



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

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



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

Année 2022

THÈSE n°42

THÈSE

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 23/03/2022 par

Mme LEFEVRE Pauline

Née le 29 février 1996

à Bourgoin-Jallieu (38)

**MISE EN PLACE D'UNE STRATEGIE DE CONTROLE DE LA
CONTAMINATION, EXEMPLE D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

JURY

Président du jury : M. Philippe LAWTON, Professeur des Universités

Directrice de thèse : Mme Sara CADE, Docteur en Pharmacie

Membre du jury : Mme Lucile THEMANS-LOILLIER, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Présidence du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche	M. Jean François MORNEX
Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. Claude DUSSART
UFR d'Odontologie	Directrice : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT (ISTR)
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Electrique et des procédés (GEP) Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

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

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

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

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

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

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

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

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

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
 Madame Evelyne CHANUT (MCU)
 Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
 Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
 Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
 Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
 Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
 Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
 Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
 Madame Sarah HUET (MCU-PH)
 Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
 Madame Florence MORFIN (PU-PH)
 Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
 Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
 Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
 Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
 Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
 Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**
 Madame Pascale COHEN (PR)
 Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
 Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
 Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
 Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
 Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
 Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
 Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

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

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Remerciements

A mon Président de thèse, le Professeur Philippe LAWTON,

Je vous adresse tous mes remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être Président de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour le temps consacré à mon travail et de l'enseignement que vous m'avez apporté.

A ma Directrice de thèse, le Docteur Sara CADE,

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir guidé tout au long de ce parcours. Ta disponibilité, tes conseils avisés et ta rigueur m'ont beaucoup aidé pour l'élaboration de cette thèse.

Au Docteur Lucile THEMANS-LOILLIER,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour tes encouragements pour cette thèse et ton implication.

A toute l'équipe Assurance Qualité d'Erytech Pharma,

Au Docteur Jérôme BAILLY, pour ton aide concernant la réalisation de cette thèse.

Au Docteur Inès ESSID, pour nos discussions et ton aide précieuse concernant les outils qualité et la conformité réglementaire.

A Sandra BOURGARIT et Lise VIGOUROUX, pour votre accueil chaleureux.

Merci à vous pour le temps que vous m'avez accordé. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

A toutes les personnes qui m'ont épaulé à Erytech Pharma.

A mes amis,

A mes camarades de pharmacie, Pau, Alex, Célia L, Lucie et Célia A, ces années auraient été bien fades sans votre présence.

A la communauté de l'anneau, pour tous nos moments. Je vous remercie pour votre écoute, votre soutien et vos encouragements.

Au groupe Apéro, merci pour ces soirées endiablées et ces souvenirs mémorables.

A tous ceux que je ne cite pas, mais qui comptent pour moi.

A Renan,

Je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi.

A ma famille,

Merci pour votre soutien infaillible depuis toujours.

A toutes les personnes ayant relu une partie ou l'entièreté de cette thèse, merci pour votre temps et pour les suggestions que vous m'avez proposées.

« Avec un talent ordinaire et une persévérance extraordinaire, on peut tout obtenir. »

Thomas Foxwell Buxton

Table des matières

<i>Remerciements</i>	7
<i>Liste des abréviations</i>	13
<i>Liste des figures</i>	14
<i>Liste des tableaux</i>	16
<i>Introduction générale</i>	18
1. Partie bibliographique	20
1.1. Intérêt du contrôle de la contamination dans le cas d'Erytech Pharma	20
1.1.1. Processus de production d'Erytech Pharma (2)	20
1.1.2. Caractéristiques du produit injectable.....	21
1.2. Qu'est-ce qu'une contamination ?	26
1.2.1. Nature des contaminations.....	26
1.2.2. Sources des contaminations.....	29
1.2.3. Détection et traitement des données environnementales	30
1.3. Annexe 1 des BPF	34
1.3.1. Introduction de l'annexe 1 des BPF.....	34
1.3.2. Travail préliminaire sur les différences entre les versions de l'annexe 1 des BPF	35
1.4. Contexte global de la création de la stratégie de contrôle de la contamination .	42
2. Gap analysis du draft de l'annexe 1 des BPF	44
2.1. Introduction de la gap analysis du draft de l'annexe 1 des BPF	44
2.2. Méthode générale de la gap analysis	45
2.3. Résultat : structure du tableau d'analyse des écarts entre le draft de l'annexe 1 des BPF et la situation de l'industrie pharmaceutique de produits injectables	46
2.4. Conclusion sur la gap analysis du draft de l'annexe 1 des BPF	52
3. Analyse de risque des sources de contaminations en ZAC	54
3.1. Introduction de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC	54
3.2. Méthodologie générale d'une analyse de risque	55
3.2.1. Définition de l'analyse de risque	55

3.2.2.	Utilisation du système <i>QRM</i>	56
3.2.3.	Construction de l'analyse de risque.....	58
3.3.	Résultats : structure de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC à Erytech Pharma	60
3.3.1.	Structure de l'analyse de risque.....	60
3.3.2.	Appréciation du risque.....	61
3.3.3.	Cotation de l'analyse de risque.....	62
3.3.4.	Maîtrise du risque	66
3.3.5.	Détectabilité du risque	66
3.3.6.	Amélioration continue de l'analyse de risque des sources de contaminations.....	67
3.3.7.	Résultats après mise en pratique de l'analyse de risque des sources de contaminations chez Erytech Pharma.....	69
3.4.	Conclusion sur l'analyse de risque des sources de contaminations.....	70
4.	Mise en place d'un document de stratégie de contrôle de la contamination	72
4.1.	Introduction générale de la CCS.....	72
4.2.	Méthode générale de construction de la structure d'une CCS selon le <i>draft</i> de l'annexe 1 des BPF	73
4.3.	Résultats : structure du document de stratégie de contrôle de la contamination chez Erytech Pharma.....	75
4.3.1.	Forme générale du document.....	75
4.3.2.	Milieu	79
4.3.3.	Matériel	84
4.3.4.	Main d'œuvre	86
4.3.5.	Matières premières	89
4.3.6.	Méthode.....	92
4.3.7.	Suivi de la performance de la CCS.....	94
4.4.	Conclusion sur la CCS	98
5.	Discussion générale.....	100
5.1.	L'analyse des écarts entre le <i>draft</i> de l'annexe 1 des BPF et la situation de l'entreprise.....	100
5.1.1.	Efficiency de l'analyse des écarts	100
5.1.2.	Éléments restant à traiter à la suite de l'outil d'analyse des écarts.....	100
5.1.3.	Axe d'amélioration de l'utilisation de l'outil d'analyse des écarts.....	101

5.1.4.	Devenir de l'analyse des écarts.....	103
5.2.	L'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC	104
5.2.1.	Efficienc e de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC	104
5.2.2.	Analyse de la conformité du système de gestion des risques envers le <i>draft</i> de l'annexe 1 des BPF	104
5.2.3.	Axe d'amélioration du système de gestion du risque	108
5.2.4.	Devenir du système de gestion des risques.....	108
5.3.	Le document de la CCS	109
5.3.1.	Efficienc e du document de la CCS	109
5.3.2.	Analyse de la conformité du document de la CCS envers le <i>draft</i> de l'annexe 1 des BPF110	
5.3.3.	Améliorations possibles pour la construction de la CCS.....	111
5.3.4.	Devenir de la CCS d'Erytech Pharma.....	112
5.4.	Conseils d'adaptation des outils à une autre entreprise.....	113
6.	Conclusions générales	114
	Bibliographie	117

Liste des abréviations

AC	<i>Corrective Action</i> – Action corrective
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP	<i>Preventive Action</i> – Action préventive
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	<i>Corrective Action, Preventive Action</i> – Action correctives et préventives
CC	<i>Change Control</i> – Contrôle du changement
CCS	<i>Contamination Control Strategy</i> – Stratégie de contrôle de la contamination
CGR	Concentré de Globules Rouges
CTA	Centrale de Traitement de l’Air
EFS	Établissement Français du Sang
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Agence Européenne des médicaments
EPI	Équipement de Protection Individuel
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i> – Mode de défaillance et analyse des effets
GED	Gestion Électronique Documentaire
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i> – Bonnes Pratiques de Fabrication
HACCP	<i>Hazard Analysis Critical Control Point</i> – Etude des Risques et la Maîtrise des Points Critiques
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i> - Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
IWG	<i>Inspectors Working Group</i> - Groupe de travail des inspecteurs de l’EMA
MFT	<i>Media Fill Test</i> – Procédé de simulation aseptique
NA	Non Applicable
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> - Convention d'Inspection Pharmaceutique et Programme de Coopération en matière d'Inspection Pharmaceutique

PQS	<i>Pharmaceutical Quality System</i> – Système Qualité Pharmaceutique
PSM	Poste de Sécurité Microbiologique
QRM	<i>Quality Risk Management</i> – Gestion du risqué qualité
SUS	<i>Single Use System</i> – Système à usage unique
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i> – Forces, Faiblesses, Opportunités, Menaces
UFC	Unité Formant Colonie
ZAC	Zone d'Atmosphère Contrôlée

Liste des figures

<i>Figure 1 : Encapsulation d'une substance active dans un globule rouge en utilisant un stress hypotonique/hypertonique (4)</i>	<i>21</i>
<i>Figure 2 : Schématisation des différentes parties d'une ZAC, d'après « Conception, Qualification et mise en route d'une Zone à atmosphère contrôlée» (8)</i>	<i>25</i>
<i>Figure 3 : Limite particulière pour la qualification de la ZAC, d'après l'annexe 1 des BPF en vigueur (1)</i>	<i>31</i>
<i>Figure 4 : Recommandation des limites microbiologiques en fonction des zones de production, d'après l'annexe 1 des BPF en vigueur (1)</i>	<i>34</i>
<i>Figure 5 : Illustration du diagramme de Gantt</i>	<i>50</i>
<i>Figure 6 : La combinaison de création d'un risque</i>	<i>56</i>
<i>Figure 7 : Processus de gestion des risques, selon l'ICH Q9 (27)</i>	<i>58</i>
<i>Figure 8 : Détail de la cotation d'un risque utilisée pour l'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières</i>	<i>65</i>
<i>Figure 9 : Sommaire de la CCS d'Erytech Pharma</i>	<i>77</i>
<i>Figure 10 : Schéma des deltas de pression de la ZAC</i>	<i>81</i>
<i>Figure 11 : Taux de dépassement des seuils d'alerte en classe B par point de prélèvement par mois</i>	<i>97</i>
<i>Figure 12 : Taux de dépassement des seuils d'action en classe B par point de prélèvement par mois</i>	<i>97</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Tableau des prélèvements microbiologiques selon l'annexe 1 des BPF (1)</i>	33
<i>Tableau 2 : Comparatif des sommaires des versions actuelles et en draft de l'annexe 1 des BPF (9)</i>	36
<i>Tableau 3 : Exemples de thèmes sujets à des précisions et nouveautés dans le draft de l'annexe 1 des BPF par rapport à la version actuelle de l'annexe 1 des BPF (9)</i>	40
<i>Tableau 4 : Illustration de la partie énonçant l'exigence dans le tableau d'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers la situation de l'industrie des médicaments injectables</i>	47
<i>Tableau 5 : Illustration de la partie de justification de la conformité de l'exigence dans le tableau de l'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers l'industrie de médicaments injectables</i>	48
<i>Tableau 6 : Illustration de la partie vérification de la conformité à l'exigence du tableau d'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers l'industrie de médicaments injectables</i>	48
<i>Tableau 7 : Exemple d'exigence réglementaires sur la création de la stratégie de contrôle de la contamination issue de l'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF par rapport à Erytech Pharma</i>	52
<i>Tableau 8 : Appréciation du risque de l'analyse de risque des sources de contamination</i>	62
<i>Tableau 9 : Évaluation de la cotation du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations</i>	64
<i>Tableau 10 : Maîtrise et traitement du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations</i>	66

<i>Tableau 11 : Défectabilité du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 12 : Exemple de risque concernant la contamination des matières dans l'analyse de risque des sources de contaminations d'Erytech Pharma.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 13 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive du milieu</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 14 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive matériel</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 15 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive de la main d'œuvre</i>	<i>88</i>
<i>Tableau 16 : Moyens de détection et maîtrise d'une dérive des matières premières.....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 17 : Moyens de détection et de maîtrise d'une dérive de la méthode.....</i>	<i>94</i>

Introduction générale

Les contaminations en industrie pharmaceutique sont un risque important à maîtriser depuis l'aube de l'industrialisation de la production des médicaments. Il suffit d'observer les listes récentes de rappels de lots de médicaments, de publications réglementaires ou même parfois de décès causés par la contamination de produits stériles pour comprendre que ce risque est encore bien réel et présent.

Les contaminations provoquent le rejet des médicaments contaminés, car elles présentent un risque certain pour le patient. Le rejet des médicaments contaminés est une perte de temps pour l'entreprise qui produit le médicament, une hausse des coûts et surtout une absence de traitement pour le patient. C'est une situation critique, qu'il convient d'éviter.

La maîtrise de l'apparition des contaminations et leur suppression sont une mission incontournable des industries produisant des médicaments, spécialement dans le cas des médicaments injectables. Le médicament injectable doit respecter certains critères, notamment la stérilité (absence de micro-organismes viables (1)), l'apyrogénicité (absence d'endotoxines) et l'absence de particules. Il est important de garantir le contrôle des contaminations des médicaments injectables, afin de prévenir le risque d'infection chez le patient si le produit est non-stérile. Dans ce contexte de protection du patient, du produit et de son environnement, il est nécessaire d'avoir un contrôle des contaminations et une stratégie pour harmoniser et standardiser ce suivi.

Les médicaments sont soumis à des règles strictes de production, de transport, et de suivi du médicament pour garantir la sécurité de l'administration au patient. L'entièreté de la vie du médicament est réglementée par les autorités de santé. Ce sont les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui garantissent le respect des règles d'hygiène, de qualité et de sécurité de tous les médicaments humains afin d'assurer un haut niveau de sûreté pour le patient. Naturellement, les médicaments injectables sont soumis à une section spécifique des BPF, due à la dangerosité de leur utilisation. Cette section est contenue dans l'annexe 1 des BPF qui régit la fabrication des médicaments stériles.

En prenant compte de l'histoire, de l'évolution et de la volonté grandissante de sécurité du médicament par la société, chaque année la tolérance à la contamination en industrie pharmaceutique diminue. En ce sens, il est indispensable de mettre en place des technologies, des outils et des procédures permettant de produire de façon reproductible

des médicaments de qualité. Ainsi, **pourquoi** et **comment** mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie pharmaceutique produisant des médicaments injectables ?

Ce travail de thèse propose un mode d'emploi utile aux entreprises de production de médicaments injectables répondants à comment mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination et les types de résultats qu'il est possible d'obtenir. Pour cela, nous prendrons comme support l'exemple de la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination dans une société de production de médicaments injectables : la société Erytech Pharma.

Premièrement, une partie bibliographique permettra de comprendre **pourquoi** mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination. Elle présentera les spécificités du produit injectable et de l'entreprise prise en exemple, ce qu'est une contamination, l'intérêt de son contrôle, en quoi l'annexe 1 des BPF est importante pour les médicaments injectables et le contexte de la rationalisation de la stratégie de contrôle de la contamination réalisé dans l'entreprise Erytech Pharma. Les parties suivantes développent la méthodologie et les résultats des outils permettant de comprendre **comment** mettre en place une stratégie de maîtrise des contaminations. Elles définiront, premièrement, comment construire une *gap analysis* ou analyse des écarts : sa méthode, son résultat et une conclusion de cette partie seront proposés. Elles porteront ensuite sur la production d'une **analyse de risque** des sources de contaminations en entreprise : sa méthode, ses résultats puis une conclusion de la partie. Elles présenteront enfin, la **mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination** dans une entreprise en fonction des données de la *gap analysis* et l'analyse de risque des sources de contaminations de l'entreprise et sous le même format. Une analyse des résultats collectés permettra de proposer une discussion générale sur le travail réalisé, et de conclure.

1. Partie bibliographie

1.1. Intérêt du contrôle de la contamination dans le cas d'Erytech Pharma

1.1.1. Processus de production d'Erytech Pharma (2)

Afin de comprendre pourquoi il y a un intérêt à la création d'une stratégie de contrôle de la contamination, il est important de définir les caractéristiques du produit et les spécificités du processus de production de l'entreprise nous servant de support.

La société Erytech Pharma, créée en 2004 à Lyon, est une entreprise biopharmaceutique développant des thérapies innovantes basées sur l'encapsulation de molécules thérapeutiques dans des globules rouges. Son objectif est de lutter contre des maladies orphelines et certains cancers (2).

La société s'appuie sur sa technologie innovante de l'ERYCAPS®. Ainsi, les candidats médicaments, en étude clinique, se diversifient et ciblent des marchés avec d'importants besoins médicaux non satisfaits. Eryaspase, le produit phare de la société, est constitué de L-asparaginase (substance d'intérêt) encapsulée dans des érythrocytes provenant d'une poche de CGR (Concentré de Globules Rouges). Cette poche est issue d'un don de sang total, préparé et distribué par l'EFS (Établissement Français du Sang) pour les patients européens. Cette technique répond à toutes les prérogatives d'un traitement de médecine personnalisée : **un lot de production pour un patient**, en prenant en compte le respect des contraintes de transfusion sanguine et de compatibilité des groupes sanguins du donneur et du receveur. L'enzyme métabolise l'asparagine et la glutamine des cellules cancéreuses. Les cellules cancéreuses utilisent ces acides aminés pour leur synthèse peptidique, l'enzyme les empêche donc de proliférer (3).

L'encapsulation des protéines thérapeutiques est permise grâce aux chocs osmotiques infligés sur les globules rouges (visible sur la *figure 1*) (4). Une solution hypotonique permet de dilater les pores de la membrane de l'érythrocyte, ce qui permet au composé d'intérêt, c'est-à-dire l'asparaginase ou autres composés, d'entrer dans les cellules puis d'y être piégé grâce à la solution hypertonique qui va permettre aux pores de l'hématie de se fermer à nouveau par effet osmotique.

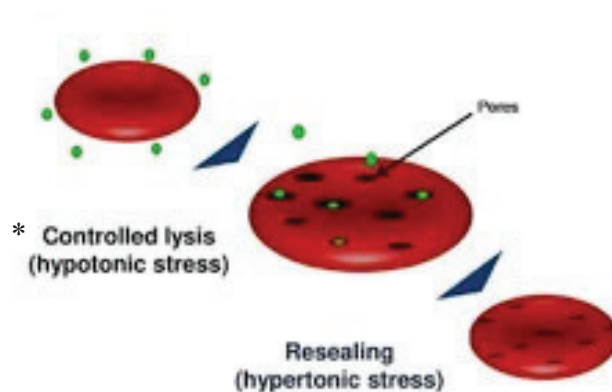


Figure 1 : Encapsulation d'une substance active dans un globule rouge en utilisant un stress hypotonique/hypertonique (4)

*Controlled lysis (hypotonic stress) = Lyse contrôlée (stress hypotonique)

Resealing (hypertonic stress) = Rescellement (stress hypertonique)

Comme évoqué en introduction, l'entreprise qui produit un médicament injectable est soumise au respect des BPF comme toutes les entreprises produisant des médicaments, mais surtout à l'annexe 1 des BPF. L'introduction des BPF mentionne que les bonnes pratiques de fabrication agissent comme un référentiel pour tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicament à usage humain et toutes les industries qui sont en essais pour obtenir cette autorisation (1). Erytech Pharma est une société pharmaceutique au stade d'essai clinique avec pour but d'obtenir une autorisation de mise sur le marché.

1.1.2. Caractéristiques du produit injectable

La poche de médicament qui est fabriquée possède des spécificités : c'est un médicament **injectable** administré à des patients atteints de pathologies graves, par voie intraveineuse, et produit à partir d'une matière première biologique humaine, le CGR.

Pour être injectable, un médicament doit respecter plusieurs critères. Un médicament injecté par voie veineuse se doit d'être **apyrogène, stérile, isotonique, limpide** (ici, le sang doit être homogène et ne présenter aucun amas d'hématies) et avec **un pH proche de la neutralité** (5). Selon la ligne directrice 1 des BPF en vigueur (qui

deviendra l'annexe 1 des BPF après transposition de l'annexe 1 des *GMP* européennes dans les BPF françaises) : « La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les **risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène**. » (1). Le médicament doit donc également être **aparticulaire**, c'est-à-dire être exempt de particule non viable. L'eryaspase libérée par l'entreprise doit donc respecter ces 5 critères garantissant le bon déroulement de l'injection.

Le médicament produit est injectable et doit donc avoir plusieurs propriétés, dont la stérilité. Or, pour fabriquer un produit stérile, plusieurs possibilités existent.

La stérilisation en amont et/ou en aval de la production des médicaments stériles est largement détaillée dans l'annexe 1 des BPF. Il existe plusieurs méthodes d'élimination des micro-organismes par la stérilisation. La méthode de stérilisation doit être choisie en fonction du produit afin de ne pas le dénaturer. Une différenciation de ces méthodes, selon leur mécanisme de destruction des germes, peut-être proposée : (6)

- la stérilisation par la chaleur sèche : destruction protéique par apport d'énergie ;
- la stérilisation par la chaleur humide : destruction par hydrolyse et dénaturation protéique ;
- la stérilisation par les rayonnements : destruction par oxydation ;
- la stérilisation par l'acide peracétique : destruction par oxydation ;
- la stérilisation par le gaz plasma : destruction par oxydation ;
- la stérilisation par les gaz : destruction par l'alkylation ;
- la stérilisation par filtration : élimination physique des micro-organismes ;

Enfin, le **traitement aseptique** est utilisé quand il n'est pas possible de stériliser un produit grâce aux méthodes définies précédemment, mais qu'il est nécessaire qu'il soit stérile, la production ne doit apporter aucune contamination biologique ou particulaire.

