de biocomparabilité. En effet, il faut que les propriétés pharmaceutiques, antigéniques et les caractéristiques du produit soient maintenues avec le nouveau procédé. La COFEPRIS qui va inspecter le site, va vérifier que la qualité du produit fabriqué suite à l'exécution du projet « Águila 2 » est équivalente à celle validée et autorisée précédemment par cette autorité de santé. A priori, ces lots ne seraient pas commercialisés mais pourraient être sujets à négociation avec la COFEPRIS. Dans le meilleur des cas, ces quatre lots seraient commercialisés pour la campagne 2014.

3.6.3. Inspection par la COFEPRIS

La COFEPRIS est donc l'autorité de santé mexicaine en charge de l'inspection du site Sanofi-Pasteur Ocoyoacac. Elle a pour rôle la prise de décision concernant l'autorisation de production consécutive à la réalisation du projet « Águila 2 ».

L'AED prévoyait une première rencontre avec la COFEPRIS afin de leur expliquer le projet et notamment que celui-ci n'engendre pas de modifications de process, qu'il avait été prévu dès la première phase du projet et, pour terminer, l'intention de cette rencontre était aussi de leur présenter les principaux jalons ainsi qu'une vision générale du projet.

Le but de cette rencontre était d'obtenir une inspection GMP's par la COFEPRIS concernant les changements d'équipements, systèmes et installations réalisés lors du projet « Águila 2 », l'approbation du projet dans le premier quart de l'année 2014 ainsi que l'absence d'impact sur la registration du produit.

Les modifications systèmes et installations réalisées pour permettre d'effectuer un procédé de fabrication utilisant des lots de 260000 œufs au lieu de 130000 entraînent la nécessité d'avertir la COFEPRIS qui effectuera son inspection seulement sur les éléments modifiés.

La partie régulation est gérée par le responsable qualité du site qui a un rôle d'interface avec les autorités de santé.

En effet, depuis plusieurs années, ces autorités étaient informées du projet « Águila 2 » pour une réalisation effective de celui-ci en 2015. Le 7 mars 2013, une présentation a été effectuée par le responsable qualité pour leur expliquer la décision qui avait été prise de réaliser le projet avec anticipation pour répondre à la nécessité de fournir la sécurité sociale et le gouvernement mexicain en doses de vaccins.

Le 15 avril 2013, une seconde visite de la COFEPRIS a été réalisée sur le site dans le but de présenter de manière plus précise des installations, équipements et services qui allaient être mis en place pour ce projet.

Cette rencontre a été l'occasion pour la COFEPRIS de visiter physiquement l'usine et de recevoir des informations plus concrètes concernant la construction du magasin.

Une troisième présentation effectuée en septembre 2013 a été réalisée dans le but de maintenir la communication avec la COFEPRIS et de leur apporter un suivi de l'avancement du projet.

L'inspection prévue dans le programme pour la deuxième semaine de janvier 2014 nécessite tout de même d'effectuer une demande écrite en décembre 2013, dans laquelle il est impératif d'émettre le souhait d'être inspecté dans le but de l'approbation du projet « Águila 2 ».

Ce procédé d'approbation nécessite l'assignation d'inspecteurs par la COFEPRIS qui effectueront leurs activités d'inspection durant une à deux semaines.

Ces personnes seront présentes toute la journée durant cette période sur le site et effectueront une révision documentaire approfondie ainsi que la visite en condition de production de routine de toutes les zones modifiées.

Celle-ci correspond essentiellement à l'analyse des documents émis lors des étapes de précommissioning, commissioning, qualification et validation ainsi que certains plans du projet, procédures etc...

De plus, les installations en elles-mêmes (chambres froides, incubateurs, deshydrateur...) feront l'objet d'une inspection physique.

Afin d'être parfaitement préparé à cette inspection, le département qualité mettra en place des audits internes pour pallier toute éventualité de non-conformité.

Dans l'hypothèse où la licence ne serait pas attribuée et la permission de produire en utilisant 260 000 œufs ne serait pas autorisée, il serait nécessaire d'effectuer les corrections et modifications des non-conformités mises en évidence lors de l'inspection, soumettre un document à la COFEPRIS informant des dates auxquelles les différents points seraient conformes et suivre de nouveau le flux d'approbation. Ceci entraînerait la perte de tous les lots de produits fabriqués entre le début janvier et la date d'obtention de l'approbation GMP.

Toutefois, la réalisation du projet suivant une planification précise, encadrée et réalisée par les spécialistes de chaque discipline devrait aboutir à une inspection concluante et permettre l'obtention de la licence sanitaire donnant lieu à l'autorisation de production et à l'approbation du projet « Águila 2 », conformément au planning prévisionnel.