La poche de CGR ne peut pas supporter une stérilisation. En effet, les globules rouges sont un produit biologique humain. La stérilisation chimique, par chaleur, gaz ou rayons, les tuerait.

De plus, concernant une potentielle filtration stérilisante, il est mentionné dans l'annexe 1 des BPF actuelles : « Toutes les solutions et notamment les préparations injectables de grands volumes doivent être filtrées sur un filtre antimicrobien » (1). La

filtration stérilisante est réalisée grâce à un filtre possédant un tamis de l'ordre du microscopique pour retenir les impuretés. Si une telle méthode était appliquée au CGR, le filtre retiendrait l'ensemble des globules rouges, ce qui n'est pas envisageable.

Les globules rouges sont le vecteur de la substance d'intérêt, ainsi, il est impossible de prendre le risque d'altérer leurs caractéristiques. Il est donc impossible de stériliser ni le produit de départ (poche de CGR), ni le produit fini (eryaspase). La poche de produit fini doit être fabriquée de façon aseptique, car le produit n'est pas stérilisable en raison de ses caractéristiques biologiques. Pour fabriquer un médicament injectable et ne pas ajouter de contamination au CGR de départ non stérilisable, les matières premières, solutions et articles de conditionnement utilisés pour la production d'Erytech Pharma doivent être stériles.

Afin de respecter le critère de stérilité d'un médicament injectable, la production du médicament doit donc être aseptique. Le traitement ou la fabrication aseptique d'une production correspond à : « la manipulation de produits, de récipients et/ou de dispositifs stériles dans un environnement contrôlé et dans lequel l'alimentation en air, les matériaux, l'équipement et le personnel sont définis afin de maintenir la stérilité » d'après le glossaire de la norme NF ISO 13408-1:2008, portant sur le traitement aseptique des produits de santé (7). Le principe du traitement aseptique revient à produire le médicament dans une zone avec une atmosphère contrôlée, en veillant à n'apporter aucun contaminant dans le produit.

D'après le glossaire des BPF en vigueur, une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) est une salle dont la pression, la qualité de l'air, l'hygrométrie, le niveau de propreté et d'autres facteurs, propres aux caractéristiques sensibles du produit fabriqué, sont suivis et contrôlés. Cette zone permet de protéger, au maximum, le produit des contaminations extérieures grâce à des conditions aseptiques (1). Elle permet de protéger l'opérateur du produit en cas de fabrication de médicament cytotoxique ou utilisant des produits biologiques dangereux pour l'humain (Non Applicable (NA) à Erytech Pharma). Selon le chapitre 4 des BPF actuelles, la protection du produit passe par un système de contrôle de la qualité et du flux d'air, d'habillement et de respect des règles d'asepsies par le personnel (1). Les différentes classes d'environnement sont définies dans la ligne directrice 1, pour

la fabrication des médicaments stériles. Il y en a 4 : A, B, C et D selon les risques de contamination encourus par le produit (visible sur la *figure 2*).

Les étapes les plus à risques pour le produit doivent être effectuées dans les zones les plus exigeantes en termes de suivi, de propreté et d'asepsie. Les zones les plus à risques (classe A et B) sont entourées de zones moins critiques (classe C et D), également contrôlées, qui permettent la protection du produit (1). La *figure 2* en est une schématisation.

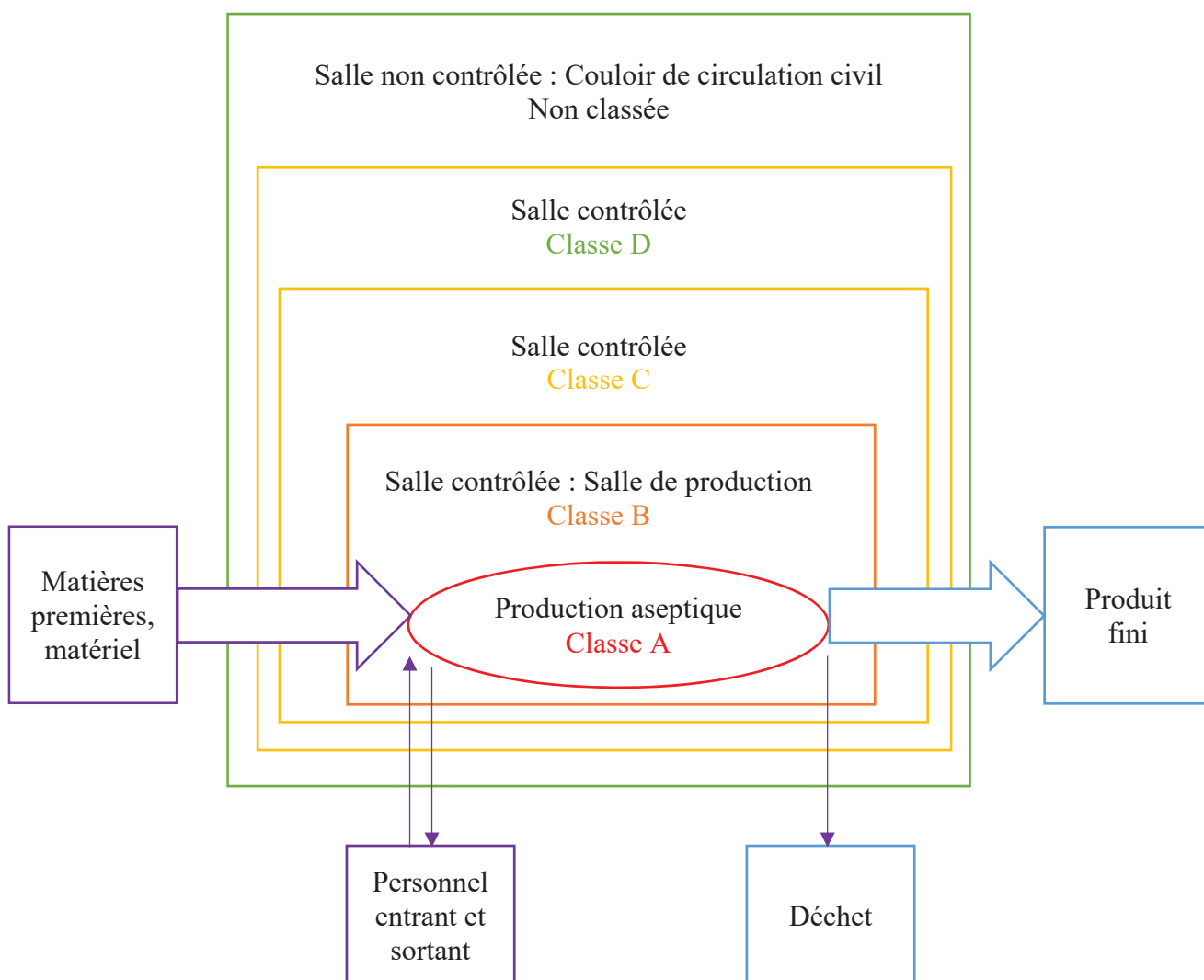


Figure 2 : Schématisation des différentes parties d'une ZAC, d'après « Conception, Qualification et mise en route d'une Zone à atmosphère contrôlée » (8)

La surveillance des risques de contamination en production est donc primordiale pour assurer la sécurité biologique du produit. Comme vu précédemment, la particularité du médicament d'Erytech Pharma est l'incapacité de stérilisation en amont, pendant et après la production due à la contrainte de l'utilisation du CGR. Le respect strict des règles de production aseptique est nécessaire à la maîtrise de la contamination. Pour garantir le respect de toutes les propriétés caractérisant les médicaments injectables, la contamination d'organismes viables et leurs endotoxines, ainsi que la contamination

particulaires sont surveillées tout au long de la vie du médicament. Les natures des contaminations sont expliquées dans la partie suivante (partie 1.2). Pour ce qui est de la limpidité, elle est contrôlée en fin de production et avant l'injection du patient (5). Enfin, les paramètres d'isotonie et de pH sont respectés, car :

- le sang utilisé est isotonique et de pH neutre ;
- les solutions utilisées permettent de rétablir l'isotonie de la préparation après le second choc osmotique ;
- une solution de conservation est ajoutée pour obtenir un pH proche de la neutralité, contenant de l'acide citrique et du phosphate dibasique de sodium.

La solution de conservation sert de solution tampon.

Pour finir, le processus de production est principalement en circuit fermé, mais il existe plusieurs connexions aseptiques, considérées comme des phases ouvertes. Ces phases ouvertes sont considérées comme des points critiques du processus. Elles sont de potentielles brèches pour l'apparition de contamination dans le produit. La gestion des étapes de connexions aseptiques réalisées en ZAC est essentielle au maintien de l'asepsie. Ces connexions sont réalisées en classe A sous Poste de Sécurité Microbiologique (PSM).

A ces contraintes, s'ajoute la péremption courte du produit (5 jours), ce qui ne permet pas le rendu de résultat d'un test de stérilité (14 jours avant le rendu des résultats) avant la libération pharmaceutique de la poche de produit fini. Cette caractéristique oblige l'entreprise à connaître et à maîtriser son processus de production, de nettoyage, de désinfection et la justification du contrôle des risques de contamination identifiés afin de garantir une confiance totale dans le produit. Pour cela, il est nécessaire de comprendre à quoi correspond une contamination.

1.2. Qu'est-ce qu'une contamination ?

1.2.1. Nature des contaminations

Une contamination correspond à la présence d'une particule biologique ou inerte sur un matériel, un lieu de travail, un produit, et tout autre milieu permettant le développement ou la collecte de ces particules. L'action de contamination est définie comme : « L'introduction non souhaitée d'impuretés de nature microbiologique (quantité

et type de micro-organismes, pyrogènes), ou de matières particulaires étrangères, dans ou sur une matière première, un intermédiaire, une substance active ou un produit médicamenteux lors de la production, de l'échantillonnage, du conditionnement ou du reconditionnement, le stockage ou le transport pouvant avoir un impact négatif sur la qualité du produit » d'après le glossaire de la partie II des BPF. Les BPF utilisées en France sont la transposition dans le droit français des *Good Manufacturing Practices (GMP)* européennes (9). Ces contaminations peuvent avoir plusieurs natures :

- biologiques ;
- particulières ;
- chimiques.

La contamination chimique, ou encore appelée contamination moléculaire, correspond à la présence de résidus de produits chimiques issus de la production ou externes à celle-ci. Les sources de contamination chimiques ne concernent que de la vapeur d'eau ou de la pulvérisation de produit désinfectant en ZAC. A cet égard, ces contaminations ne constituent pas un risque pour l'environnement de production. *La contamination chimique ne sera donc pas détaillée dans ce travail.* En effet, le processus de production d'Erytech n'utilise que des systèmes à usage unique ou *Single Use System (SUS)* fermés. Dans ce cadre, il n'y a donc pas de risques que des molécules chimiques de l'environnement de production soient retrouvées dans le produit fini.

Les sources de contaminations analysées dans cette thèse concernent seulement les sources de contamination environnementales retrouvées lors des activités liées à la production du médicament, et de nettoyage des locaux. Ce travail ne concerne donc que les contaminations biologiques et particulières retrouvées en ZAC.

Il existe une quatrième nature de contamination qui n'est pas classée de la même façon : la contamination croisée. Elle est définie par le glossaire de la partie II des BPF actuelles, par la contamination d'un produit ou d'une matière de fabrication par un autre qu'ils soient produits ensemble ou simultanément. Cette contamination peut provenir d'un autre produit fini, d'une matière première, ou encore d'un produit de conditionnement primaire, secondaire ou de la documentation de traçabilité de la production (1). *La contamination croisée ne sera pas détaillée dans ce travail, car ce*

n'est pas une contamination environnementale retrouvée en ZAC et dangereuse pour l'environnement de production.

1.2.1.1. Contamination biologique

La contamination biologique, biocharge ou bio-contamination correspond à une présence de bactéries, virus, moisissures, levures, spores, parasites dans un milieu d'intérêt. Nous pouvons citer la contamination par des particules viables d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air (10).

Le glossaire de la partie II des BPF indique que l'on parle de biocharge lorsque le niveau de charge microbienne dépasse le seuil fixé par les autorités de santé du médicament (1).

Les contaminants biologiques ont besoin de caractéristiques physico-chimiques spécifiques pour leur développement. La présence d'eau, de nutriments, une température et un pH adéquats, ainsi que la présence ou l'absence, selon les cas, de dioxygène sont nécessaires à leur croissance. Les micro-organismes ont la capacité de se développer rapidement sur une surface, ils utilisent les particules non viables et les aérosols présents dans l'air comme support pour leur motilité. Les particules non viables et les aérosols présentent un moyen pour les particules viables de se déplacer dans l'espace et de contaminer l'environnement grâce à leur capacité d'adaptation (11).

Les micro-organismes sont détectés par prélèvement et dépôt sur des milieux nutritifs.

Les micro-organismes sont, par essence, dangereux pour le patient, et peuvent de surcroît disséminer des endotoxines. Ces agents biologiques correspondent à un type spécifique de pyrogènes retrouvés dans la paroi cellulaire de certaines bactéries. Ce sont des lipopolysaccharides d'origine bactérienne, car libérés lors de la lyse (mort cellulaire) des bactéries. Les endotoxines, et plus généralement les pyrogènes, induisent une réaction inflammatoire traduite sous forme de fièvre chez le patient. Elles peuvent entraîner le décès du patient par choc septique, si elles sont retrouvées dans la circulation sanguine. Dans l'optique de protéger le patient, les industries pharmaceutiques surveillent l'absence de ces molécules tout au long de la production pharmaceutique (12).

1.2.1.2. Contamination particulaire

La contamination particulaire correspond à la présence de particules minuscules de matières inertes possédant une taille définie (13). Invisibles à l'œil nu, les particules sont comprises entre 1 nm et 100 µm. Ces particules en suspension dans l'air sont plus communément appelées « poussières ».

Les particules inertes proviennent principalement de (14) :

- l'usure des équipements et des machines utilisés dans les procédés de fabrication ;
- l'installation des locaux : air conditionné, peintures, revêtement, mobilier ;
- les fibres de matériel de packaging et de nettoyage ;
- les fibres organiques ;
- les cellules issues du renouvellement cellulaire de la peau ;
- les débris cosmétiques et autres.

Les contaminations particulaires peuvent altérer la structure du produit ou encore provoquer des réactions inflammatoires chez le patient. De plus, elles transportent des micro-organismes viables qui peuvent se développer dans le produit. Le comptage des particules en suspension dans l'air est réalisé grâce à un compteur de particules. Cet appareil permet de détecter une taille de particules donnée par unité de volume dans l'environnement de production. Il est important de chercher l'origine des contaminations, car par exemple, les particules de produits nettoyants, qui sont des aérosols de produits chimiques et non des particules inertes, peuvent également provoquer des détections de particules par les compteurs de particules (faux positif). Connaître la **source** des contaminations grâce à une stratégie d'investigation efficace dans le cas d'une contamination (détectée par un résultat non conforme d'un contrôle), permet de mettre en place des actions adéquates à la nature de la contamination.

1.2.2. Sources des contaminations

Les sources des différents types de contamination sont multiples :

- les sources de contamination propres à l'environnement de production : les locaux et leur conception, le traitement de l'air en zone de production ;

- le **personnel** qui est la plus grande source de contamination microbiologique et particulaire entrant en zone de production (cellules de peau, cheveux, débris cosmétiques, fibres de vêtements) ;
- les matières premières utilisées pour la production ;
- le matériel pouvant se dégrader progressivement pendant son utilisation ;
- le processus de production est lui aussi en cause : les frictions, les mouvements et vibrations des équipements, et les lubrifiants utilisés produisent des contaminations.

Nous pouvons résumer ces contaminations en cinq grands axes, les « 5 M » (Milieu, Matériel, Main d'œuvre, Matières premières, Méthode), sur lesquels nous focaliserons notre attention tout au long de ce travail :

- le milieu : la zone de production, le stock, les vestiaires et autres locaux ;
- le matériel ;
- la main d'œuvre entrant en ZAC (personnel de production, maintenance, contrôle qualité, assurance qualité, assurance de stérilité, personnel de nettoyage, prestataires externes) ;
- les matières premières ;
- la méthode : la gestion des températures, de l'hygrométrie, des pressions, de la CTA (Centrale de Traitement de l'air), la gestion du processus de production, la gestion des flux.

Un contrôle de la contamination est nécessaire pour l'éradication et la réduction de son apparition future. Ce contrôle garantit la sécurité de leur produit aux entreprises fabriquant des médicaments produits de façon aseptique. Pour mettre en place ce contrôle, il est nécessaire de connaître les exigences réglementaires qui lui incombent.

1.2.3. Détection et traitement des données environnementales

1.2.3.1. *Données environnementales des contaminations particulières*

Le suivi particulaire est réalisé grâce à des compteurs à particules. La détection des particules est instantanée. Selon le *draft* de l'annexe 1 des BPF, les compteurs à

particules doivent être paramétrés pour détecter des particules de $0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ et $5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ (1).

Lorsque le niveau de particules atteint le seuil d'alerte (définis par les entreprises), les alertes se déclenchent. Si le nombre de particules continue d'accroître et que le seuil d'alarme est atteint, une alarme visuelle et sonore retentit. Ces seuils d'alarmes sont paramétrés selon les seuils de qualification indiqués par le *draft* de l'annexe 1 des BPF (*figure 3*) et par la collecte des données environnementales. Les alarmes peuvent être paramétrées pour être déclenchées avec un seuil inférieur au seuil proposé pour les qualifications par les BPF, lorsque le risque de contamination du produit est important. Les valeurs de seuils limites de ces contrôles de suivi environnemental doivent être adaptées selon les données historiques engendrées par le suivi environnemental des industries pharmaceutiques.

Lors du déclenchement d'une alarme, l'ouverture d'un processus de défaillance est inévitable afin de tracer et de traiter la défaillance. Les alarmes doivent être étudiées pour comprendre quelle est la cause de cette augmentation de particules en suspension dans l'air.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 μm (d)</i>	<i>5 μm</i>	<i>0.5 μm (d)</i>	<i>5 μm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Figure 3 : Limite particulière pour la qualification de la ZAC, d'après l'annexe 1 des BPF en vigueur (1)



1.2.3.2. *Données environnementales des contaminations biologiques*

Concernant le suivi microbiologique environnemental, des prélèvements microbiologiques sont réalisés périodiquement et à chaque production. Les prélèvements microbiologiques contrôlent plusieurs aspects de l'environnement de production. Les surfaces de travail sont contrôlées à l'aide de géloses contact de 55 mm de diamètre (voir *tableau 1*). Elles sont appliquées sur les zones critiques de travail, afin d'avoir une représentation la plus proche de l'état de contamination des paillasse et surfaces de travail.

Les particules viables en suspension dans l'air (transportées par des particules inertes) sont détectées avec des échantillons d'air grâce à la sédimentation et à l'impaction sur des boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre (voir *tableau 1*). La sédimentation consiste à ouvrir une boîte de Pétri et à observer le dépôt de particules dans celle-ci. L'impaction suit un principe similaire, mais le dépôt de particules est forcé par une aspiration. La boîte de gélose est placée dans un équipement qui permet l'aspiration de l'air ambiant et la collecte des germes environnants sur la gélose. Il est précisé que les géloses ne doivent pas être ouvertes pendant plus de 4 heures pour éviter que le milieu nutritif ne sèche à cause des flux d'air. Les gants des opérateurs sont eux aussi prélevés. Les mains gantées doivent être appliquées sur les boîtes de Pétri. L'ensemble des prélèvements sont incubés et dénombrés.

Le suivi de la qualité du produit concerne les tests de stérilité. Celui-ci doit prouver que le produit est exempt de micro-organismes. Il suit le même principe : un prélèvement puis une incubation dans un milieu nutritif, un dénombrement et une identification. Dans le cas de produits injectables, le test de stérilité doit être négatif assurant la sécurité de l'administration au patient.

Tableau 1 : Tableau des prélèvements microbiologiques selon l'annexe 1 des BPF (1)

Outil de prélèvement	Nature du prélèvement
 <p>Boîtes de Pétri 90 mm de diamètre (15)</p>	<p>Impaction Sédimentation Prélèvement des gants des opérateurs</p>
 <p>Géloses de 55 mm de diamètre (15)</p>	<p>Surfaces lisses, planes ou convexes</p>

Après quelques jours d'incubation, un dénombrement des Unités Formant Colonies (UFC) présentes sur la gélose est réalisé. Sur le même principe que la détection des contaminations particulières, si le **seuil d'alerte** de contamination microbienne établi par l'entreprise est dépassé, une identification est lancée. Cette identification après dépassement d'un seuil d'alerte permet de collecter des informations sur la nature des germes présents en ZAC. Si le nombre d'UFC détectées dépasse le **seuil d'alarme**, un processus de défaillance sera initié. Des recommandations de seuils d'alarmes pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production sont détaillées dans l'annexe 1 des BPF (visible en *figure 4*). Les résultats de dépassements de seuils d'alarmes sont tracés et traités individuellement dans un processus de défaillance dédié.

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diam.: 90 mm), ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes :

(a) Il s'agit de valeurs moyennes.

(b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures.

Figure 4 : Recommandation des limites microbiologiques en fonction des zones de production, d'après l'annexe 1 des BPF en vigueur (1)

Les rapports de résultats de dénombrement et d'identification des germes permettent une étude de l'état général de la ZAC. Les tendances microbiennes (germes, points régulièrement contaminés) des locaux, émises pour cette étude, doivent être analysées selon la stratégie de contrôle de la contamination établie par l'industrie pharmaceutique (16).

1.3. Annexe 1 des BPF

1.3.1. Introduction de l'annexe 1 des BPF

L'annexe 1 des BPF est la référence en termes de fabrication de médicaments stériles. Ce document référent explique pourquoi il est nécessaire de contrôler les potentielles contaminations d'un médicament stérile. L'annexe 1 est rédigée par le *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)*, l'*European Medicines Agency (EMA)* et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Sa première publication date de 1971 et avait déjà pour but de garantir la stérilité des médicaments mis sur le marché pour les patients (17). La version actuelle date de 2008 et est en vigueur depuis mars 2009 (18). Le document n'avait cependant jamais été revu dans sa globalité. En 2012, les autorités allemandes ont appelé à une

révision complète au groupe de travail *Inspectors Working Group (IWG)* de l'*EMA*. En 2015, l'*EMA* et la *PIC/S* ont publié « *Concept paper on the revision of Annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products* », c'est-à-dire, le « Document de réflexion sur la révision de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication - fabrication de médicaments stériles », introduisant les motivations de la révision de l'Annexe 1 des *GMP* ainsi que ses objectifs (19). La première version du *draft* de l'annexe 1 datait de 2017 (20). Après l'étude de plus de 6 200 commentaires, une deuxième phase de travail sur l'annexe 1 est lancée en février 2020 (9). Elle est toujours en cours de modification au moment de la rédaction de cette thèse.

Les *GMP* sont éditées au niveau européen. Ces directives régissent la zone européenne. Lorsque le *draft* de l'annexe 1 des *GMP* sera adopté officiellement par l'*EMA* au niveau européen, il sera transposé dans le droit français sous un délai défini pour apparaître dans les BPF.

En première étape de la mise en place du projet de stratégie de contrôle de la contamination, un travail préliminaire entre les différentes versions de cette annexe a été réalisé, afin de comprendre plus précisément quels sont les enjeux et les changements entre la version actuellement en vigueur (2008) et la nouvelle version en *draft* (2020).

1.3.2. Travail préliminaire sur les différences entre les versions de l'annexe 1 des BPF

La version actuelle de l'annexe 1 des BPF datant de 2008, ne contient pas les mêmes exigences que la version en *draft* de l'annexe 1 des BPF de 2020. Il est intéressant de connaître les différences entre les versions de l'annexe 1 car les notions qui ont évoluées entre les deux versions sont essentielles pour créer une stratégie pérenne. Connaître les changements apportés à l'annexe 1 permet de comprendre quelles sont les notions qui manquaient ou qui ont évoluées dans la version actuelle et de se préparer à leur application prochaine.

Le *draft* de l'annexe 1 des BPF présenté en 2020, ajoute de la clarté à la version actuelle du document. Le document originalement de 16 pages comporte 52 pages dans le *draft*. De nouveaux chapitres font leur apparition en 2020, le comparatif est visible dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Comparatif des sommaires des versions actuelles et en draft de l'annexe 1 des BPF (9)

Chapitres de la version actuelle de 2008 (4) (9 chapitres)	Chapitres de la version en <i>draft</i> de 2020 (9) (11 chapitres)
Généralités Personnel Locaux Matériel Désinfection Production Stérilisation Dernières étapes de fabrication Contrôle de la qualité	1. Champ d'application 2. Principe 3. Système de Qualité Pharmaceutique (<i>PQS</i>) 4. Locaux 5. Matériel 6. Utilités 7. Personnel 8. Production et technologies spécifiques 9. Surveillance des procédés et de l'environnement 10. Contrôle qualité 11. Glossaire

Grâce à la révision de 2020, de nouveaux chapitres apparaissent (champ d'application, utilités publiques, surveillance des procédés et de l'environnement). Six chapitres sont conservés de la version actuelle, mais subissent une modification (en bleu dans le *tableau 2*). Les chapitres en noir ne sont plus présents en tant que chapitres dans le *draft* de l'annexe 1 des BPF, mais les notions sont reprises dans d'autres chapitres. La désinfection, par exemple, est reprise dans le chapitre « Locaux ». Les principaux changements entre la version actuelle de l'annexe 1 des BPF (1) et sa révision en préparation sont (9) :

- l'introduction de nouvelles sections dans les chapitres ;
- l'introduction davantage de **principes de management du risque** ;
- la restructuration du document afin d'obtenir un déroulement plus logique à la lecture ;
- l'ajout de détails à un certain nombre de sections pour plus de clarté. (17)

1.3.2.1. Le système qualité pharmaceutique

Un premier aspect, qui retient rapidement l'attention, car c'est une notion présente dès le début de la lecture du *draft* de l'annexe 1 des BPF, est l'attention portée au **système qualité pharmaceutique** ou *Pharmaceutical Quality System (PQS)*. La principale raison de la demande de modification de cette annexe par l'*EMA* et le *PIC/S* est en lien avec la publication de l'*International Conference on Harmonisation (ICH) Q9* et *Q10*. Ces deux lignes directrices issues du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain sont des concepts d'aide à la gestion des risques. L'*ICH Q9* offre une approche systématique de la gestion des risques qualité, et l'*ICH Q10* décrit un système de qualité afin d'établir et de maintenir un état de contrôle, la réalisation de la qualité du produit et de faciliter l'amélioration continue sur l'ensemble de son cycle de vie (19).

Le *PQS* doit répondre aux exigences spécifiques de la fabrication de produits stériles et garantir que toutes les activités sont efficacement contrôlées afin que tous les produits finaux soient exempts de contamination microbienne, particulière ou endotoxinique. Si un produit est écarté pour cause de contamination, le *PQS* prévoit que le produit fera l'objet d'une enquête. D'après la dernière version du *draft* de l'annexe 1, ce système doit contenir (9) :

- un **système de gestion des risques** et l'examen régulier de son résultat ;
- une connaissance et une expertise sur les produits, les procédés de fabrication et équipements ;
- une analyse des causes de défaillances, permettant ainsi de mettre en place les actions de corrections appropriées ;
- une évaluation des risques pour identifier, évaluer, éliminer (le cas échéant) et contrôler les risques de contamination grâce à la mise en place et l'utilisation de la **stratégie de contrôle de la contamination**, équivalent français de *Contamination Control Strategy (CCS)* ;
- l'assurance que les conditions de stockage et de transport n'endommagent pas le produit ;
- un accès aux informations relatives à la fabrication pour les personnes responsables de la libération des lots.

1.3.2.2. *La gestion des risques qualité*

Comme vu précédemment, une des modifications la plus importante est l'implémentation du *PQS* avec plusieurs critères dont la gestion des risques qualité. Ainsi, la version en *draft* de 2020 introduit les principes de la **gestion des risques qualité** pour permettre de préserver la qualité du produit. Les sites industriels sont, plus que jamais, invités à améliorer leur système de gestion pour l'évaluation et le contrôle des risques, c'est-à-dire la **gestion des risques qualité** ou *Quality Risk Management (QRM)*. Le terme de *QRM* est cité à quinze reprises dans le *draft* de l'annexe 1, alors qu'il n'est pas mentionné dans la version actuelle. Dès le *scope*, nous apprenons que l'ensemble des exigences de cette nouvelle version est basé sur cette approche (9) : « Cette annexe fournit des orientations générales qui devraient être utilisées pour la fabrication de tous les produits stériles en utilisant les principes de gestion des risques qualité (*QRM*), afin de garantir que la contamination microbienne, particulière et pyrogène est évitée dans le produit final. » et « Le *QRM* s'applique à ce document dans son intégralité et ne sera pas mentionné dans des paragraphes spécifiques ».

L'instauration du *QRM* permet de comprendre, de maîtriser, d'identifier, d'évaluer scientifiquement et de contrôler, de façon proactive, les risques potentiels pour la qualité du produit, le processus, et les équipements durant tout le cycle de vie du produit.

Au final, chez Erytech Pharma, la *CCS* se base sur deux analyses de risque créées avec les outils du *QRM* : une analyse des sources de contaminations microbiologiques et particulières (dont la refonte est exposée en partie 3) et une analyse de risque du processus de production qui existe mais qui nécessite une mise à jour et qui montre bien les phases critiques du processus en termes de risque de contamination.

1.3.2.3. *La stratégie de contrôle de la contamination*

Cette nouvelle approche globale de l'évaluation des risques de contamination, à l'échelle du site de production, se traduit par un intérêt certain pour la mise en œuvre de la **stratégie de contrôle de la contamination**. La version de 2008 ne fait pas mention de ce système. Le concept fondamental de stratégie de maîtrise du risque de contamination n'est pas complètement révolutionnaire. Cependant, son approche en 2020, concentrée sur l'aspect microbiologique et particulière est citée dans chaque partie du *draft* de

l'annexe 1. Avant 2020, elle n'était pas présente dans le glossaire et n'avait pas une place aussi importante et détaillée tout au long du document.

D'après le glossaire du *draft* de l'annexe 1 des BPF, la *CCS* correspond à « Un ensemble **planifié** de contrôles pour les micro-organismes, les pyrogènes et les particules, dérivé de la **compréhension** actuelle des produits et des processus qui assure la performance du processus et la qualité du produit. Les contrôles peuvent inclure des paramètres et des attributs liés à la substance active, aux matériaux et composants des excipients et des produits médicamenteux, aux conditions de fonctionnement de l'installation et de l'équipement, aux contrôles de processus, aux spécifications du produit fini, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle. »

Le maintien de l'asepsie est basé sur des informations approfondies sur les aspects les plus critiques de la lutte contre la contamination et l'évaluation de l'efficacité des contrôles employées. Ce contrôle porte sur toutes les étapes du cycle de vie du médicament : de la production à sa distribution, ce qui nécessite une connaissance parfaite du produit, des installations et de ses processus. Il prend en compte l'entièreté des données de suivi de manière holistique et générale, afin de créer une stratégie **globale, cyclique**. Cet outil incite les industriels du médicament à la réflexion sur la pertinence des actions menées dans le cadre de la maîtrise de la contamination et à les justifier. Les investigations des événements sont à approfondir, ainsi que l'initiation, la mise en place et le suivi des *Corrective Action Preventive Action (CAPA)*, c'est-à-dire, des actions correctives et préventives, si nécessaire.

Les *CAPA* sont induites à la suite de l'investigation des écarts aux pratiques attendues. Les écarts font l'objet d'investigations pour identifier la cause racine. En connaissant la cause racine, il est possible de réduire son occurrence future en planifiant des actions pour la corriger ou la prévenir. Grâce à ces connaissances, la mise en place de *CAPA* identifiées et déterminées en réponse aux investigations, permettra d'éviter leur réapparition. Elles permettent le suivi des actions à réaliser dans un temps défini. Les *CAPA* rendent les procédés plus fiables. C'est un élément important du *PQS*. Les *CAPA* contribuent à l'amélioration continue des processus par une enquête dogmatique sur les écarts, les réclamations et les cas de non-conformités (21). Ce dernier point est également vrai pour la *CCS*, selon le *draft* de l'annexe 1 (9) : « La *CCS* doit être activement mis à

jour et doit conduire à une amélioration continue des méthodes de fabrication et de contrôle ». Les *CAPA* peuvent être un moyen d'améliorer les processus.

La partie 4 de cette thèse revient plus en détail sur le contenu de cette stratégie, exigée par les autorités sanitaires.

1.3.2.4. Autres exigences

D'autres exigences sont apparues en 2020. Le *tableau 3* décrit quelques exemples, non exhaustifs, des nouvelles exigences ou les nouvelles précisions sur certaines notions du *draft* de l'annexe 1. L'inclusion de nouvelles technologies et de processus innovants est largement encouragée.

Tableau 3 : Exemples de thèmes sujets à des précisions et nouveautés dans le draft de l'annexe 1 des BPF par rapport à la version actuelle de l'annexe 1 des BPF (9)

Nouveaux chapitres	Résumé	Exemple de nouvelles exigences
Champ d'application	Introduction du scope de l'annexe 1 en comprenant les produits non stériles pour lesquels les principes généraux de l'annexe peuvent être appliqués	Création de la notion de <i>QRM</i>
Utilités	Exigences sur les infrastructures publiques (système d'eau, de gaz, de vide)	Évaluation des risques pour déterminer s'il y a une nécessité d'ajout d'interventions obligatoires dans la maîtrise du risque
Surveillance de l'environnement	Exigence sur la conception des systèmes et la définition des niveaux d'alerte des limites d'action et l'examen des données de tendance pour la surveillance de l'environnement en continu et l' <i>Aseptic Process Simulation (APS)</i>	1) Modification des seuils de nombre de particules inertes acceptées par m ³ 2) Suivi environnemental des opérateurs pour établir leur comportement aseptique rendu en tendance 3) Ajout du nombre et de la fréquence de <i>MFT</i> ^l à effectuer

Chapitres existants modifiés	Résumé	Exemple de nouvelles exigences
Principe	Principes généraux appliqués à la fabrication de produits stériles	Introduction de la notion de <i>CCS</i>
Locaux	Orientations générales concernant les besoins spécifiques de conception qualification des locaux	1) Modification des périodicités de requalification des ZAC, passage de tous les 12 mois à tous les 6 mois pour les classes A et B 2) Validation du processus de désinfection des locaux
Matériel	Orientations générales concernant la conception et le fonctionnement des équipements	Intégration de la qualification des équipements dans une approche de cycle de vie de la validation qui fait partie intégrante du système de gestion de la qualité par le biais de la <i>CCS</i>
Personnel	Exigence en matière de formation, qualification, connaissances et compétences spécifiques	1) Possibilité d'entrée d'appareils électroniques en ZAC si uniquement prévus pour cet usage 2) Modification des conditions d'habilitation à l'habillage en ZAC
Production et technologies spécifiques	Exigences à adopter en ce qui concerne les processus de stérilisation, l'équipement et les composants d'emballage	1) Partie détaillée sur la lyophilisation (NA ² à Erytech Pharma) 2) Notion de <i>Blow-Fill-Seal</i> (NA ² à Erytech Pharma) 3) Exigences sur les produits à usages unique ou <i>Single Use System (SUS)</i>
Contrôle de la qualité	Exigences spécifiques de contrôle de la qualité relatives aux produits stériles	Ajout de justification dans le <i>CCS</i> lorsque le test de stérilité n'est pas réalisable (courte durée de vie du produit), utilisation de toutes les données environnementales disponibles pour certifier la qualité du produit

¹ MFT : la simulation de remplissage aseptique ou *Media fill Test (MFT)* est utilisé comme preuve de conformité du processus de production et pour permettre l'observation d'éventuelles contaminations dues aux mauvaises manipulations des opérateurs de production. Ce procédé permet de simuler une production, avec le même équipement, mais les matières premières sont remplacées par un bouillon de culture. Des mesures doivent être prises en cas de contamination retrouvée dans un *MFT*.

² NA : Non Applicable à Erytech Pharma

L'étude des différentes versions de l'annexe 1 est un travail préliminaire précédant la réalisation de l'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 de 2020 et la **situation actuelle de l'entreprise** de médicaments injectables. Le travail d'analyse des écarts, présenté en partie 2, a été pensé en fonction de la nouvelle version en *draft* (version 12) de l'annexe 1 des BPF. Il est important de pouvoir prévenir les changements éventuels demandés par la future annexe 1 dans la mise en place de la CCS. Une analyse des écarts entre la situation de l'entreprise et l'annexe 1 actuellement en vigueur (version de 2008) est également réalisée sous le même format, dans un contexte global de suivi de la conformité de l'entreprise, mais ne sera pas détaillée dans cette thèse.

En conclusion de la partie bibliographique, il est important de mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination, car :

- le produit est complexe, injectable, mais non stérilisable ;
- les contaminations sont de diverses natures et sources et doivent être appréhendées pour pouvoir être évitées ;
- les exigences réglementaires sont en cours de modification et il faut se préparer à leur application prochaine.

1.4. Contexte global de la création de la stratégie de contrôle de la contamination

Nous avons vu **pourquoi** mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination, nous allons maintenant comprendre **comment** la mettre en place.

Pour produire l'eryaspase, Erytech Pharma est soumis au respect de l'annexe 1 des BPF, en modification, concernant la fabrication des médicaments injectables, impliquant les produits non stérilisables. Le médicament injectable de l'entreprise doit être produit en condition aseptique, car aucune stérilisation de la poche de CGR et du produit fini n'est possible. Afin de réunir toutes les prérogatives du produit et ses exigences, un projet de stratégie de contrôle de la contamination a été mis en place.

Pour comprendre la situation d'Erytech Pharma face à la réglementation, c'est-à-dire pour comparer la situation existante de l'entreprise avec les exigences réglementaires de l'annexe 1 des BPF, une *gap analysis* était nécessaire. Cette analyse permet de connaître quelles sont les exigences sur lesquelles l'entreprise et ses acteurs doivent encore se

concentrer, notamment en termes de stratégie de contrôle de la contamination. Elle est construite grâce au travail préliminaire sur le *draft* de l'annexe 1 disponible en partie bibliographie. Ce travail était indispensable pour comprendre la logique de construction et de mise en place d'une stratégie globale du contrôle de la contamination pour l'appliquer à l'entreprise. L'analyse des écarts du *draft* de l'annexe 1 est expliquée en partie 2.

De plus, pour produire une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie, il est indispensable de connaître les risques et sources de contaminations spécifiques à l'entreprise. Ainsi, une analyse de risques de contamination en zone de production fut modifiée (définie en partie 3).

Grâce à ces deux éléments, un état des lieux des exigences en matière de contrôle de la contamination est possible. L'état des lieux des sources de contamination connues ou potentielles permet la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination. Ce travail est présenté en partie 4.

Le développement de ces trois méthodes permet de comprendre **comment** mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie pharmaceutique de médicament injectable, produit de façon aseptique.

Nous avons vu dans la partie bibliographie que dans le contexte d'Erytech Pharma qui produit des médicaments injectables non stérilisables, il est fondamental d'avoir une *CCS* qui réponde aux exigences réglementaires. Dans les parties qui suivent, nous allons voir comment la mettre en place.

2. *Gap analysis* du *draft* de l'annexe 1 des BPF

2.1. Introduction de la *gap analysis* du *draft* de l'annexe 1 des BPF

Une « *gap analysis* » ou « analyse des écarts » est un processus qui compare les performances ou les résultats réels d'une entreprise avec ce qui est attendu ou souhaité par la réglementation. La méthode fournit un moyen d'identifier les stratégies, structures, capacités, processus, pratiques, technologies ou compétences qui peuvent être sous-optimales ou manquantes. Elle recommande, par la suite, la mise en place d'étapes ou bien d'actions qui aideront l'entreprise à atteindre ses objectifs (22).

L'analyse des écarts a pour but de cibler les écarts entre le *draft* de l'annexe 1, prochainement applicable et la situation, à un instant donné de l'entreprise. La version en *draft* de l'annexe 1 des BPF, a été choisie comme référence en vue de se préparer à sa mise en application sous quelques mois. Il est intéressant d'établir un état des lieux de la situation de l'entreprise afin d'évaluer quels sont les changements à mettre en place, sur quoi concentrer nos efforts, pour quelles échéances et qui en sera l'acteur et le responsable. La méthode de travail de la *gap analysis* est définie en partie 2.2.

La réalisation de la *gap analysis* s'inscrit plus largement dans une réflexion globale sur la conformité à la réglementation des BPF. C'est une démarche d'*inspection readiness*, un outil utilisé par les industries de produits de santé. « *Inspection readiness* » peut être traduit par « la préparation à l'inspection ». Cette préparation permet de vérifier si l'entreprise répond convenablement à toutes les exigences. En l'occurrence, ici la *gap analysis* permet la mise en conformité de l'entreprise pour la préparation à l'inspection par les autorités de santé. La préparation à l'inspection est un outil utilisé en Amérique pour les préparations aux inspections par la *Food and Drug Administration (FDA)* (23). Cet outil est applicable, en France, pour la préparation aux inspections par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui représente l'*EMA* dans le cadre des inspections réalisées chez Erytech Pharma. Lors de leurs audits, les inspecteurs vérifient que l'entreprise respecte les BPF. Ainsi, savoir précisément avec quels outils ou document l'entreprise répond à chaque point des BPF permet de préparer plus sereinement l'inspection. Chacun des documents se base individuellement sur les BPF mais ce fichier permet d'être certain de n'avoir rien oublié et de justifier les points

des BPF qui ne s'appliquent pas à l'entreprise. Cette préparation permet d'établir un plan d'action et de vérifier que toutes les exigences demandées par la réglementation sont respectées. Pour cela, il est utile d'identifier les points faibles à l'avance et d'y remédier afin de répondre aux exigences. Dans ce contexte, une analyse des écarts peut être établie. Elle permet une identification des faiblesses du système. Si elle est réalisée suffisamment en avance, ce travail permet de combler les lacunes et de préparer son audit plus sereinement.

2.2. Méthode générale de la *gap analysis*

L'analyse des écarts permet d'identifier les différences entre les exigences (une performance attendue évaluable) et les capacités actuelles d'une entreprise. Elle peut également constituer une étude des défaillances entre le résultat existant et le résultat souhaité. L'analyse des écarts devient ensuite une base mesurant l'investissement en temps et en ressources (monétaires, humaines, ou autres) nécessaire pour atteindre un résultat spécifique (24). Les méthodes possibles pour réaliser l'analyse des écarts du *draft* de l'annexe 1 des BPF sont plurielles. Il n'existe pas une seule façon de faire, il faut construire l'analyse des écarts selon ses besoins.