CONCLUSION

Depuis l'approbation de l'AED en janvier 2013, le projet « Águila 2 » suit son cours et se trouve actuellement en phase de réalisation en suivant le planning établi sans contretemps significatif.

La problématique de ce projet, caractérisée par sa réalisation en temps réduit, est maîtrisée. Cette réussite passe par l'implication totale des différents acteurs du projet qui effectuent leur mission avec une volonté et un travail exemplaires.

En effet, le responsable du projet coordonne toutes les opérations nécessaires à sa réalisation et répartit les tâches à effectuer aux différents personnels afin d'atteindre l'objectif fixé.

Après avoir rencontré toutes les personnes impliquées dans ce défi industriel, il est remarquable de constater l'épanouissement de chacune d'entre elles et leur fierté d'appartenir à l'équipe Sanofi-Pasteur Ocoyoacac.

Pour finaliser le projet, certaines étapes essentielles sont encore à effectuer comme par exemple la réalisation des lots d'ingénierie et de consistance permettant l'exécution des dernières qualifications et validations.

La clôture de ce projet devra attendre l'inspection finale de la COFEPRIS qui évaluera la réussite de celui-ci et délivrera, s'il convient, l'autorisation de produire les lots commerciaux pour le doublement de la production.

« Águila 2 » s'inscrit également dans la perspective de produire des vaccins quadrivalents antigrippaux. En effet, Sanofi-Pasteur envisage la commercialisation d'un nouveau vaccin à quatre souches dès l'année 2015, impliquant sur le site d'Ocoyoacac des modifications organisationnelles. Pour répondre à cette demande, il sera nécessaire d'utiliser plus de ressources humaines et de travailler sept jours sur sept avec l'objectif de fournir 30 millions de doses annuelles de ce nouveau vaccin. Les capacités techniques pour permettre cette réalisation seront suffisantes et ont été apportées par le projet « Águila 2 ».

De plus, Sanofi-Pasteur aimerait approvisionner d'autres marchés, notamment celui d'Amérique Latine grâce à la capacité de production de ce site pharmaceutique de haute technologie.

En effet, les reconnaissances mutuelles de mise sur le marché de vaccins signées entre la COFEPRIS et les autorités de santé de plusieurs pays d'Amérique Latine permettent la commercialisation de vaccins issus de l'usine d'Ocoyoacac dans d'autres pays. La stratégie utilisée sera de faire valoir les autorisations mexicaines pour des accords bilatéraux ou d'en obtenir de nouvelles.

Par ailleurs, d'autres projets sont en cours d'évaluation sur ce site avec notamment le souhait de développer un vaccin vétérinaire de la firme Merial (filiale de Sanofi).

L'expérience acquise lors de cet échange a permis à la fois un épanouissement professionnel et personnel.

D'un point de vue professionnel, ce stage a ouvert de nouveaux horizons et conforté les choix d'orientation vers l'industrie pharmaceutique et la gestion de projets.

C'est une réelle opportunité de découvrir le fonctionnement de cette entreprise française implantée à l'étranger.

Le transfert du savoir français au Mexique a développé une réelle synergie entre les deux entités qui ont su collaborer tout en gardant leurs identités respectives.

On ressent donc sur ce site la culture française définie par son savoir-faire et sa rigueur et la culture mexicaine, chaleureuse et dynamique.

Travailler dans ces conditions permet un échange de connaissances et l'apport de compétences réciproquement partagées.

De plus, l'implication dans « Águila 2 » a permis de développer des connaissances approfondies sur la réalisation et la gestion de projets ambitieux et de permettre, par une implication lors des recherches, de soulever des interrogations ou des pistes non envisagées par les acteurs du projet comme des propositions d'amélioration qui n'ont pu être approfondies à cause de la limite temporelle de ce projet.

D'un point de vue personnel, cette expérience unique, en immersion totale dans ce pays étranger extraordinaire et riche culturellement a permis de découvrir sa langue ainsi que sa population chaleureuse et accueillante. Cet échange est une véritable réussite qu'il faut maintenir et développer afin que d'autres étudiants puissent aussi vivre cette merveilleuse expérience.