Pour connaître ses besoins et objectifs, il faut comprendre la situation de l'entreprise. Il est possible d'utiliser des outils pour faire un état des lieux de l'entreprise **à un instant T** :

- le *SWOT* (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) qui examine les forces, faiblesses, opportunités et menaces d'un projet,
- le diagramme en arêtes de poisson,
- ou encore un tableau, une feuille de calcul Excel, construits avec les éléments nécessaires à la comparaison de la situation à un moment donné de l'entreprise et celle à venir (25).

Les besoins primordiaux pour construire cette analyse des écarts sont :

- un objectif (ici le respect des exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF),
- un support de travail pour identifier les écarts, les documenter et les tracer,
- une équipe de travail.

L'équipe de travail doit se composer des experts de chaque exigence et d'un responsable projet ayant une vision globale sur l'avancement de l'analyse des écarts. L'équipe d'analyse des écarts doit avoir des connaissances sur les objectifs à atteindre (ici une connaissance des exigences BPF) et une capacité de mise en place d'actions correctives ou préventives. Les actions mises en place permettront de corriger les écarts et de rapprocher la performance de l'entreprise vers sa performance attendue, définie dans les objectifs.

2.3. Résultat : structure du tableau d'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 des BPF et la situation de l'industrie pharmaceutique de produits injectables

La *gap analysis* de l'entreprise Erytech Pharma sépare les différentes exigences des BPF par secteurs (production, assurance de stérilité, qualification et validation, nettoyage ou autre) et définit des responsables pour chaque catégorie d'exigence. Il est judicieux de le faire sous ce format pour que les responsables puissent établir de façon efficace l'état de conformité des services de l'entreprise, par rapport aux exigences des BPF. L'objectif est de proposer une démarche de préparation globale de l'entièreté des services aux audits de leurs pratiques, de leurs analyses, de la traçabilité, des locaux et de leur fonctionnement par les autorités de santé.

Les résultats présentés mettent en évidence la structure de la *gap analysis* obtenue chez Erytech Pharma en utilisant la méthodologie présentée précédemment. Celle-ci correspond à la création d'un tableau Excel (Suite Microsoft office) comparant une performance attendue et la situation d'une entreprise à instant donné.

2.3.1.1. Énoncé de l'exigence

La première partie du tableau d'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 des BPF et la situation de l'industrie pharmaceutique correspond à l'énoncé de l'exigence (*tableau 4*). Cette partie est remplie par les personnes connaissant la réglementation et les thèmes généraux des exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF. La colonne ❶ présente le numéro du paragraphe. Chaque paragraphe correspond à une ligne du tableau. La colonne ❷ présente le thème du paragraphe. Des thèmes généraux sont définis en amont et permettent de trouver rapidement des exigences portant sur un sujet commun. La

colonne ❸ porte sur les généralités et contient un résumé ou l'entièreté du paragraphe du *draft* de l'annexe 1. Il est important de ne pas changer le sens de l'exigence et d'apposer les mots-clés essentiels au travail de mise en conformité.

Tableau 4 : Illustration de la partie énonçant l'exigence dans le tableau d'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers la situation de l'industrie des médicaments injectables

§ ❶	Thème ❷	Généralités ❸

2.3.1.2. Justification de la conformité à l'exigence

La seconde partie du tableau porte sur la justification de la conformité à l'exigence. Cette partie est remplie par le responsable de thème. Les responsables de thèmes sont les experts du thème en question. Ce sont des membres de l'équipe responsable de l'activité en question et donc eux qui apporteront les réponses lors de l'inspection par les autorités de santé. La garantie de la qualité du produit et de la sécurité du patient se traduit par le respect des BPF.

Les responsables de thèmes, dans le cadre de la *gap analysis*, sont identifiés pour répondre aux exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF. Ils doivent justifier la conformité des documents en place dans leur service par rapport à la réglementation. Ceux-ci peuvent mettre à jour l'analyse des écarts lorsque de nouvelles actions de mise en conformité sont entreprises et clôturées. Chaque notion, chaque paragraphe du *draft* de l'annexe 1 est étudié, pour comprendre sur quel point focaliser les efforts et quelles sont les actions à mettre en place, au sein des services en lien avec la fabrication des médicaments injectables. Comme nous pouvons le voir dans le *tableau 5*, une justification doit être apposée en réponse aux généralités précédemment définies des exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF (colonne ❶). La justification ou réponse à l'exigence décrit le mode opératoire actuel, les procédures en place et la gestion documentaire du service en lien

avec le sujet de l'exigence (colonne ❷). A la suite de cette réponse, il est nécessaire d'inscrire si le mode opératoire utilisé dans l'entreprise actuellement, est en conformité ou non à l'exigence en question (colonne ❸). A cela, s'ajoute la date de remplissage de l'outil (colonne ❹) et le paraphe de la personne ayant travaillé sur cette exigence (colonne ❺).

Tableau 5 : Illustration de la partie de justification de la conformité de l'exigence dans le tableau de l'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers l'industrie de médicaments injectables

Responsable de thème				
Justification ❶	Documents concernés ❷	§ Conforme ❸	Date ❹	VISA ❺

2.3.1.3. Vérification de la conformité de l'exigence

Le tableau d'analyse des écarts se termine par la vérification de la conformité de l'exigence par le responsable du projet de mise en conformité. Cette personne possède la vision générale du projet de mise en conformité des différents services par rapport à la réglementation. Le responsable de la mise en conformité atteste de la véracité de la justification et s'il manque des informations dans la justification. Il confirme dans la colonne ❶, la conformité ou non à l'exigence et appose les actions prises par l'entreprise pour la mise en conformité en cas de réponse non conforme à l'exigence dans la colonne ❷ (tableau 6).

Tableau 6 : Illustration de la partie vérification de la conformité à l'exigence du tableau d'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF envers l'industrie de médicaments injectables

Responsable <i>inspection readiness</i>	
Conformité ❶	En cours de mise en conformité ❷

2.3.1.4. *Suivi de la méthodologie de gap analysis entre le draft de l'annexe 1 et la situation de l'entreprise*

A la suite de cette vérification de la conformité, des indicateurs de performance sont construits pour permettre un suivi global de la *gap analysis*. Des indicateurs de conformité envers le *draft* de l'annexe 1 des BPF, qui précisent l'état de conformité global des services de l'industrie pharmaceutique de médicaments injectables. Les indicateurs visuels du système de *gap analysis* permettent de visualiser rapidement si l'industrie est en conformité ou pas avec le chapitre en question. Un pourcentage de conformité des services est produit et permet de savoir sur quel point concentrer les efforts de mise en conformité dans les différents services impactés par la fabrication de médicaments injectables.

2.3.1.5. *Définition des actions et mise en place des changements*

Lorsque des écarts entre les exigences et les pratiques déjà instaurées dans l'entreprise sont relevées, une action de remédiation et de remise en conformité est alors définie puis ajoutée dans un plan d'action. Un planning de Gantt spécifique à cette *gap analysis* est créé pour le suivi des différentes actions.

Le diagramme de Gantt est un outil de planification managériale très utilisé par les chefs des projets. Il est présenté comme un graphique qui permet de visualiser l'ensemble des tâches accomplies et à accomplir avant la fin d'un projet. Le planning de Gantt choisi est une fonctionnalité proposée par le logiciel Excel (visible en *figure 5*). Celui-ci permet de générer automatiquement une date de début de plan choisi, une durée de plan à mettre en parallèle du début réel du plan observé et la durée réelle du plan d'action.

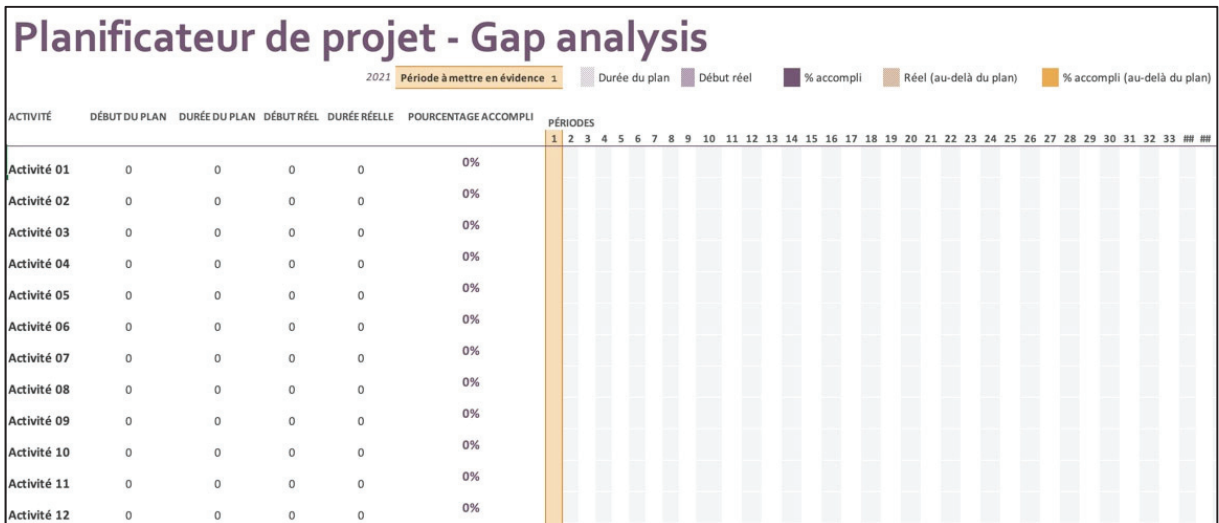


Figure 5 : Illustration du diagramme de Gantt

Pour implémenter et suivre certaines de ces actions, des *CAPA* ont été ouvertes par les services concernés. Les *CAPA* mises en place à la suite de la *gap analysis* du *draft* de l'annexe 1 permettent de suivre les changements documentaires des divers documents impactés par l'écart relevé et les actions à réaliser. Les *CAPA* définissent également des délais de réalisation des actions et qui sont les services responsables de leur élaboration et suivi. Les *CAPA* imposent un respect des actions en un temps défini. Le responsable de thème décide d'un plan d'action. Lorsque les actions définies n'entraînent pas l'initiation d'une *CAPA*, elles font partie de **l'amélioration continue** de l'entreprise.

Pour définir quelles sont les actions ne nécessitant pas la création d'une *CAPA*, il faut reprendre la définition de celle-ci. Les actions correctives (*AC*) permettent d'éliminer toute récurrence de défauts, les actions préventives (*AP*) permettent d'éviter l'apparition des écarts. Les actions ne requérant pas de *CAPA* sont celles qui ne nécessitent pas de modifications majeures : la modification à apporter est mineure ou ne subsiste qu'en un formalisme ou une clarification d'une procédure déjà intégrée. Dans notre cas, comme le *draft* de l'annexe 1 n'est pas encore applicable, l'entreprise n'est pas encore en écart et n'implique donc pas obligatoirement d'initiation de *CAPA*. Le document de stratégie de contrôle de la contamination (cf. partie 4), par exemple, ne nécessite qu'un assemblage de toutes les données concernant le contrôle de la contamination déjà appliqué et

disponible dans les documents existants de l'entreprise. Ce changement est mineur et ne nécessite pas d'initiation de *CAPA*. Initier une réunion d'équipe avec toutes les personnes impactées peut être un moyen rapide de mettre en place les changements.

Cette analyse met en lumière les actions qu'il reste à réaliser et a pour but d'être évolutive. Lorsque la ou les actions seront mises en place et validées, la ligne du tableau de *gap analysis* correspondant au paragraphe de l'exigence en question deviendra conforme.

2.3.1.6. Résultats après élaboration de l'analyse des écarts envers le *draft* de l'annexe 1 des BPF chez Erytech Pharma

Suite à la construction et à la mise en pratique de l'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 et la situation d'Erytech Pharma, voici les résultats qui se dessinent.

Tout d'abord, le *draft* de l'annexe 1 des BPF contient 292 paragraphes, que l'on peut assimiler à 292 exigences. Le nombre d'exigences applicables à l'entreprise Erytech Pharma est de 156. Sur ces 156 exigences, 125 sont d'ores et déjà conformes pour l'entreprise. En ce qui concerne les 31 exigences restantes, des actions sont en cours. Elles portent par exemple sur la création de la stratégie de contrôle de la contamination (20 exigences) ou encore la création et la refonte des analyses de risque. Actuellement, 3 *CAPA* ont été initiées et répondent à 5 exigences. Le reste des exigences (26 exigences) sont en lien avec un processus d'amélioration continue ou seront appliquées à la publication du *draft* de l'annexe 1 des BPF. Les 20 exigences sur la création de la structure de cette stratégie seront conformes après l'application du document de contrôle de la contamination d'Erytech Pharma. Un exemple d'exigence réglementaire sur la création de la stratégie de contrôle de la contamination est disponible dans le *tableau 7*.

Le *draft* version 2020 de l'annexe 1 n'étant pas encore applicable, il est possible de laisser en suspens certaines exigences, jusqu'à sa publication. A Erytech Pharma, il a été décidé d'attendre avant d'implémenter la modification de la périodicité de la qualification périodique des locaux. Celle-ci est demandée annuellement pour les classes A, B, C, D dans l'annexe 1 actuelle. Dans le *draft* de l'annexe 1, cette qualification doit être réalisée tous les 6 mois pour la classe A et B (9). Au vu de l'importance du changement pour les équipes de qualification en regard des résultats obtenus lors des

qualifications précédentes, l'entreprise a fait le choix d'attendre la publication officielle du *draft* de l'annexe 1 avant de procéder aux modifications.

Tableau 7 : Exemple d'exigence réglementaire sur la création de la stratégie de contrôle de la contamination issue de l'analyse des écarts du draft de l'annexe 1 des BPF par rapport à Erytech Pharma

Thème	Généralités	Justification de l'écart	Conformité	Action de mise en conformité
Gestion de la contamination	9.33. Microbial monitoring of personnel in the Grade A zone and Grade B area should be performed to assess their aseptic behavior. Where filling operations are manual in nature e.g. hand filling, the process in its entirety may be considered as one critical intervention. In these cases, the frequency of microbial monitoring of gowning should be based on scientific principles and justified as part of the CCS. Where monitoring is routinely performed by manufacturing personnel, consideration should be given to periodic monitoring under the supervision of the quality unit.	Une surveillance microbienne du personnel produisant en classe A et B est effectuée annuellement pour évaluer leurs pratiques aseptiques. La fréquence de surveillance microbienne de la tenue est basée sur des principes scientifiques et doit être justifiée dans le cadre de la CCS car le remplissage de la poche finale est manuel sans phase ouverte. Les prélèvements de tenues sont faits une fois par an lors du MFT, ce qui permet d'obtenir une requalification à l'habillage des opérateurs.	Non conforme	Document de CCS à créer

2.4. Conclusion sur la *gap analysis* du *draft* de l'annexe 1 des BPF

L'analyse des écarts entre les exigences du *draft* de l'annexe 1 et la situation d'Erytech Pharma réalisée de façon préliminaire est nécessaire pour **identifier et intégrer** les attentes et exigences requises en lien avec la mise en place d'une stratégie de contrôle de

la contamination dans une industrie de produits injectables. La démarche d'analyse des écarts avec le *draft* de l'annexe 1 est donc **un premier pas** pour la construction d'une stratégie globale de contrôle de la contamination. La gestion du risque qualité doit être ajoutée à ce travail. Il est nécessaire de compléter le travail sur les écarts identifiés envers le *draft* de l'annexe 1 des BPF, avec le détail des sources de contaminations propres à l'entreprise. Pour cela, une nouvelle version de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC est produite.

Les résultats de la refonte de l'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières en ZAC, et de la création du document de stratégie de contrôle de la contamination sont développés dans les parties suivantes.

3. Analyse de risque des sources de contaminations en ZAC

3.1. Introduction de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC

Il existait déjà une analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulaires en ZAC dans l'entreprise Erytech Pharma, mais celle-ci n'avait pas été mise à jour depuis quelques années et n'était plus représentative de la réalité du secteur de production.

L'analyse de risque était à repenser en intégrant les nouvelles exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF. Le *draft* de l'annexe 1 des BPF présenté en partie 1.3, énonce clairement la nécessité de faire une analyse complète des risques et de comprendre au mieux le processus de production (9). Ceci correspond à la notion de *Quality Risk Management (QRM)* qui gouverne toute la logique de la production. Ce management du risque proactif est focalisé sur l'identification des risques et leur atténuation, leur monitoring, la capacité à évaluer les risques de façon scientifique et assurer un contrôle en place à tout moment. Cette logique d'analyse du risque est à implémenter de façon systématique pour sécuriser la gestion du risque (9). Elle permet de renforcer la stratégie de maîtrise de la contamination en évaluant le risque de contamination du produit et de son environnement.

Suivant cette logique, il existe deux analyses de risque à Erytech Pharma : une analyse de risque du processus de production et une analyse de risque des sources de contaminations en ZAC. L'analyse de risque du processus de production évalue les risques connus et potentiels en production qui pourraient altérer le produit. En réponse à ces risques, des actions sont définies pour chaque problématique occurrente sur les étapes de production. Elle complète le travail d'identification des risques et sources de contaminations de la ZAC car une partie sur la gestion du risque aseptique du produit est détaillée. L'analyse de risque des sources des contaminations, présentée dans les parties suivantes, porte sur les sources de contamination potentielles ou avérées de la ZAC. L'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulaires en ZAC a pour but de répertorier tous les risques avérés, connus et potentiels (pas d'occurrence observée, mais possible) de contamination de l'environnement de la ZAC. La fonctionnalité première de cette analyse est de se baser sur les risques des activités réalisées en routine et d'imaginer quelles seraient les actions pour répondre au mieux à

l'apparition de ses risques. Si le risque est considéré comme acceptable, alors il n'y a pas besoin d'action, mais une justification des raisons de cette tolérance est attendue. Dans cette thèse, nous allons nous focaliser sur l'analyse de risque des sources de contamination en ZAC mais les deux servent à la maîtrise des contaminations.

L'approche du *QRM* conduit l'analyse de risque à identifier les risques les plus sensibles de contamination de l'environnement du produit. C'est un support d'aide à la décision, face aux diverses situations observées ou imaginées en ZAC. Cette analyse définit l'impact d'une dérive de pratiques, d'un problème ponctuel ou récurrent dans le cadre d'une contamination de l'environnement de production. L'importance donnée au *QRM* dans la version en *draft* de l'annexe 1 des BPF traduit une attente forte de la part des autorités. Les rationnels et évaluations sont encouragés pour justifier des stratégies en place afin de respecter les attributs stériles, apiculaires et apyrogènes du médicament. La version du *draft* l'annexe 1 de 2020 requerra systématiquement la démonstration d'une compréhension parfaite des attentes de la maîtrise de l'asepsie du produit (9).

Suite à cette description d'une analyse de risque, nous pouvons nous questionner sur l'intérêt d'une analyse des sources de contamination en industrie pharmaceutique. Grâce à l'identification de potentiels risques de contamination, ou de risques avérés, il est plus aisé d'optimiser les flux ou procédés en place. Des leviers peuvent être trouvés. Par exemple une réflexion sur la stratégie de gestion de l'environnement de production, la gestion de la main d'œuvre en ZAC, les matières premières, les équipements utilisés, ou la méthode de désinfection peut être entreprise. Il est important de comprendre quels points critiques du processus ou du fonctionnement de la zone de production sont à reprendre, à remanier. En fin de compte, il est plus simple de réfléchir à des moyens d'optimisation des procédés de maîtrise des paramètres critiques après les avoir appréhendés.

3.2. Méthodologie générale d'une analyse de risque

3.2.1. Définition de l'analyse de risque

Tout d'abord, commençons par définir ce qu'est une analyse de risque. Celle-ci correspond à une inspection approfondie des missions et des projets menés par les différents services afin de comprendre quels sont les éléments, les situations, les

procédures ou les habitudes pouvant être problématiques et créer un risque. Une analyse de risque est un outil utilisé pour la compréhension et l'évaluation des risques d'un processus ou d'une activité de l'entreprise (26). Le risque est la combinaison de la **probabilité d'occurrence d'un danger** et de la **gravité de ses conséquences** (relation visible dans la *figure 6*) (27).



Figure 6 : La combinaison de création d'un risque

Un danger correspond à « la propriété intrinsèque des produits, des équipements, des procédés ou autres, pouvant entraîner un dommage » (28). La gravité correspond au niveau d'importance des conséquences du danger (29).

3.2.2. Utilisation du système *QRM*

Le *QRM* est un système utilisé en industrie pharmaceutique d'après la ligne directrice *ICH Q9* intitulée le *QRM* ou gestion des risques qualité. L'évaluation des risques par le *QRM* est standardisée et documentée. Grâce à l'*ICH Q9*, nous apprenons que le *QRM* s'appuie sur la création de bases de données scientifiques précises sur les risques du produit. Différents outils comme par exemple l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC), l'*Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP)*, le *Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)*, ou encore le diagramme d'Ishikawa (diagramme cause/effet) permettent d'identifier les situations à risques et d'en trouver les causes (27). Ces outils permettent le processus de gestion du risque (visible en *figure 7*) :

- Étape 1 : l'appréciation du risque qui se base sur :

- l'identification du risque : l'utilisation systématique d'informations pour identifier les dangers liés au risque ;
- l'analyse du risque : l'estimation du risque associé aux dangers identifiés qui lie la probabilité de survenue de dommages avec leur gravité ;
- l'évaluation du risque : la comparaison du risque identifié et analysé à des critères de risque donnés.
- Étape 2 : la maîtrise du risque permet :
 - la réduction (ou évitement) du risque, lorsqu'il dépasse un niveau acceptable ;
 - si le risque est non acceptable, il est possible de mettre en place des actions pour le rendre acceptable ou d'accepter le risque résiduel.
- Étape 3 : la communication et documentation des informations liées au risque pendant tout le processus de gestion du risque, par les responsables envers d'autres acteurs.
- Étape 4 : la réalisation d'une revue périodique du risque qui prend en compte les nouvelles connaissances et l'expérience engendrée par le traitement d'événements pouvant avoir un impact sur la décision initiale du mode de gestion du risque qualité.

C'est ce processus que nous devons suivre pour la construction de l'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières en ZAC.

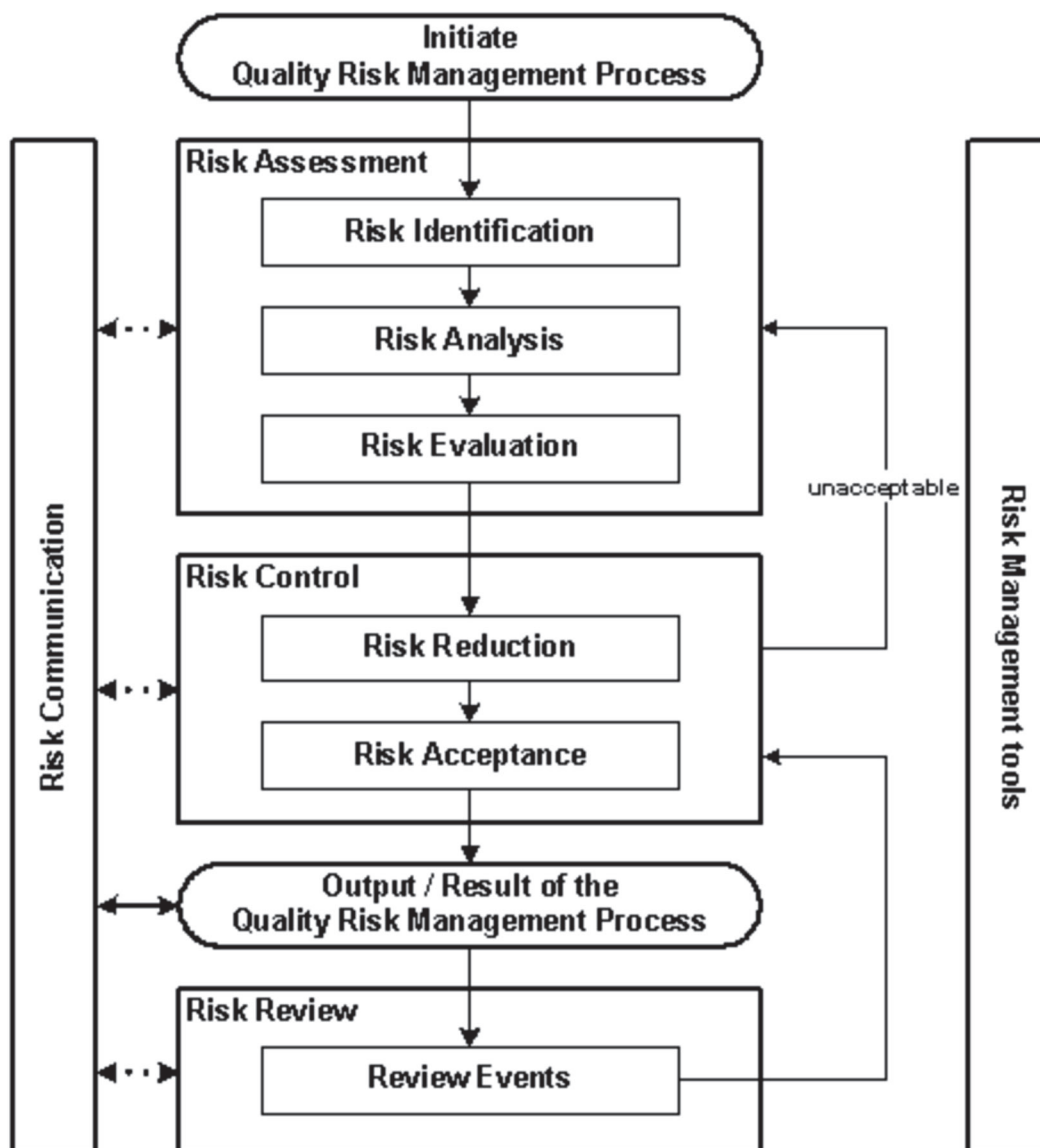


Figure 7 : Processus de gestion des risques, selon l'ICH Q9 (27)

3.2.3. Construction de l'analyse de risque

Les objectifs, le champ d'action et l'outil méthodologique utilisé comme support de l'analyse de risque sont à adapter selon la nature du projet : création d'un nouveau procédé, amélioration d'un existant, ou justification d'une stratégie de contrôle existante (30). L'outil d'analyse de risque est puissant pour le suivi et l'évaluation des risques de contamination en routine. Celui-ci permet de réunir tous les collaborateurs associés de près ou de loin aux sujets environnementaux et de proposer une réflexion, éclairée par les

données environnementales, sur les pratiques actuelles de la production. Les pratiques de production définissent les actions réalisées en lien avec l'environnement de production au sens large. Pour mener à bien ce projet de construction, une équipe pluridisciplinaire doit être formée. Elle doit réunir plusieurs compétences :

- la connaissance du produit et des procédés de production,
- la connaissance des processus de validation et de qualification,
- la connaissance des méthodes de désinfection, de nettoyage et de prélèvements environnementaux en place,
- la connaissance des dispositions prises pour le maintien de la qualité requise du produit pour l'usage auquel il est destiné.

Comme décrit dans la sous-partie précédente, l'instauration d'une communication sans faille permet l'implication des acteurs et participe à la réussite de la construction de la gestion du risque de contamination.

Lors de la construction de l'analyse de risque, la description de la situation entraînant un risque doit être suffisamment claire. Aucune ambiguïté ou mauvaise compréhension de l'impact du risque sur l'environnement de production ne doit être créée. Cet exercice demande de nombreuses relectures, car selon la façon dont la situation du risque est définie, la criticité du risque ou sa cotation peut être appréhendée, par erreur, à la nature de la situation du risque et non à la nature du risque de contamination de l'environnement de production. **C'est l'identification et l'analyse du risque (27).**

C'est par la cotation des critères d'évaluation du risque (donc notre sujet d'étude : gravité en fonction de la classe A, B, C ou D, niveau de charge microbienne ou particulière et fréquence potentielle d'apparition du dysfonctionnement), caractérisant les risques identifiés, que se construit leur analyse. **Cette cotation correspond à l'évaluation du risque.**

Par la suite, la recherche et l'obtention de solutions efficaces sont étudiées en fonction de la cotation mise en place. L'objectif principal de cette analyse est de fournir les meilleurs actions et moyens permettant de contrôler, diminuer ou d'éliminer le risque. **Ce dernier élément constitue la maîtrise du risque.** Ces actions peuvent correspondre

à des *CAPA* ou des *Change Control (CC)*. Un *CC* ou contrôle du changement en français, permet la préparation et l'implémentation de changements pouvant impacter la qualité du produit, c'est-à-dire un changement de procédure ou de processus (31).

Évidemment, la construction d'une analyse de risque reprend globalement les principes fondamentaux de la gestion des risques, mais sa construction est laissée libre pour l'entreprise, comme le décrit l'*ICH Q9* : « L'objet du présent document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource ».

3.3. Résultats : structure de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC à Erytech Pharma

Les résultats présentent la structure de l'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières définie dans l'entreprise de médicament injectable. L'analyse de risque détaillée dans cette thèse se concentre sur les contaminations microbiologiques et les contaminations particulières en ZAC. Les contaminations dues aux endotoxines et ne sont pas détaillées dans cette thèse, car elles sont en lien avec les risques de contamination du produit et pas de son environnement de production.

3.3.1. Structure de l'analyse de risque

La construction de l'analyse de risque des sources de contaminations particulières et microbiologiques en ZAC se découpe en plusieurs parties. Elle constitue la justification de la stratégie de contrôle de la contamination de l'entreprise, qui était existante, mais non formalisée (cf. partie 4). Les paragraphes suivants nous permettent d'aborder la construction de l'analyse de risque et de remplissage de chaque partie dans l'entreprise.

Une personne ayant la connaissance des méthodes de désinfection, de nettoyage et de prélèvements environnementaux en place est la propriétaire du système. Pour l'aider dans la construction de cette nouvelle version de l'analyse de risque, il lui faut des collaborateurs ayant :

- la connaissance du produit et du processus de production,
- la connaissance de la validation des installations et de leur performance,
- la vue globale du site de production,
- la connaissance des processus qualité et comment s'y conformer,
- l'expérience de la gestion de projet, pour réaliser la cotation des risques et la forme de l'analyse de risque.

L'analyse de risques des sources de contaminations impacte plusieurs services :

- les responsables et les utilisateurs des locaux de production pour les opérations de fabrication, de maintenance, de métrologie, de requalification prévues ou non et de nettoyage ;
- le personnel responsable des contrôles environnementaux des locaux ;
- le personnel qui initie des actions correctives et préventives (*CAPA, CC*) à mettre en place à la suite de l'identification d'un risque, ce risque pouvant par exemple être identifié via les processus de défaillance de l'entreprise (déviation ou non-conformité environnementale par exemple).

Ces différents acteurs ont participé à la construction de l'analyse de risque et auront la responsabilité de la mettre à jour à l'avenir.

3.3.2. Appréciation du risque

La première étape à réaliser est l'identification des risques et sources de contaminations microbiologiques et particulaires en ZAC. Pour cela, il faut se poser la question « quels sont les problèmes qui pourraient survenir et leurs conséquences ? ». Une liste des risques et des actions associés aux risques potentiels ou avérés identifiés est alors réalisée (colonne ❶ du *tableau 8*). Les événements sont inscrits dans la première colonne et correspondent à des étapes risquées, de routine ou d'exception, qui sont connues ou possibles en ZAC et dont un service de l'industrie est responsable. Ces actions sont listées dans l'ordre chronologique d'une production. Par exemple, la première ligne concerne le stockage des matières et la dernière les événements qui surviennent rarement dans les locaux de production comme une action de maintenance. Un exemple de risque serait :

« Contamination des zones de classe A (partie de la tenue rentrante sous PSM) » par « Non-respect de la procédure d'habillage pour l'entrée en classe B ».

A la suite de la description du risque de contamination identifié, un diagramme d'Ishikawa ou « 5 M » (Matériel, Matières, Méthode, Milieu, Main d'œuvre) est construit pour déterminer quelle est la cause potentielle du risque (colonne ②). Ceci permet de savoir sur quel « M » (à l'origine du risque) il va falloir redoubler d'efforts et trouver des solutions pour diminuer le risque. Les actions mises en place par la suite pour répondre à ce risque sont en lien avec la nature du « M » identifié.

Lorsque l'identification et l'analyse du risque sont terminées, une évaluation des risques est réalisée. Elle correspond à la cotation du risque.

Tableau 8 : Appréciation du risque de l'analyse de risque des sources de contamination

Description du risque ①						Type de contamination	Cause potentielle de l'événement/risque (« 5 M ») ②				
Identifiant	Item	Étape du processus	Service responsable de l'action	Dysfonctionnement ayant engendré la contamination	Risque de contamination		Matériel	Méthode	Main d'œuvre	Milieu	Matière
1											
2											
3											
4											
5											

3.3.3. Cotation de l'analyse de risque

Pour l'entreprise Erytech Pharma, l'évaluation de la cotation du risque est construite grâce au produit de plusieurs critères : la gravité, le niveau de charge, et la fréquence d'apparition potentielle du risque. Elle permet d'attribuer un qualificatif à un risque : « haut », « médium », « bas », en fonction du score de cotation.

Tout d'abord, une évaluation de la gravité prend en compte la classe de la zone potentiellement contaminée dans la réalisation de l'action (colonne ① du *tableau 9*). La cotation de cette gravité est plus forte pour les zones classées A et B (respectivement

cotées 5 et 3) qui sont plus critiques en termes de respect de l'asepsie, que les zones C et D (cotées 1), moins critiques, car il n'y a pas de risques de contamination du produit.

Ensuite, le niveau de charge de contamination associé au risque est évalué. Cette notion est ajoutée à la gravité (criticité de la zone) afin d'ajouter une variable à l'évaluation du risque pour la rendre plus fine et précise. En fonction de l'activité, si les actions sont en lien avec une activité humaine, qui est connue comme une source importante de contamination, le niveau de charge est décrit comme élevé (colonne ②). Néanmoins, s'il existe des Équipements de Protection Individuelle (EPI) ou autres matériel et méthode de désinfection permettant de réduire le risque, le calcul de la cotation le prendra en compte. La cotation peut être de 5, 3 ou 1.

La fréquence potentielle d'apparition du dysfonctionnement est le dernier critère évalué pour la cotation du risque (colonne ③). Par exemple, une action réalisée à chaque production, sachant qu'il y a des productions de lots cliniques ou de lots d'essais tous les jours (cotée 7 points), aura plus d'impact, en raison de sa répétitivité, qu'une action réalisée de façon hebdomadaire (cotation de 5 points), mensuelle, annuelle (cotation de 3 points) ou ponctuelle (cotation d'1 point). En d'autres termes, une activité répétée tous les jours à plus de risque de contaminer l'environnement de production, et ainsi le produit, qu'une activité annuelle.

Les couleurs des cases de cotations sont en lien avec le score de celles-ci. Lorsque le score est bas, la case est bleu clair. Lorsque le score est élevé, la case est d'un bleu plus foncé (voir *tableau 9*).

Tableau 9 : Évaluation de la cotation du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations

<u>Évaluation de la cotation</u>						
Gravité (en fonction de la classe A, B, C, D)	Niveau de charge microbienne / particulière	Justification du niveau de charge microbienne / particulière	Fréquence potentielle d'apparition du dysfonctionnement	Justification de la fréquence d'apparition du dysfonctionnement	CRITICITE	Niveau de risque
①	②	④	③	⑤	⑥	⑦

Les documents en lien avec le risque identifié sont listés en partie « Justification » (colonne ④ et ⑤ du *tableau 9*). Les justifications permettent d'expliquer la cotation du niveau de charge microbienne, ou particulière et de la fréquence d'apparition actuelle du risque. Il n'y a pas de justification pour la gravité, car celle-ci correspond à la norme de la zone (A, B, C, D) définie dans la conception des locaux.

La probabilité d'apparition du risque est réfléchiée avec les données à disposition :

- fréquence des non-conformités,
- fréquence des habilitations et observations des opérateurs,
- fréquence des évaluations des documents de traçabilité des actions.

Lorsque l'on effectue le calcul de la cotation d'un risque, c'est-à-dire : gravité x niveau de charge microbienne (= sévérité) x fréquence d'apparition, 3 niveaux de criticité (colonne ⑥) sont observables (détail visible sur la *figure 8*). Si la cotation du risque est inférieure à 21, le niveau de risque est bas (colonne ⑦). Si la cotation est comprise entre 21 et 62, le risque est médium alors que si elle est supérieure ou égale à 63, le risque est haut.

Zone cible de contamination (sévérité)	
1	Contamination possible classe C et D
3	Contamination possible classe B
5	Contamination possible classe A
Niveau de charge microbienne apportée (sévérité)	
1	Charge faible
3	Charge moyenne
5	Charge forte
Fréquence	
1	Annuel / Ponctuel
3	Mensuel
5	Hebdomadaire ou plus
7	Quotidien

Définition du niveau de risque									
		1) Calcul de la sévérité				2) Calcul du risque global (sévérité x fréquence)			
Zone cible	5	5	15	25	25	25	75	125	175
	3	3	9	15	15	15	45	75	105
	1	1	3	5	9	9	27	45	63
		1	3	5	5	5	15	25	35
		Niveau de charge particulière / microbienne			3	3	9	15	21
					1	1	3	5	7
						1	3	5	7
		Risque bas			Fréquence				
		Risque medium							
		Risque haut							

Nota : la cotation du risque prend en compte les actions éventuelles déjà en place permettant une diminution du risque.

Figure 8 : Détail de la cotation d'un risque utilisée pour l'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières

Un risque haut est donc un risque avec une cotation supérieur ou égal à 63 lorsque l'on prend en compte la sévérité du risque, qui correspond au niveau de charge particulière ou microbienne en fonction de la zone où le risque est identifié (zone A, B ou C et D) avec la fréquence du risque. Si un risque reçoit une cotation évaluée comme haute, il est obligatoire d'apposer une action en réponse à celui-ci. Si l'action est suffisante, le risque pourra diminuer et obtenir une cotation inférieure.

3.3.4. Maîtrise du risque

A la suite de cette partie, il est nécessaire d'apposer la notion de maîtrise du risque et de traitement du risque (observable dans le *tableau 10*). La colonne de maîtrise du risque (colonne ❶ du *tableau 10*) permet d'expliquer comment le risque est maîtrisé, c'est-à-dire, ce qui est déjà mis en place pour abaisser la fréquence, la gravité et/ou le niveau de charge de celui-ci. Puis, le traitement du risque est expliqué avec une description du plan d'action à court et/ou moyen/long terme, le responsable du plan d'action identifié associé, les délais et le numéro de *CAPA* ou de *CC* (colonne ❷). Chez Erytech Pharma, les actions en réponse aux sources de contaminations identifiées seront donc des *CAPA* et *CC*.

Tableau 10 : Maîtrise et traitement du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations

<u>Maîtrise du risque</u> ❶	<u>Traitement du risque</u> ❷					
Élément/Document permettant la maîtrise du risque	Risque à Traiter	Description Plan action court terme	Description Plan d'action moyen/long terme à valider et en complément du plan d'action court terme	Responsable	Délai	<i>CAPA / CC</i>

3.3.5. Détectabilité du risque

Les dernières colonnes du tableau sont consacrées à la détectabilité du risque pour la vérification d'efficacité des actions de traitement du risque (colonne ❶ du *tableau 11*) et les moyens mis en œuvre pour permettre cette détectabilité (colonne ❷ du *tableau 11*). Ces colonnes permettent de représenter le contrôle du risque : c'est-à-dire que si le risque est détectable, il peut être contrôlé. Nous pouvons donc détecter le risque pour en

améliorer sa maîtrise. Ainsi, pour certains risques, malgré une cotation haute, il existe un contrôle efficace qui assure une partie de la maîtrise de ce risque.

Lorsqu'il n'y a pas de contrôle, le risque peut être mal connu et donc imprévisible. Dans ces cas-là, il résulte une difficulté de mise en place d'action préventive. Ces derniers font l'objet d'une évaluation encore plus précise. Comme nous l'avons vu, les actions préventives servent à prévenir l'occurrence future de la cause racine d'une contamination et d'éviter la survenue de celle-ci.

Tableau 11 : Détectabilité du risque dans l'analyse de risque des sources de contaminations

<u>DéTECTABILITÉ POUR VÉRIFICATION D'EFFICACITÉ DES ACTIONS DE TRAITEMENT DU RISQUE</u>	
DéTECTABILITÉ ①	MOYEN DE DÉTECTABILITÉ ②

Les risques identifiés sont souvent détectables, grâce :

- aux contrôles environnementaux réalisés dans la ZAC,
- à la réhabilitation périodique des techniciens (par exemple à l'aide des *MFT* et des revues des pratiques d'habillage),
- aux audits internes de la ZAC qui sont des audits terrain réalisés tous les 2 mois chez Erytech Pharma.

Si les risques sont non identifiables, la case passe en rouge et cela permet de savoir où concentrer les efforts pour rendre l'action plus « prévisible », détectable, contrôlable, et y associer des actions en cas de risque de contamination élevée.

3.3.6. Amélioration continue de l'analyse de risque des sources de contaminations

Comme nous l'avons vu, le résultat de la cotation du risque résulte donc de la multiplication des 3 critères énoncés précédemment : gravité x niveau de charge x fréquence d'apparition potentielle du risque. Lorsque le niveau du risque identifié est

élevé, une action doit obligatoirement être proposée pour réduire sa cotation. La mise en place de plan d'action de type *CAPA*, *CC* ou autre, permet d'atténuer le risque. Si le risque est médium, mais qu'il n'y a aucun moyen de détectabilité, une action doit également être définie. Enfin, pour les risques médiums avec détectabilité et les risques bas, les actions sont possibles, mais pas obligatoires, ce sont des niveaux de risque acceptables.

L'analyse de risque est disponible pour la mise en place des modifications à venir, par exemple pour l'approbation des *CAPA* ou l'implémentation des plans d'action. Son utilisation se découpe en plusieurs étapes : lorsque les *CAPA* sont approuvées et les actions implémentées, la cotation est diminuée avec une justification de cette baisse dans la maîtrise du risque. Une montée de version du document est ensuite enregistrée dans l'outil de Gestion Électronique Documentaire (GED).

L'idée, derrière la mise en place de ces actions visant à limiter le risque, c'est l'abaissement de la cotation associée au risque voire la disparition du risque en lui-même. L'analyse de risque peut également permettre des améliorations par la suite sur les différentes problématiques et points contaminants relevés. Il est important de repasser régulièrement en revue les actions proposées et finalement réalisées dans ce cadre, afin de créer un document dynamique et représentatif de la situation actuelle.