BIBLIOGRAPHIE

Thèses

- Reyneiro N. ; Transfert du procédé de fabrication du vrac du vaccin contre la grippe depuis le site mère en France vers un site fille au Mexique. Th D Pharm, Rouen, 2011
- Thiery A. ; Les outils du Lean Manufacturing appliqués à la production pharmaceutique : «Illustration avec deux projets pratiques ». Th D Pharm, Nancy, 2012

Ouvrages et Articles

- Bonnes Pratiques de Fabrication ; Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ; Bulletin officiel N° 2009/9 bis (année 2009)
- Bonnes Pratiques de Fabrication ; Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ; Bulletin officiel No2011/8 bis, Fascicule spécial (année 2011)
-

Sites internet

- Site internet de Sanofi-Pasteur : <http://www.sanofipasteur.com/FR/accueil.html> (07/2013)
- Site Santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr/vaccination-contre-la-grippe-saison-2013-2014-questions-reponses-professionnels-de-sante.html> (07/2013)
- Site internet l' ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) : <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins> (08/2013)

Autres

- Communiqué de presse de Sanofi-Pasteur : Les autorités européennes acceptent d'examiner le nouveau vaccin quadrivalent contre la grippe de Sanofi Pasteur ; Lyon, France - 11 avril 2013 (08/2013)
- Communiqué de presse de Sanofi-Aventis : Sanofi-aventis investit 100 millions € pour construire une usine de vaccin grippal saisonnier et pandémique au Mexique ; 09/03/2009 (06/2013)
- Ley General de Salud : CÁMARA DE DIPUTADOS DEL H. CONGRESO DE LA UNIÓN Secretaría General Secretaría de Servicios Parlamentarios Centro de Documentación, Información y Análisis; 17/04/2009 (07/2013)

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau N° 1 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 1 et 2.

Nouveaux équipements SS1								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Incubateurs K13600, K13700 y K13800	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Nouveaux équipements SS2								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Cuves mobiles R21280-4 et R21280-5 de 50 L	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Cuve mobile R22300-4 de 200 L	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Deux filtres à manche	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Deux carcasses de filtres de 30 pouces	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Tableau N° 1 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 1 et 2								

Annexe 2 : Tableau N° 2 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 3.

Nouveaux équipements SS3								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Ultracentrifugeuse AW (S31200 / 31300) et les 3 rotors	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Pompes péristaltiques (P31250 / 31350)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Paneaux pour centrifugeuses, rotamètre et les deux valves à trois voies	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Centrifugeuse BC (33100)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Pompes péristaltiques (P33250)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
3 Récipients pressurisables de 20L	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
CLIMET	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
MAS 100	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Réfractomètre	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Cabine de biosécurité (H31500)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel

Tableau N° 2 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 3.

Annexe 3 : Tableau N° 3 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 4 et 5.

Nouveaux équipements SS4								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Cuves mobiles de 200 L	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Nouveaux équipements SS5								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
cuves mobiles de 340 litres (R501800, 50280, 50380, 50480, 50580)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
260 containers d'embarquement de 45 litres	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Pompe péristaltique (P50150)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Tableau N° 3 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la Supersuite 4 et 5.								

Annexe 4 : Tableau N° 4 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la zone de préparation de solutions, la zone de lavage et les nouveaux équipements de décontamination et traitement de déchets.

Nouveaux équipements pour l'aire de préparation de solutions								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Dispositif de dissolution pour remplacer la seconde cuve mélangeuse	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
200 Conteneurs pour les sacs de 200l	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Pompes péristaltique (P70150)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Nouveaux équipements pour la zone de lavage								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Machine à laver (C72300)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Nouveaux équipements de décontamination et traitement de déchets								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
3 équipements de décontamination Bioquell Z2	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Filtre (FIL939723)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Pompe de biodéchet (P939059)								
Cuve de décontamination (R939005)								
Deshydrateur	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Cheminée du deshydrateur								
Tableau N° 4 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements de la zone de préparation de solutions, la zone de lavage et les nouveaux équipements de décontamination et traitement de déchets.								

Annexe 5 : Tableau N° 5 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements (autres), les équipements modifiés de traitement de déchets et les nouveaux systèmes de HVAC et chambres froides.

Nouveaux équipements et installations (autres)								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Tuyauterie de process	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Magasin temporaire d'équipements, de matériels et consommables durant l'intercampagne	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
80 charriots d'incubation								
12 supports mobiles de Nalgène								
Equipements modifiés de traitement de déchets								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Unité de traitement de déchets (valves sanitaire à 3 voies)	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Nouveaux systèmes de HVAC et chambres froides								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
HVAC (AHU02 et AHU02A)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Chambre froide (102.26)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Chambre froide (102.27)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Tableau N° 5 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les nouveaux équipements (autres), les équipements modifiés de traitement de déchets et les nouveaux systèmes de HVAC et chambres froides.								

Annexe 6 : Tableau N° 6 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'eau purifiée, eau pour préparation injectable (PPI), vapeur pure, gaz et systèmes informatisés.