Le document a donc pour but d'être mis à jour régulièrement. Cette revue sera effectuée :

- lors de la clôture des événements qualifiés associés aux risques, c'est-à-dire les *CAPA*, et *CC* ouverts en réponse aux risques évalués comme hauts et moyens non détectables ;
- à la suite de réalisation d'actions préventives ou correctives (*CAPA*) initiées dans le cadre de processus de défaillance (par exemple déviations ou non-conformités pour l'entreprise nous servant d'exemple) ;
- en fonction de la situation de la ZAC de l'entreprise, des changements en termes d'équipement, de matériel, de méthode de nettoyage, maintenance ou autre, peuvent être implémentés et l'analyse de risque doit rester cohérente avec ces changements.

En somme, c'est un système dynamique qui a pour but d'évoluer et d'être flexible face à la situation de l'entreprise.

3.3.7. Résultats après mise en pratique de l'analyse de risque des sources de contaminations chez Erytech Pharma

Comme nous l'avons vu, l'analyse de risque liste les différentes actions impliquant un risque sur l'environnement de production : le transfert des matières, les actions de nettoyages mal réalisées, la maintenance des locaux et équipements. Un exemple de risque concernant la gestion des matières est visible dans le *tableau 12*.

Au final, après évaluation des activités réalisées dans l'environnement de production, 41 sources de contaminations microbiologiques et particulières en ZAC ont été identifiées.

Parmi ces risques de sources de contaminations en ZAC :

- 6 risques étaient en lien avec le matériel,
- 6 risques étaient en lien avec la méthode,
- 23 risques étaient en lien avec la main d'œuvre,
- 3 risques étaient en lien avec le milieu,
- 3 risques étaient en lien avec les matières premières.

3 de ces risques de contamination de la ZAC étaient hauts et ont entraîné l'initiation d'actions de correction et de prévention ou d'une justification lorsque le risque est contrôlé. 20 risques étaient médiums, 4 *CAPA* ont été initiées lorsque des actions pouvaient être mises en place. 18 risques de contamination ont été identifiés comme faibles et n'ont pas entraînés d'initiation d'actions de correction ou prévention. Tous niveaux de risques confondus, 7 *CAPA* et justification ont été initiées dans l'entreprise.

Par exemple, de nombreux risques identifiés chez Erytech Pharma portent sur le transfert des matières et la vérification de leur stérilité. Une matière amenée à entrer en ZAC doit être contrôlée pour éviter la contamination de l'environnement. La conformité de l'état de stérilité est contrôlée afin de garantir l'asepsie du produit. Pour s'assurer de la conformité de la stérilité des matières, c'est la vérification du certificat de stérilité qui fait foi. C'est ensuite le nettoyage qui garantit l'absence de contamination sur les matières premières. La détection d'une contamination apportée par les matières se traduit par un prélèvement positif dans les locaux de production ou sur les gants des opérateurs de production.

Tableau 12 : Exemple de risque concernant la contamination des matières dans
l'analyse de risque des sources de contaminations d'Erytech Pharma

Description du risque						Type de contamination	Cause potentielle de l'événement/risque (5M)				
Identifiant	Item	Etape du process	Service responsable de l'action	Dysfonctionnement ayant engendré la contamination	Risque de contamination		Matériel	Méthode	Main d'œuvre	Milieu	Matière
1	Stockage	Stockage des matières à réception en zone non classée	Supply	Prolifération de contamination au stock des matières	Contamination excessive des matières conservées au stock destinées à entrée en ZAC, et entrée potentielle de particules en ZAC	Viable et non viable					x

3.4. Conclusion sur l'analyse de risque des sources de contaminations

L'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières en ZAC a démontré quels étaient les axes de réflexion concernant la maîtrise du risque aseptique de l'entreprise. L'approche d'analyse de risque est tout à fait adaptée aux médicaments injectables produits par traitement aseptique, car elle permet de faire un **état des lieux des menaces de contamination** qui pèsent sur l'environnement du produit. La méthodologie appliquée à l'analyse de risque dans cette thèse est volontairement généraliste et propose une façon de traiter la problématique qui était : comment mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination pour une entreprise de médicaments injectables sans stérilisation finale. Grâce à la structure du document d'analyse de risque présentée, nous avons pu connaître les risques de contamination, développer la stratégie de contamination de l'entreprise et donc apporter **un premier élément** de réponse à cette problématique.

Cependant, la réalisation d'une unique analyse de risque n'est pas suffisante pour la maîtrise totale de ce risque. La garantie que le produit soit stérile, sans particule et apyrogène, n'est pas seulement constituée d'une analyse des opérations de la ZAC, mais bien de l'approche itérative des suivis et contrôles de l'environnement, des matières entrantes, des équipements ou des technologies utilisés.

L'analyse de risque revue et consultée ainsi que la stratégie de contrôle des contaminations de l'entreprise permet une aide au traitement des processus de défaillance.

Les résultats de cette analyse sont un prérequis à la mise en place du document de *CCS* (présenté en partie 4). En effet, dans ce document, il est important de formaliser les contrôles et le système de suivi des risques déjà identifiés. La *CCS* devra prendre en compte les modifications de cette analyse de risque des sources de contaminations de la ZAC. Si cette analyse conduit par exemple à réaliser des contrôles supplémentaires ou à changer la stratégie de contrôle de l'environnement, la *CCS* devra être mis à jour en conséquence.

4. Mise en place d'un document de stratégie de contrôle de la contamination

4.1. Introduction générale de la CCS

Nous l'avons vu dans l'étude du *draft* de l'annexe 1, les autorités sanitaires européennes demandent plus d'anticipation, de réflexion globale sur le processus de production du produit et sur ses contrôles. Cette réflexion s'articule en une stratégie qui doit être basée sur une évaluation scientifique des pratiques en place et une gestion du risque de contamination en lien avec la production de médicaments injectables.

Selon la définition du dictionnaire *Le Robert*, une stratégie correspond à l'art d'élaborer un plan d'actions coordonnées (32). La stratégie de contrôle de la contamination permet de comprendre le processus de production et de mettre en pratique l'évaluation et la gestion des risques (33). Cette stratégie fait intégralement partie du système qualité des sites de production et doit être appliquée dans toutes les entreprises de fabrication de médicaments injectables.

Pour assurer la bonne réalisation d'une stratégie de contrôle de la contamination, il est essentiel de comprendre ce que les autorités de santé entendent par « contrôle ». Les contrôles mis en place dans le contexte de la CCS permettent la détection de modifications dans l'environnement de la production du médicament. Ce sont des éléments clés pour le maintien du niveau d'asepsie de la production. Mettre en place une stratégie globale du contrôle de la contamination, c'est maximiser la confiance placée dans la maîtrise des contrôles de l'environnement et du processus de production.

Des stratégies de contrôle du risque de contamination sont établies à chaque étape de la vie du médicament jusqu'au produit fini, mais bien souvent de manière isolée. En effet, le contrôle de la contamination et les mesures prises pour minimiser les risques de contamination sont effectués successivement et parfois sans cohésion. Ces données sont généralement évaluées, contrôlées et surveillées individuellement. La stratégie globale mise en place harmonise et fait le lien entre tous les contrôles effectués quotidiennement, hebdomadairement, mensuellement, annuellement et les mesures de maîtrise des risques de contamination (par exemple le nettoyage de la ZAC). Prenons un exemple pour illustrer cet argument. Un contrôle environnemental étant parfois réalisé après ou avant

le nettoyage de la ZAC n'aura pas le même impact sur l'évaluation de l'état de l'environnement de production. Celui-ci appréciera l'état de la ZAC avant nettoyage ou l'efficacité du nettoyage, quand réalisé après nettoyage. Le moment choisi sera fonction de ce que l'entreprise décide d'analyser (l'état de la ZAC ou l'efficacité du nettoyage). Il n'y a pas de mauvais choix, mais pour pouvoir étudier les résultats de ces prélèvements, il faut qu'ils soient comparables et donc réalisés toujours au même moment. Dans ce cas, l'établissement d'une stratégie de contrôle de la contamination permet à l'entreprise de formaliser les prélèvements environnementaux en cohérence avec les actions de maîtrise des risques de contamination. L'analyse des résultats des contrôles permise par la CCS doit être :

- collective, rassemblant l'ensemble des données ;
- cohésive, assurant leur unité ;
- matricielle, initiant alors une relation transversale entre les résultats, afin de maîtriser l'impact des étapes du cycle de vie du produit.

La mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination à Erytech Pharma est en lien avec la volonté de maîtriser au mieux le processus de production, le fonctionnement de la ZAC et les risques associés. Le produit eryaspase possède des caractéristiques complexes qui lui sont propres (non stérilisable, avec une date de péremption courte). De ce fait, la stratégie de maintien et de contrôle de l'asepsie doit être **robuste et efficace** afin de détecter au mieux les contaminations, et les écarter pour protéger le patient. Cette stratégie est une réflexion et une étude de l'intégralité des pratiques de l'entreprise qui se base sur des analyses de risques propres à celle-ci.

4.2. Méthode générale de construction de la structure d'une CCS selon le *draft* de l'annexe 1 des BPF

Lors de la rédaction du document de stratégie de contrôle de contamination, la conception des locaux et des processus doit apparaître. Plusieurs parties doivent obligatoirement être citées selon le *draft* de l'annexe 1 des BPF (9) :

- « locaux et équipements ;
- personnel ;
- réseaux d'alimentation de la ZAC (eau, gaz, vide si applicable) ;

- contrôle des matières premières y compris les contrôles en cours de fabrication ;
- contenant et fermeture du produit ;
- approbation des fournisseurs, tels que les fournisseurs de composants clé, la stérilisation des composants et les systèmes à usage unique et les services ;
- pour les services externalisés, tels que la stérilisation, des preuves suffisantes doivent être fournies au donneur d'ordre pour s'assurer que le processus fonctionne correctement ;
- évaluation des risques du processus ;
- validation du processus ;
- maintenance préventive, maintenir l'équipement, les réseaux d'alimentation de la ZAC et les locaux (maintenance planifiée et non planifiée) à une norme qui n'ajoutera pas de risque important de contamination ;
- nettoyage et désinfection ;
- systèmes de surveillance - comprenant une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes modernes et scientifiquement fondées qui optimisent la détection de la contamination de l'environnement ;
- prévention – tendances, investigations, actions correctives et préventives (*CAPA*), détermination des causes racines et besoin d'outils d'enquête plus complets ;
- amélioration continue basée sur les informations dérivées de ce qui précède. »

Le document de la *CCS* dresse le mode d'emploi du contrôle de la contamination de l'industrie. Selon le paragraphe 2.3 du *draft* de l'annexe 1, le document de *CCS* doit (9) :

- définir tous les points de contrôle critiques ;
- évaluer l'efficacité de tous les contrôles ;
- évaluer les mesures de surveillances employées pour gérer les risques associés à la contamination.

Le concept de la *CCS* est novateur, cependant, les industries ont évidemment déjà formalisé des documents répondant aux différents éléments la constituant afin de maîtriser leur risque de contamination. Le document de stratégie de contrôle de la contamination peut alors être un rassemblement de plusieurs références documentaires déjà existantes dans l'entreprise. Quand des informations manquent, ou lors de

changements dans le contrôle de l'environnement et du produit, il est nécessaire d'ajouter ces informations dans la stratégie rédigée pour la rendre exhaustive. Toutes les informations manquantes ou modifiées volontairement par rapport à ce qui est demandé dans le *draft* de l'annexe 1 nécessitent une justification dans la *CCS*.

Deux formes de documents peuvent être envisagées pour la création de ce document de stratégie de contrôle des contaminations. La première est la création d'un document réunissant tous les documents déjà existants ou leur référence, concernant les activités de contrôle et maintien de l'assurance de stérilité du produit. La deuxième est la création complète d'un document nouveau et unique sans lien avec ceux existants qui détaillerait l'ensemble des outils adoptés en lien avec la stratégie de contrôle de la contamination. Le choix est pris en fonction des procédures déjà existantes et du fonctionnement documentaire de l'entreprise. Chez Erytech Pharma, c'est la première forme qui a été choisie, car la solution était jugée la plus simple à réaliser et à mettre en place.

Les résultats présentés dans la partie 4.3 détaillent la structure du document de *CCS* dans l'entreprise de médicaments injectables en utilisant la méthodologie exposée précédemment.

4.3. Résultats : structure du document de stratégie de contrôle de la contamination chez Erytech Pharma

4.3.1. Forme générale du document

La mise en place de la *CCS* est en lien avec la gestion globale de la contamination du site de production de l'industrie. Après avoir refondu l'analyse de risque des sources de contamination particulières et microbiologiques en ZAC, il paraît intéressant de faire le lien de la gestion de ces risques avec le document reprenant toute la stratégie de contrôle de la contamination de l'entreprise.

La forme générale du document a été décidée par une équipe multidisciplinaire. Cette équipe était composée de personnes en charge de la création du document et d'autres responsables de sa relecture et correction éventuelle. L'équipe de travail est choisie en fonction des compétences et connaissance de chacun. Pour créer un document de stratégie de contrôle de la contamination, il faut :

- un représentant des nettoyages, contrôles et systèmes de suivi environnemental en place,
- un représentant des systèmes de qualification et validation de l'entreprise,
- un représentant des activités liées à la production,
- un représentant du respect des normes réglementaires du produit et dispositions prises pour le maintien de la qualité requise du produit pour l'usage auquel il est destiné.

Dans la partie bibliographique, nous avons vu que la gestion des « 5 M » est importante pour le contrôle des contaminations en ZAC. Le document de la CCS est donc présenté sous forme de « 5 M » (Matériel, Méthode, Matière, Main d'œuvre, Milieu). Le document est créé pour devenir un document de référence avec pour mission de faire converger tous les documents déjà existants sur le contrôle de la contamination et les mettre en lien.

Pour mieux comprendre la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination d'Erytech Pharma, nous pouvons reprendre la structure du document de CCS créée en 2021. Celui-ci se compose des « 5 M », correspondant à la source potentielle du risque de contamination ainsi que d'une partie sur le suivi du CCS et des données engendrées (cf. sommaire en *figure 9*).

I.	Introduction	2
I.1	Objet.....	2
I.2	Domaine d'application	2
I.3	Référentiels.....	2
II.	Définitions et abréviations	2
III.	Procédure	3
IV.	5M	3
IV.1	Locaux (Milieu)	3
IV.1.1.	Zone à Atmosphère Contrôlée.....	3
IV.1.2.	Services externalisés en lien avec les locaux	4
IV.1.3.	Nettoyage et désinfection des locaux	4
IV.1.4.	Système de monitoring environnemental des locaux.....	4
IV.2	Équipements (Matériel)	5
IV.2.1.	PSM	5
IV.2.2.	Autres équipements	5
IV.2.3.	Maintenances préventives	5
IV.3	Personnel (Main d'œuvre).....	6
IV.3.1.	Personnel	6
IV.3.2.	Système de monitoring	6
IV.4	Matières premières.....	7
IV.4.1.	Contrôle des matières premières	7
IV.4.2.	Cas particulier du CGR.....	7
IV.4.3.	Gestion des fournisseurs.....	7
IV.4.4.	Désinfection des matières	7
IV.5	Process (Méthode)	8
IV.5.1.	Process design	8
IV.5.2.	Analyse de risque process	8
IV.5.3.	Méthodes de contrôle.....	8
IV.5.4.	Validations de méthodes analytiques	8
IV.5.5.	Validation du process	8
V.	Suivi de la performance	9
V.1	Prevention et correction	9
V.2	Amélioration continue.....	9
V.3	Revue périodiques d'efficacité	9
V.3.1.	Comité Clean Room Management	9
V.3.2.	Rapports semestriels	10
V.3.3.	RPQP	10
Annexe 1 : Moyens de maîtrise		11

Figure 9 : Sommaire de la CCS d'Erytech Pharma

Les cinq parties du document correspondantes aux « 5 M », ont pour but d'expliquer comment est maîtrisée la contamination de chaque catégorie. L'utilisation des « 5 M » permet de regrouper facilement les données en grandes sections et d'en faciliter la recherche. Tous les éléments présents dans ce document répondent aux exigences du *draft* de l'annexe 1. Si un élément est volontairement choisi comme différent de ce qui

est demandé dans le *draft* de l'annexe 1, il est spécifiquement justifié pour attester de son efficacité. La stratégie de contrôle de la contamination doit être intégrée à l'ensemble des services en lien avec le produit. Tous les points de contrôle critiques du processus (de conception, procédural, technique et organisationnel) sont définis.

La partie suivante concerne le suivi d'efficacité de la stratégie de contrôle et des données engendrées par celles-ci. Un lien avec les techniques de prévention et correction des écarts observés en lien avec la maîtrise des contaminations est fait. Ce suivi permet de créer des tendances et d'analyser l'état global de l'environnement et de son contrôle. Ces données sont collectées et analysées périodiquement afin d'élaborer des plans de lutte contre les contaminations ou de maintien de l'état attendu.

Au travers de la partie de définition des « 5 M » et de suivi de la performance de la CCS, Erytech Pharma renvoie vers les procédures, les instructions et les formulaires d'enregistrement lui permettant de suivre l'ensemble de sa ZAC, de sa conception à son exploitation. Les documents de procédures correspondent à l'explication et la justification d'une activité. Les documents d'instructions correspondent au protocole de l'application d'une activité. Enfin, les documents de formulaires permettent l'enregistrement des données liées à la réalisation d'une activité. Ces enregistrements permettent la traçabilité et le suivi des activités.

Dans le sommaire du document de la CCS d'Erytech Pharma, une annexe « maîtrise des contaminations » est citée. Le rôle de cette annexe est de lister l'ensemble des indicateurs visuels des contrôles environnementaux. Cette annexe se présente sous la forme d'un tableau reprenant les « 5 M » et décrivant les indicateurs de chaque activité contrôlée du « M » en question. Les indicateurs visuels retranscrivent les résultats des contrôles environnementaux. Ils servent de support pour le traitement des écarts en lien avec les contaminations, mais aussi à dresser un état des lieux de la ZAC. Erytech Pharma possède différents indicateurs basés sur les seuils limites de contamination établies par les BPF.

Les parties détaillées à la suite (parties 4.3.2 à 4.3.7.2) correspondent à l'architecture du document. La construction et l'utilité de chaque section, selon les attendus du *draft* de l'annexe 1 des BPF et en prenant l'exemple de l'entreprise Erytech Pharma y seront détaillées.

4.3.2. Milieu

La partie Milieu correspond à la partie « locaux » utiles à la production du *draft* de l'annexe 1 mais aussi aux notions de :

- maintenance préventive des locaux (maintenance planifiée et non planifiée) à une norme donnée d'asepsie des locaux ;
- nettoyage et désinfection des locaux ;
- systèmes de surveillance des locaux.

Dans cette partie, les locaux utilisés, les activités réalisées en leur sein, leur nettoyage et leur désinfection et enfin le système de suivi de l'environnement en place d'Erytech Pharma sont détaillés dans le document de la CCS. La section milieu de l'entreprise Erytech Pharma est composée de la ZAC et de sa Centrale de Traitement d'Air (CTA).

4.3.2.1. Zones à atmosphère contrôlée (ZAC)

La partie du document de la CCS d'Erytech Pharma portant sur la ZAC contient :

- les plans de la ZAC ;
- la conception de la ZAC ;
- l'ensemble des zones qualifiées initialement et requalifiées de façon périodique ;
- la méthode de suivi environnemental de la ZAC ;
- les flux de l'unité de production : le personnel, les matières premières, les équipements, le produit fini, les divers déchets ;
- les sources de contaminations microbiologiques et particulaires en ZAC (disponibles dans l'analyse de risque du même nom, dont la méthodologie est présentée en partie 3.3) ;
- la notion d'accès restreint de la ZAC seulement au personnel autorisé et habilité à l'entrée et à l'habillage ;
- le rappel de la traçabilité des interventions en ZAC.

Pour produire des médicaments injectables, l'entreprise utilise une classe A dans B, afin de limiter au maximum les contaminations. La classe A qui est la plus exigeante en matière de contrôle de contamination est représentée par les PSM. Ce sont des équipements présents dans chaque box de production (définis en partie 4.3.3.1).

4.3.2.2. Centrale de Traitement d'Air (CTA)

La CTA permet le renouvellement de l'air des salles blanches et le maintien des pressions entre les différentes zones classées. Une salle en surpression rejette l'air, potentiellement contaminé, vers l'extérieur et préserve ainsi l'intérieur de la zone classée. L'air traverse des filtres qui vont retenir les impuretés de l'air. Des différentiels de pression sont créés entre les différentes zones.

Dans le document de la CCS d'Erytech Pharma, la partie concernant la CTA contient les points suivants :

- la définition et l'utilité de la CTA en ZAC ;
- l'utilisation, l'entretien, l'exploitation de la CTA ;
- les procédures à suivre pour le démarrage et l'arrêt de la CTA ;
- le suivi des deltas de pressions ;
- la description du logiciel connecté pour obtenir les données environnementales en temps réel et le déclenchement des alarmes ;
- la conduite à tenir en cas d'arrêt de CTA en termes de sécurisation du produit et des locaux.

La ZAC peut être imaginée comme une succession de différentes salles en surpression les unes par rapport aux autres (visible en *figure 10*) afin de protéger l'environnement de production du produit.

Couloir de visite	Vestiaire	SAS vestiaire	Circulation de production	Locaux de production
Non classé	Non classé	Classe D puis C puis B	Classe B	Classe B
0 Pa*	+ Pa*	++ Pa*	+++ Pa*	++++ Pa*

*Pa : Pascal, unité de pression.

Figure 10 : Schéma des deltas de pression de la ZAC

4.3.2.3. *Nettoyage et désinfection des locaux*

Le nettoyage et la désinfection des locaux sont primordiaux afin de lutter contre l'émergence et l'installation des contaminations dans les locaux.