Systèmes modifiés d'eau purifiée, eau pour préparation injectable (PPI), vapeur pure								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Modification du système d'eau purifiée (tuyauterie)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Modification du système d'eau PPI (tuyauterie)								
Modification du système de vapeur pure (Tronçon de tuyauterie du système à l'incubateur)	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Systèmes modifiés des gaz								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
CAP (Air Comprimé de Processus)	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Oxygène	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Systèmes modifiés informatisés								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
Modification du système de contrôle de proceso	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
Modification du système de contrôle environnemental	DIRECT	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel
Modification du système de contrôle HVAC	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Modification du système de gestion technique								
Tableau N° 6 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'eau purifiée, eau pour préparation injectable (PPI), vapeur pure, gaz et systèmes informatisés.								

Annexe 7 : Tableau N° 7 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'HVAC et les autres modifications.

Systèmes modifiés de HVAC								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
HVAC (AHU01)	INDIRECT	Optionnel	Optionnel	Exigé	Exigé	Optionnel	Optionnel	Optionnel
HVAC (AHU03)								
HVAC (AHU06)								
HVAC (AHU08)	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
HVAC (AHU09)								
Autres modifications								
Description	Type d'impact	DQ	FAT	SAT		IQ	OQ	PQ
				Pré-commissioning	Commissioning			
SKID d'incubateurs	SANS IMPACT	N/A	Optionnel	Optionnel	Optionnel	N/A	N/A	N/A
Eau froide								
Eau chaude								
Eau douce								
Energie électrique								
Système de contrôle des accès								
Système contre-incendie								
CCTV								
LAN								
Tableau N° 7 concernant les qualifications et étapes préliminaires pour les systèmes modifiés d'HVAC et les autres modifications.								

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



FRELEZAUX Pierre-Alain

Projet « Águila 2 » : Doublement de la capacité de production d'antigènes monovalents pour le vaccin antigrippe sur le site Sanofi-Pasteur d'Ocoyoacac

Th. D. Pharm., Rouen, 2013, 121 pages

RESUME

Sanofi-Pasteur, la division vaccin du groupe Sanofi, a développé dès 2009 un site de production d'antigènes monovalents en vrac pour la fabrication du vaccin Vaxigrip®, à Ocoyoacac (Mexique).

Ce site pharmaceutique de haute technologie a été créé lors du projet « Águila » pour répondre à la demande du marché public mexicain en vaccin antigrippaux (30 millions de doses par an). Les installations réalisées pour ce projet permettaient dans un premier temps de produire 15 millions de doses par an (chiffres atteints pour les deux premières campagnes de production : 2012 et 2013).

Pour parvenir à fournir la totalité du marché public, il était donc nécessaire de doubler la capacité de production de ce site. Cette réalisation, initialement prévue pour janvier 2015, a finalement reçu son autorisation avec anticipation pour être effective dès janvier 2014. « Águila 2 » correspond à la seconde phase du projet « Águila » et a pour objectif d'aboutir au doublement de la capacité de production d'antigènes monovalents.

Pour réaliser ce projet, il était nécessaire d'identifier les besoins (matériels, humains et financiers) et d'effectuer certaines modifications. Celles-ci correspondent essentiellement à l'installation de nouveaux équipements ainsi qu'à la modification de certains systèmes afin de permettre l'adaptation technique aux changements de taille de lots.

De plus, il était impératif de construire un nouveau magasin, d'anticiper le doublement de certaines matières premières (utilisation de 260 000 œufs par lots, 130 000 œufs par lots initialement), de redéfinir les ressources humaines et leurs organisations dans les services et d'actualiser la documentation impactée par ces changements ainsi que les licences relatives à l'activité industrielle.

Pour réaliser ce projet, il a fallu définir un planning précis, constituant l'axe directeur du projet, en y intégrant les étapes fondamentales nécessaires à son exécution. Il s'agit des étapes d'ingénierie de détail, de « Construction Management », de réception et d'installation de matériels, suivies des étapes de qualification et de validation effectuées lors des lots d'ingénierie et de consistance. Une inspection sera ensuite réalisée par la COFEPRIS (autorité de santé mexicaine), qui évaluera en vue de son approbation le projet « Águila 2 ».

MOTS CLES : Production – Vaccin – Grippe – Sanofi-Pasteur – Mexique - Águila

JURY - Président : Mr VERITE Philippe, Professeur de Chimie Analytique
- Membre : Mr GUERBET Michel, Professeur de Toxicologie
- Membre : Mr KUEHM Nicolas, Docteur en Génie des Procédés

DATE DE SOUTENANCE : 24 Octobre 2013