La partie du document de la CCS sur le nettoyage et la désinfection des locaux de production doit aborder selon Erytech Pharma :

- les principes globaux et la méthodologie précise du nettoyage ;
- les étapes, périodicité, fréquence des nettoyages en fonction des différents types de zones ;
- les techniques de nettoyage à suivre ;
- la liste des produits désinfectants et détergents autorisés ;
- le suivi de fréquence des nettoyages grâce au traçage de celui-ci sur les formulaires appropriés ;
- le contrôle de l'efficacité sur les nettoyages des locaux grâce à des audits périodiques des pratiques de nettoyage et à l'analyse des données issues du suivi environnemental ;
- les principes à suivre en cas de réalisation d'une mise à blanc de la ZAC.

4.3.2.4. *Système de suivi environnemental des locaux*

Le suivi environnemental des locaux d'Erytech Pharma se base sur les données disponibles en continu grâce au logiciel de suivi des critères de la ZAC (pression, température, hygrométrie) et le suivi microbiologique et particulière. Cette partie du document de la *CCS* de l'entreprise, sur le système de monitoring environnemental aborde les points suivants :

- la définition et l'explication de l'utilisation du logiciel de suivi des critères de la ZAC et les alarmes paramétrées pour avertir des contaminations ;
- la justification des alarmes du logiciel de suivi de la ZAC et leur acquittement ;
- l'explication des contrôles environnementaux microbiologiques (prélèvements viables) et particuliers (prélèvements non viables) réalisés en phases de production et hors production de façon périodique ;
- la description de la revue et l'analyse des données engendrées par les contrôles microbiologiques et particuliers.

4.3.2.5. *Services sous-traités*

La sous-traitance de certains services est possible dans les industries pharmaceutiques. Si c'est le cas, une partie devra y être consacrée dans la *CCS*, rassemblant les preuves suffisantes fournies au détenteur du contrat pour s'assurer que le service externalisé fonctionne correctement.

Ces services sont suivis et les exigences sont les mêmes pour l'entreprise initiant le contrat que pour celle réalisant le service. Le niveau d'exigence donné par la *CCS* pour les entreprises de production du médicament est reporté sur les entreprises de sous-traitance. Ceci implique une irréprochabilité de la traçabilité, de la formation, du respect des règles établies par l'entreprise en lien avec la réglementation en vigueur.

Pour assurer une bonne adéquation entre le cahier des charges établi à l'ouverture du contrat et la réalisation des services par l'entreprise externe, des audits externes sont organisés. L'intervention d'une société externe nécessite une habilitation par l'entreprise.

4.3.2.6. Moyen de maîtrise du milieu

La maîtrise des contaminations du milieu passe par le suivi environnemental des locaux. Cette partie est résumée dans l'annexe du document de la CCS d'Erytech Pharma (extrait visible dans le *tableau 13*). Chaque moyen de maîtrise est consigné dans le tableau avec la précision du « M » associé, des éléments précis du « M » à contrôler, les moyens de détection de la dérive et les actions à mettre en place en cas de détection d'une dérive ou d'un écart.

Tableau 13 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive du milieu

« M »	Élément précis du « M » à maîtriser	Moyen de détection de la dérive	Action en cas de détection de dérive
Milieu	ZAC : contamination par des particules viables/non viables	Suivi environnemental : - seuils d'action - seuils d'alerte - taux globaux de contamination	<u>En cas de dépassement de seuil d'action</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance <u>En cas de dépassement de seuil d'alerte</u> : suivi en comité d'analyse des tendances de l'environnement de la ZAC, discussion pour savoir si action nécessaire ou non, possibilité d'ouvrir des CAPA Suivi des taux globaux de contamination lors des comités d'analyse des tendances de l'environnement de la ZAC
	CTA	Suivi des deltas de pression : seuils d'alerte et seuil d'action	<u>En cas de dépassement de seuil d'action</u> : les actions à mener sont décrites dans le guide pour l'acquittement des alarmes <u>En cas de dépassement de seuil d'alerte</u> : suivi en comité mensuel d'analyse des tendances de l'environnement avec discussions pour savoir si une action est nécessaire ou non : possibilité d'ouvrir des CAPA

	Nettoyage des locaux	Vérification du respect des fréquences de nettoyage sur les par le responsable Assurance de Stérilité ou délégué	<u>En cas de non-respect des fréquences de nettoyage</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance
--	----------------------	--	---

4.3.3. Matériel

La partie Matériel correspond à la partie « équipements » utiles à la production du *draft* de l'annexe 1 mais aussi les notions de :

- maintenance préventive de l'équipement (maintenance planifiée et non planifiée) à une norme d'asepsie définie ;
- nettoyage et désinfection ;
- système de surveillance.

Dans cette partie, les équipements utilisés à Erytech Pharma, leur fonctionnement et leur validation, les activités réalisées grâce à eux, leur nettoyage, leur désinfection et le système de suivi de l'environnement en place sont décrits. Le matériel utilisé à Erytech Pharma correspond aux différents PSM, et d'autres équipements propres au processus d'encapsulation des érythrocytes.

4.3.3.1. Poste de sécurité microbiologique (PSM)

Les PSM à Erytech Pharma représentent la classe A de la ZAC, plus haute catégorie et distinction de propreté et d'asepsie. Ce sont des équipements indépendants, présents en classe B. Leur fonctionnement est similaire à celui de la ZAC.

Dans cette partie du document de la CCS d'Erytech Pharma sur les PSM, les points suivants sont définis :

- l'utilité des PSM, leur fonctionnement, leur maintenance, leur requalification et leur nettoyage en production et hors production ;
- les contrôles environnementaux viables et non viables réalisés dans les PSM pendant et hors phases de production, c'est-à-dire le suivi environnemental des PSM.

4.3.3.2. *Autres matériels*

D'autres équipements peuvent être utilisés en ZAC. Dans ce cas, il faut des exigences similaires à la gestion environnementale des PSM. Les contaminations potentiellement apportées par les équipements présents en ZAC, sont évitées par des nettoyages réalisés à des fréquences adaptées.

Le nettoyage de l'équipement doit être proportionné au risque lors du passage d'un équipement d'une zone non classée ou moins classée vers une zone de classe supérieure. Il est possible que des nettoyages supplémentaires soient nécessaires lors d'interventions exceptionnelles en ZAC, ou projection de matières sur un équipement. La gestion des actions polluantes en lien avec les équipements est à inclure dans la CCS.

4.3.3.3. *Maintenance du matériel*

La maintenance des équipements permet de prévenir une éventuelle dérive des équipements. Potentiellement génératrices de particules inertes dans les zones classées, les activités de maintenance sont polluantes pour l'environnement de la ZAC et demandent une analyse en amont et une gestion des conséquences de celle-ci. Il convient de tracer la réalisation des actions réalisées en ZAC. L'évaluation des risques pour la stérilité du produit doit être réalisée. La définition d'actions supplémentaires de remise à niveau de l'asepsie de la ZAC après des actions de maintenance peut être nécessaire, telle que :

- la mise en quarantaine d'un équipement,
- la mise en quarantaine d'une zone classée,
- un nettoyage supplémentaire.

4.3.3.4. *Moyen de maîtrise du matériel*

La maîtrise des contaminations du matériel (visible dans le *tableau 14*) passe par le suivi environnemental des équipements, mais aussi la réalisation du nettoyage adéquat à la bonne fréquence et la vérification des qualifications de l'équipement. Les moyens de maîtrise de chaque « M » sont consignés dans l'annexe du document de la CCS et revus en comité d'analyse des tendances de l'environnement. Ils sont présentés sous formes sous forme de tableau lors de ces comités.

Tableau 14 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive matériel

« M »	Élément précis du « M » à maîtriser	Moyen de détection de la dérive	Action en cas de détection de dérive
Matériel	PSM : contamination de la classe A par des viables/non viables	Suivi environnemental en classe A (partie 4.3.3.1) lors des phases de production : seuils d'action et d'alerte	<p><u>En cas de dépassement de seuil d'action</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance</p> <p><u>En cas de dépassement de seuil d'alerte</u> : suivi en comité d'analyse des tendances de l'environnement avec discussion pour savoir si une action est nécessaire ou non : possibilité d'ouvrir des <i>CAPA</i></p>
	Nettoyage des PSM	Nettoyages complémentaires des PSM (hebdomadaires et mensuels avec sporicide) (partie 4.3.3.1)	<u>En cas de non-respect des fréquences de nettoyage</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance
	Autres équipements utilisés en ZAC	Suivi du nettoyage des équipements vérifié régulièrement (partie 4.3.3.2)	<u>En cas de non-respect des fréquences de nettoyage</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance
	Qualification des équipements	Lors des phases de production, une vérification de la qualification des équipements est faite	<u>En cas d'utilisation d'un équipement non qualifié</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance

4.3.4. Main d'œuvre

La partie Main d'œuvre correspond à la section « personnel » dans le *draft* de l'annexe 1 mais aussi le système de surveillance du personnel. Cette partie présente la gestion et le suivi du personnel entrant en ZAC à Erytech Pharma afin de limiter les contaminations de l'environnement et du produit.

4.3.4.1. Formation du personnel

La formation et la qualification du personnel sont des moyens de défense face à l'émergence des contaminations. La partie formation du personnel dans le document de la CCS de Erytech Pharma comporte :

- l'obligation, le déroulement et la traçabilité de formation au PSM et aux pratiques aseptiques à l'ensemble du personnel intervenant dans la fabrication et le contrôle du médicament (manipulations spécifiques du poste) ;
- l'obligation et le déroulement de formation à l'entrée en ZAC et à l'habillage, le lavage et désinfection des mains et des gants pour le personnel susceptible d'entrer en ZAC ;
- la réalisation d'habilitation à l'habillage en ZAC initiale puis périodique.

4.3.4.2. Système de suivi environnemental du personnel

Le suivi environnemental du personnel est utilisé pour la surveillance des pratiques des opérateurs entrant en ZAC. Dans l'entreprise Erytech Pharma, il se constitue d'un relevé des contaminations retrouvées dans les productions des opérateurs, d'une observation des pratiques et d'un contrôle des tenues permettant l'habilitation initiale et périodique du personnel à l'habillage.

Le système de suivi environnemental du personnel dans la CCS d'Erytech Pharma, détaille :

- l'existence d'un système de monitoring du personnel ;
- la réalisation des *Media Fill Test (MFT)* initiaux et périodiques selon les procédures en place, la procédure de réalisation d'un *MFT* est décrite en partie 4.3.6.4 ;
- la réhabilitation des opérateurs en cas d'absence prolongée via un *MFT* ;
- les observations des pratiques des opérateurs par des experts du traitement aseptique pendant les *MFT* ou les autres lots ;
- la réalisation d'une analyse de tendance par technicien.

4.3.4.3. Moyen de maîtrise de la main d'œuvre

Le contrôle des contaminations induites par la main d'œuvre peut être effectué à l'aide de ses moyens de maîtrise, consignés dans le tableau d'annexe de la CCS d'Erytech Pharma (visible dans le *tableau 15*). La formation et l'habilitation initiale et périodique du personnel permettent de garantir l'absence de dérive de pratiques.

Tableau 15 : Moyen de détection et de maîtrise d'une dérive de la main d'œuvre

« M »	Élément précis du « M » à maîtriser	Moyen de détection de la dérive	Action en cas de détection de dérive
Main d'œuvre	Formation du personnel intervenant dans la fabrication et le contrôle du médicament	Lors des phases de production, une vérification de la qualification (partie 4.3.4.1) des opérateurs est réalisée et tracée sur le formulaire adapté	<u>En cas d'opérateur non qualifié ayant participé aux opérations de fabrication et de contrôle du médicament</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance
	Formation à l'habillage et à l'entrée en ZAC de toutes les personnes susceptibles d'entrer en ZAC	Réalisation d'une formation théorique, d'une habilitation initiale et d'une habilitation périodique avec gestion des accès en lien avec cette réhabilitation Le personnel extérieur devant entrer en ZAC doit être accompagné	Toute personne n'étant pas ou plus habilitée à rentrer en ZAC doit rentrer accompagnée. <u>En cas de prélèvement non conforme lors des habilitations</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance
	Habilitation des techniciens de production aux pratiques aseptiques	<i>MFT</i> initiaux et périodiques réalisés et observation des pratiques aseptiques lors des <i>MFT</i> par un expert et à minima une fois tous les 2 ans	<u>En cas de <i>MFT</i> non conforme</u> : initiation et traitement d'un processus de défaillance <u>En cas de pratiques non adaptées, détectées lors des observations des pratiques</u> : des mesures devront être prises en fonction de la dérive détectée
	Dérive de pratique des techniciens entraînant une augmentation des NC	Une tendance technicien est analysée à chaque dépassement de seuil d'action et une revue de ces tendances est réalisée lors des comités d'analyse des tendance de l'environnement (partie 4.3.7.2)	<u>En cas de dérive identifiée</u> : des mesures devront être prises en fonction de la dérive détectée Lors des suivis en comité d'analyse des tendances de l'environnement, des discussions sont possibles pour savoir si des actions sont nécessaires ou non : possibilité d'ouvrir des <i>CAPA</i>

4.3.5. Matières premières

La partie Matières premières décrit les matières utiles à la production et correspond aux sections suivantes du *draft* de l'annexe 1 des BPF :

- le contrôle des matières premières, y compris les contrôles en cours de fabrication ;
- les contenants du produit ;
- l'approbation des fournisseurs, tels que les fournisseurs de composants clé, la stérilisation des composants et les systèmes à usage unique ;
- les preuves suffisantes fournies au donneur d'ordre pour s'assurer que le processus des services externalisés fonctionne correctement, comme par exemple la stérilisation des matières premières ;
- le nettoyage et désinfection des matières premières avant entrée en ZAC.

Dans cette partie, il est présenté : les matières premières choisies, leur utilisation, leur validation, leur nettoyage, leur désinfection et enfin le système de suivi des matières premières en place à Erytech Pharma. Pour l'entreprise, l'ensemble des matières et consommables en lien avec la production sont stériles dès leur réception, car le produit ne permet pas de stérilisation finale.

4.3.5.1. *Contrôle des matières premières*

La première étape du flux des matières premières est leur contrôle. La partie sur les contrôles des matières premières dans la CCS d'Erytech Pharma, définit deux notions. La première concerne les procédures de contrôles particulières de chaque matière première selon leur spécification.

Ensuite, Erytech Pharma détermine une liste des matières premières autorisées en ZAC. Cette liste est disponible et permet la maîtrise des matières entrantes en ZAC. Les procédures et la liste des matières premières sont citées dans le document de stratégie de contrôle de la contamination.

4.3.5.2. *Nettoyage et désinfection de matières premières*

L'ensemble des matières entrant en ZAC subit une étape préalable de désinfection. La désinfection des matières premières est réalisée à chaque passage d'une zone classée à une zone d'une autre classe.

Le nettoyage et la désinfection des matières premières dans la CCS chez Erytech Pharma, présente les données suivantes :

- les flux d'entrée des matières en ZAC ;
- la méthode de désinfection des matières pour l'entrée en ZAC ou le passage de zones classées différemment ;
- la liste des produits désinfectants autorisés ;
- la validation de désinfection des matières ;
- la traçabilité de l'entrée des matières.

4.3.5.3. Gestion des fournisseurs de matières premières

Cette partie de la CCS concerne la gestion fournisseur et doit aborder ces aspects. Les grands principes de cette partie : l'approbation des fournisseurs, et la stérilisation des composants fournis.

L'entreprise d'Erytech Pharma a établi un cahier des charges qu'elle impose à ses fournisseurs de matières premières et qu'elle contrôle. Les fournisseurs de matières premières sont suivis concernant leur qualification, le respect du contrat établi entre les parties et la fréquence définie des audits externes. Les points critiques associés aux matières délivrées par les fournisseurs (par exemple le contrôle et la validation de la stérilité et de la stérilisation, la méthode de contrôle de l'absence d'endotoxines) peuvent être étudiés lors d'audits externes.

4.3.5.4. Moyens de maîtrise des matières premières

Les matières premières sont spécifiques. Elles doivent être stériles et désinfectées pour entrer en ZAC. La gestion de leur fournisseur permet la garantie de la conformité. Les moyens de maîtrise des matières premières sont consignés dans le tableau d'annexe de la CCS d'Erytech Pharma (observable dans le *tableau 16*).

Tableau 16 : Moyens de détection et maîtrise d'une dérive des matières premières

« M »	Élément précis du « M » à maîtriser	Moyen de détection de la dérive	Action en cas de détection de dérive
Matières premières	Stérilité des matières utilisées en ZAC (hors CGR)	L'ensemble des matières premières utilisées dans le cadre de la production du médicament sont contrôlées à réception et libérées à réception => comprenant notamment une vérification de stérilité pour l'ensemble des matières premières entrant en ZAC. Les certificats d'analyses de chaque lot de matière sont contrôlés avant libération (décrit dans la partie 4.3.5.1)	<p><u>Si une matière devait être utilisée en quarantaine</u> : une préautorisation exceptionnelle devra être initiée en amont (exigence 4.12 du <i>draft</i> de l'annexe 1)</p> <p>Si une matière est utilisée alors qu'elle est en quarantaine et qu'il n'y a pas eu de préautorisation, un processus de défaillance est rédigé et traité (détaillé en partie 4.3.7.1)</p>
	Cas du CGR	Le CGR utilisé pour la production est contrôlé à réception, ce contrôle est tracé	<u>En cas de non-conformité</u> sur l'un des points de vérification du CGR, celui-ci ne sera pas libéré, et un processus de défaillance est rédigé et traité
	Gestion des fournisseurs de matières	Les fournisseurs de matières premières en lien avec la production sont tous gérés d'un point de vue qualité (qualification des fournisseurs, fréquence d'audits). Les points critiques associés aux matières délivrées par nos fournisseurs (ex : contrôle et validation de stérilité et stérilisation, méthode de contrôle de l'absence d'endotoxines) pourront être revus lors des audits (détaillé en partie 4.3.5.3).	<u>En cas d'écart sur la gestion des fournisseurs</u> , des actions de remise en conformité et d'investigation devront être prises
	Désinfection des matières	<p>Les flux d'entrées des matières en ZAC sont décrits et consultables au travers de la CCS. L'ensemble des matières entrant en ZAC subissent une étape préalable de désinfection ; la méthodologie à suivre est décrite dans une instruction citée dans la CCS. L'étape d'entrée des matières en classe A ainsi que la méthodologie à suivre est décrite dans une instruction citée dans la CCS. Une formation est nécessaire pour pouvoir entrer des matières (cf. fiche de poste des techniciens de production).</p> <p>Un suivi d'entrée des matières est tracé. Une dérive pourra être identifiée via le monitoring environnemental des locaux.</p>	<p><u>En cas de dérive identifiée sur le monitoring environnemental des locaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - investigation menée dans le processus de défaillance rédigé si le seuil d'action est dépassé - discussion en comité d'analyse des tendances de l'environnement par rapport aux dépassements de seuils d'alerte

4.3.6. Méthode

La partie Méthode décrit le processus de production. Elle correspond aux sections suivantes du *draft* de l'annexe 1 :

- évaluation des risques du processus ;
- validation du processus ;
- systèmes de surveillance du processus de production ;
- fermeture du produit.

Dans cette partie, le processus de production d'Erytech Pharma, ses risques, les contrôles en place et sa validation sont définis.

4.3.6.1. *Processus de production*

La partie sur le processus de production dans la *CCS* de l'entreprise contient toutes les informations suivantes :

- le suivi,
- le contrôle de la poche finale.

Les contrôles en cours de production peuvent être ajoutés à cette partie dans le cas où ceux-ci apportent des données en matière de gestion de la contamination du produit et de son environnement. Le processus de production est étudié afin de limiter au maximum l'apparition de contamination dans le produit. A Erytech Pharma, l'ensemble des phases de connexions aseptiques (phases ouvertes) sont effectuées dans une classe A dans B et les phases fermées se déroulent en classe B. Des mesures appropriées de contrôle visuel et documentaire existent pour assurer l'intégrité des composants utilisés dans les connexions aseptiques. La démonstration de la maîtrise de ces phases ouvertes est permise par le processus de validation de l'asepsie : le *MFT*, développé dans la partie 4.3.6.4.

Les risques et exigences associés au processus aseptique, sont identifiés, évalués et contrôlés de manière appropriée dans une analyse de risque du processus de production. Cette analyse de risques reprend l'ensemble des risques aseptiques en lien avec le processus de production. Évidemment, il est nécessaire que le design des contrôles environnementaux ne soit pas délétère au bon déroulement du processus de production.

4.3.6.2. *Méthodes de contrôle du produit final*

La partie sur les méthodes de contrôle du produit final dans le document de la CCS d'Erytech Pharma, contient l'ensemble des contrôles imposés au produit final et explique leur utilité, leurs résultats et les conséquences. C'est dans cette partie que la méthode de vérification de la fermeture (absence de fuite au niveau des soudures réalisées) des poches est inscrite.

4.3.6.3. *Validation de méthode analytique*

Le but de cette partie est de démontrer dans le document de la CCS, la validité des méthodes de contrôle du produit fini. Dans l'exemple d'Erytech Pharma, le produit eryaspase est un produit non stérilisable, utilisant du CGR humain comme matière première. Comme nous l'avons vu en partie bibliographie, il est nécessaire de vérifier l'absence d'endotoxines. La méthode de contrôle de l'absence des endotoxines du produit fini doit être validée.

La péremption du produit eryaspase est courte (5 jours). Comme expliqué en partie bibliographie, le résultat du test de stérilité est obtenu après libération du médicament par l'entreprise. Dans ce contexte, il est nécessaire d'avoir un système fiable et validé pour le test de stérilité. La méthode de tests de stérilité (hémocultures sur automate *BactAlert*) doit être validée pour être utilisable, car c'est une méthode externalisée.

4.3.6.4. *Validation du processus de production*

Cette partie définit, dans la CCS d'Erytech Pharma, les méthodes utilisées pour valider le processus de production. Le processus de production est validé grâce à la réalisation de simulation de remplissage aseptique ou *Media fill Test (MFT)*.

4.3.6.5. *Moyen de maîtrise du processus de production*

Les contrôles réalisés sur le produit fini et la validation des processus correspondent aux moyens de maîtrise du processus de production. Ces éléments sont détaillés dans le tableau d'annexe de la CCS d'Erytech Pharma (visible dans le *tableau 17*).

Tableau 17 : Moyens de détection et de maîtrise d'une dérive de la méthode

« M »	Élément précis du « M » à maîtriser	Moyen de détection de la dérive	Action en cas de détection de dérive
Méthode	Contrôles sur le produit fini	<p>Un contrôle des endotoxines est réalisé en systématique sur tous les lots de produits finis</p> <p>Un contrôle de stérilité est réalisé en systématique sur tous les lots de produits finis</p> <p>L'intégrité de la poche finale est vérifiée par le service contrôle qualité (détaillé en partie 4.3.6.2)</p>	<p><u>Si test d'endotoxine ou résultat d'hémoculture non conforme</u> : ouverture d'un processus de défaillance</p> <p><u>Si l'intégralité de la poche finale n'est pas conforme</u> : rédaction et traitement d'un processus de défaillance</p>
	Validation du processus	Réalisation régulière de <i>MFT</i>	<u>En cas de <i>MFT</i> non conforme</u> : rédaction d'un processus de défaillance

4.3.7. Suivi de la performance de la CCS

La partie de suivi de la performance de la stratégie de contrôle de la contamination correspond aux sections suivantes du *draft* de l'annexe 1 des BPF :

- systèmes de surveillance, comprenant une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes modernes et scientifiquement fondées qui optimisent la détection de la contamination de l'environnement ;
- prévention : tendances, investigations, actions correctives et préventives (*CAPA*), détermination des causes racines et besoin d'outils d'enquête plus complets ;
- amélioration continue basée sur les informations dérivées de ce qui précède.

Cette partie comprend les actions de prévention et correction utilisées à Erytech Pharma, ainsi que la revue périodique d'efficacité du système de suivi et de maîtrise des contaminations.

4.3.7.1. Prévention et correction

Cette partie de prévention et correction a pour but d'introduire dans la CCS de l'entreprise, les outils qualité qui corrigent et, à terme, préviendront les risques de

contamination. La gestion des événements qualité est directement en lien avec la maîtrise de la contamination. La gestion des anomalies, et le suivi des actions, pour tout sujet, notamment les sujets en lien avec la gestion de la contamination est réalisée à travers différents processus qualité adaptés. L'initiation de documents qualité pour consigner les écarts observés et les changements prévus permet la gestion et le contrôle de la contamination dans les salles blanches.

4.3.7.2. Revue périodique d'efficacité

Le but de la partie de revue périodique d'efficacité du CCS d'Erytech Pharma est d'expliquer comment formaliser et analyser les données environnementales engendrées par tous les contrôles effectués.

L'analyse des différentes données issues de la surveillance environnementale est permise grâce à un comité d'analyse des tendances de l'environnement. Réunis mensuellement, les membres de cette réunion parcourent l'ensemble des indicateurs du suivi environnemental de la ZAC. Ils évaluent l'impact des changements, suivent les actions en cours en lien avec la ZAC et l'assurance de stérilité du produit fini. Le programme de ce comité est défini par plusieurs éléments :

- l'analyse de tendances globales de non-conformités lors des contrôles en production ;
- l'analyse de tendances de non-conformités en fonction des locaux de production ;
- l'analyse de tendances de non-conformité en fonction des opérateurs de production ;
- l'analyse de tendances de non-conformités en fonction des points de prélèvements ;
- l'analyse de tendances de non-conformités lors des contrôles mensuels ;
- l'analyse de tendances des germes identifiés ;
- le suivi des dépassements de seuils d'alerte particulière et microbiologique ;
- le suivi des préalarmes et alarmes de pression au sein des locaux ;
- le suivi du traitement des non-conformités en cours (temps de traitement, localisation) ;
- le suivi du traitement des déviations en lien avec les locaux ou l'assurance de stérilité ;

- le suivi du traitement des actions en cours en lien avec les locaux ou l'assurance de stérilité (*CAPA* et *CC*).

Ces éléments sont listés dans le document de la *CCS* de l'entreprise et correspondent à la présentation des différents moyens de maîtrise des « 5 M ». La réunion mensuelle de pilotage des outils visuels et indicateurs des contrôles environnementaux reprend les points cités ci-dessus. Afin de comprendre la présentation des indicateurs visuels des moyens de maîtrise des « 5 M », nous pouvons prendre en exemple un indicateur visuel présenté lors de ces comités (*figure 11* et *figure 12*).

Lors des comités d'analyses des tendances, les dépassements des seuils d'alerte et seuils d'action en classe B par point de prélèvement par mois sont analysés. Les dépassements de seuils d'alertes n'entraînent pas d'initiation d'écart (*figure 11*). Ces dépassements permettent d'avertir, avant la survenue d'un dépassement de seuil d'action.

Les dépassements de seuils d'action observables dans la *figure 12* entraînent l'initiation d'un écart (une non-conformité environnementale dans le cas de l'entreprise nous servant d'exemple). Leur nombre, leur fréquence et les modifications observables dans le temps par rapport aux tendances déjà enregistrées sont étudiés. Les événements observés en ZAC sont un moyen de comprendre l'origine des dépassements enregistrés. Lorsque les taux de dépassement sont plus importants que le taux fixé, des actions sont initiées et implémentées.

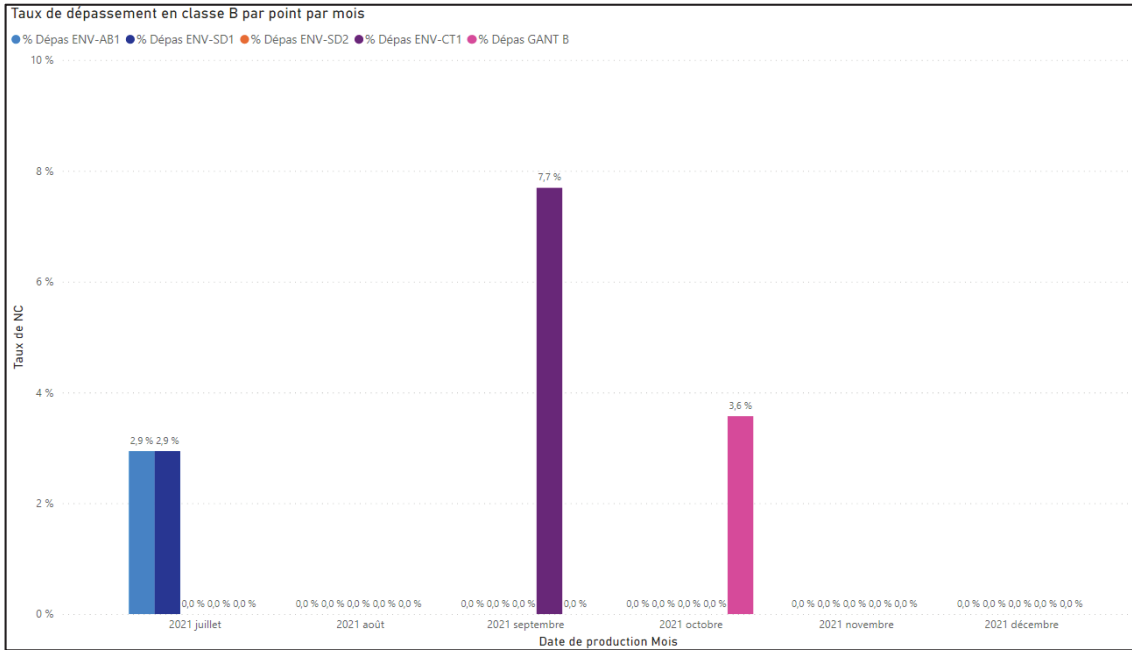


Figure 11 : Taux de dépassement des seuils d'alerte en classe B par point de prélèvement par mois

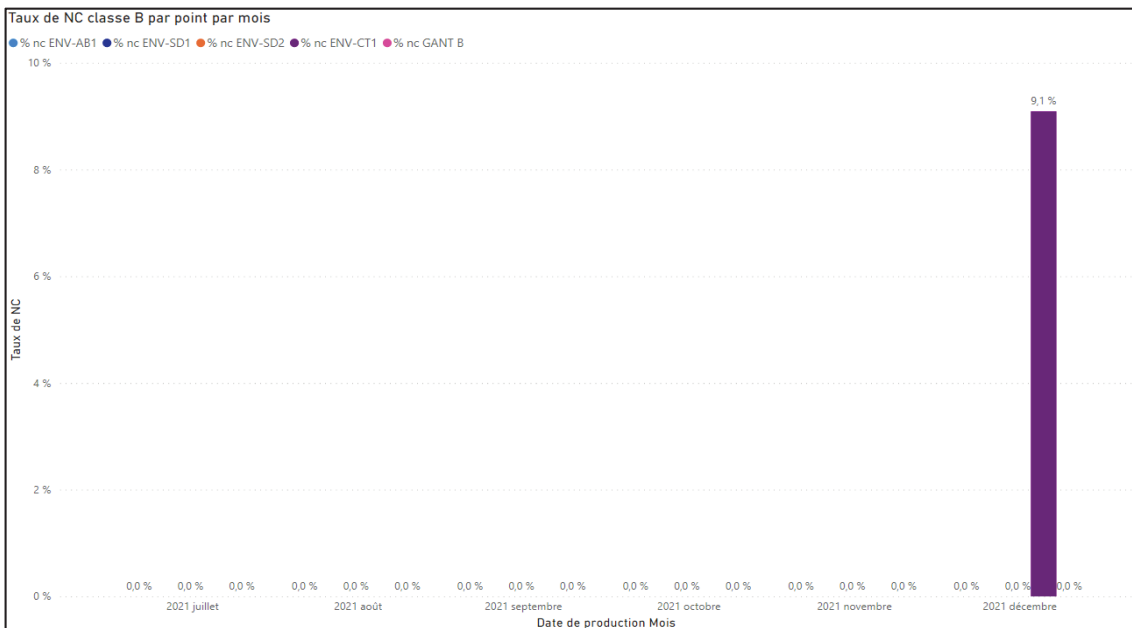


Figure 12 : Taux de dépassement des seuils d'action en classe B par point de prélèvement par mois

Les tendances et seuils acceptables pour ces éléments sont décrits dans les documents décrivant la gestion de l'environnement de production. Les références de ces documents sont disponibles dans la *CCS*. En cas de dérive identifiée lors de l'analyse des indicateurs visuels des tendances par le comité, des actions adaptées pourront être décidées conjointement et tracées dans une *CAPA*. Pour traiter une non-conformité due à une contamination, l'ensemble des tendances issues du comité de l'entreprise permet d'apporter une aide et d'investiguer avec plus d'éléments sur la cause de l'apparition de la contamination.

Dans cette partie de la *CCS* d'Erytech Pharma, la façon de rédiger des rapports de suivi des contaminations particulières et microbiologiques et des éventuelles actions associées est détaillée. Ces rapports sont réalisés semestriellement chez Erytech Pharma. A ces rapports s'ajoute un document plus global annuel sur la qualité du produit. Dans ce document, le résumé annuel des principaux éléments issus des rapports semestriels est détaillé (par exemple les événements majeurs, actions en cours ou mises en place, bilan des *MFT*).

4.4. Conclusion sur la *CCS*

La formalisation de la stratégie de contrôle de la contamination est un outil puissant de maîtrise du risque à condition que des mesures efficaces d'identification, de contrôle et de suivi soient en place. La structure du document de *CCS* élaboré par Erytech Pharma **répond à la problématique** de mise en place d'une stratégie de contrôle des contaminations formalisée dans une industrie de médicaments injectables et des exigences requises dans le *draft* de l'annexe 1.

La réalisation de cette formalisation des processus de maintien de la qualité par les « 5 M » est une condition *sine qua none* pour l'obtention d'une stratégie de maîtrise des contaminations robuste, complète et efficace en industrie pharmaceutique.

La stratégie de contrôle de la contamination mise en place permet grâce aux contrôles et suivis élaborés de garantir une protection efficace du produit pour les contaminations microbiologiques, particulières et pyrogènes. Elle nécessite une connaissance solide du produit, de ses risques, de son environnement et de son processus de production. Cette stratégie est un processus continu, cyclique, maintenu et révisé régulièrement pour assurer que le produit injectable est fabriqué conformément aux BPF. La connaissance du risque

et sa gestion sont apportées par les analyses de risque de l'entreprise. L'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières permet d'identifier, évaluer et maîtriser les risques de l'environnement de production.

L'analyse des écarts et l'analyse de risque de contamination de l'environnement sont deux outils préliminaires indispensables pour la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie de médicaments injectables.

5. Discussion générale

Dans ce chapitre de discussion générale, nous allons mesurer l'efficacité pour l'entreprise des outils élaborés et présentés précédemment. Leur structure répond-elle à la problématique de cette thèse : comment mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie pharmaceutique de médicaments injectables ?

Les éléments à ajouter par rapport aux exigences du *draft* de l'annexe 1 à chaque outil seront développés. Ensuite, nous verrons les axes d'amélioration possibles par rapport à l'organisation choisie et enfin les éléments à réaliser à la suite de chaque outil.

5.1. L'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 des BPF et la situation de l'entreprise

5.1.1. Efficacité de l'analyse des écarts

L'analyse des écarts réalisée entre le *draft* de l'annexe 1 et la situation de l'entreprise (réalisée en partie 2) a démontré les écarts entre les deux systèmes étudiés. L'analyse des écarts permet d'appréhender les exigences en lien avec la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination pour les médicaments injectables. Elle apporte une vision complète sur la performance de l'entreprise. C'est un outil utile à l'entreprise, car il permet d'apporter un travail préliminaire concernant les axes à privilégier pour la mise en conformité envers le *draft* de l'annexe 1. Comme nous l'avons vu précédemment, il a permis d'observer l'importance que prend dans la réglementation **la création d'analyses de risque, la rédaction d'un document de CCS** et les attentes précises de structuration de ces outils. Il répond à la problématique de cette thèse en apportant des informations **précises** sur la mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination attendue dans une industrie de médicaments injectables.

5.1.2. Éléments restants à traiter à la suite de l'outil d'analyse des écarts

Dans chaque industrie, une fois le travail d'analyse des écarts effectué, un travail de priorisation est nécessaire pour répondre au mieux aux besoins de l'entreprise. De la même manière, les outils à développer devront être pensés en fonction de ce qui existe déjà dans l'entreprise et pour répondre au mieux aux écarts relevés. Certains éléments pourront être traités en priorité et d'autres reportés à plus tard, selon leur importance dans le travail de conformité envers le *draft* de l'annexe 1. Nous l'avons vu dans la partie 2, le

travail de conformité est volontairement axé envers le *draft* de l'annexe 1 qui sera publiée prochainement. Les écarts développés n'en sont donc pas encore tant que cette version ne sera pas publiée.

Cette anticipation permet à l'entreprise de prendre le temps de répondre aux problématiques soulevées par l'analyse des écarts. C'est une stratégie permettant la mise en place des changements en amont et au moment de la publication de la version en *draft* de l'annexe 1. Un délai entre la date de diffusion officielle du document et de son application sera établi par les autorités de santé pour permettre aux entreprises de se mettre en conformité. De plus, un temps incompressible sera nécessaire pour la retranscription dans les BPF françaises, ce qui permettra également aux entreprises de se mettre en conformité avant implémentation de la nouvelle version de l'annexe 1.

A l'heure actuelle, comme expliqué en partie 2.3.1.6, certains points restent volontairement en suspens à Erytech Pharma. Un exemple peut être le changement des fréquences de qualification des locaux qui ne sera implémenté que lorsque le *draft* sera adopté. En effet, le changement de cette fréquence a un impact organisationnel fort comme la nécessité d'arrêter la ZAC deux fois plus souvent, ainsi que des ressources humaines à prévoir deux fois plus souvent pour cette activité. Il est donc plus judicieux d'attendre la complète validation du *draft* avant de lancer les modifications documentaires qui implémenteront cette nouvelle périodicité.

Pour les points qui restent en suspens, des modifications et des ressources seront à prévoir, mais grâce à ce travail celles-ci ont déjà été anticipées. Bien d'autres points sont d'ores et déjà adoptés, comme la validation du nettoyage, les modifications de la qualification à l'habillage, la création du document de *CCS*, ou encore les modifications sur les *MFT*. Les changements déjà réalisés laissent présager que l'entreprise saura réagir au moment de la publication officielle du *draft*.

5.1.3. Axe d'amélioration de l'utilisation de l'outil d'analyse des écarts

Certains éléments auraient pu être traités et adaptés différemment concernant le remplissage de l'analyse des écarts. Comme nous l'avons vu, chez Erytech Pharma, deux

travaux d'analyse des écarts, sous la responsabilité de deux personnes différentes, étaient réalisés en parallèle :

- une analyse des écarts entre l'annexe 1 applicable actuellement et les pratiques au sein de l'entreprise,
- une analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 et ces mêmes pratiques.

Il aurait été intéressant de faire plus de lien entre ces deux analyses des écarts, notamment en termes de définition des actions et d'initiation de *CAPA*. Il aurait été intéressant de mutualiser ces analyses pour grouper les actions qui permettraient de répondre aux deux analyses ou qui concernaient les mêmes documents par exemple. De plus, cette mutualisation aurait permis de rendre plus efficient le travail des « responsables de thème ». En effet, le travail de remplissage des tableaux d'analyse des écarts est fractionné entre différents « responsables thème » qui sont des experts du sujet de l'exigence. Ainsi, certains responsables de thèmes (qualification, gestion de la contamination, activités de production et autre) remplissant les deux analyses des écarts ont répondu à des exigences sur le même thème et donc ont répondu deux fois à un certain nombre d'exigences réglementaires. Par ailleurs, pour certains thèmes, les responsables identifiés n'étaient pas les mêmes dans les deux analyses ce qui veut dire que des personnes différentes répondaient donc à des exigences similaires.

Les responsables sont également responsables d'entreprendre les actions de réponse aux écarts qu'ils ont détectés. Comme identifié précédemment, si les deux analyses avaient été réalisées par les mêmes responsables de thèmes, les actions mises en place pour la conformité envers l'annexe 1 actuelle auraient pu prendre en compte des actions correctives nécessaires à la mise en conformité avec le *draft* de l'annexe 1. Certaines exigences auraient pu être regroupées pour gagner en efficacité, par exemple, la validation du nettoyage est exigée dans les deux documents.

Par ailleurs, la répartition du remplissage entre les différents « responsables thème » est un frein à l'harmonisation des actions en lien avec la maîtrise des contaminations : cette répartition individuelle facilite la répartition des tâches, mais rend complexe le partage de l'information. Dans le cadre d'Erytech Pharma, les différents responsables de thème qui n'ont pas mis leurs données en commun concernant les actions définies en réponse aux écarts. Tous les écarts ont bien été traités mais en mutualisant les données, des *CAPA* plus globales auraient pu être initiées par exemple pour des actions

qui concernaient des précisions à apporter dans des documents communs. La notion de la répartition des responsables de thèmes sur les outils est donc à réfléchir en amont.

Une solution possible à ce problème aurait pu être la mise en place d'un canal de communication sur les sujets transverses, comme une réunion hebdomadaire. Les différentes personnes ayant besoin d'information sur les sujets communs entre les deux annexe 1 auraient été invitées. Les responsables de thème auraient pu compléter ensuite individuellement le tableau de l'analyse des écarts en connaissant l'avancée du sujet en question. Ce point soulève un potentiel manque d'information et de visibilité sur l'ensemble des sujets en lien avec la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination auquel il faut réfléchir en amont.

5.1.4. Devenir de l'analyse des écarts

La nécessité de développer des outils novateurs a été mise en évidence grâce à l'analyse des écarts. Ainsi, pour répondre aux exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF, il est indispensable de s'appuyer sur deux outils : l'analyse de risque et le document de stratégie de contrôle des contaminations. Une fois ces outils mis en place, il est important de vérifier s'ils répondent bien aux exigences du *draft* de l'annexe 1 des BPF. C'est pourquoi, à la suite de la construction de ces outils, une vérification de la conformité et l'exhaustivité des outils envers les exigences du *draft* de l'annexe 1 est réalisée. Cette vérification est développée dans les parties 5.2 et 5.3.

Les outils développés dans cette thèse ont été réfléchis selon la version 12 du *draft* de l'annexe 1 des BPF, donc en prévention de la publication officielle de cette version de l'annexe 1. Comme nous l'avons vu, il y a déjà eu plusieurs versions de ce *draft*. Si, à l'avenir, d'autres changements sont apportés avant la publication de l'annexe 1 et qu'une nouvelle version en *draft* est proposée, il faudra réaliser de nouveau une analyse des écarts entre la dernière version du *draft* de l'annexe 1 des BPF et celle précédemment étudiée (*draft* actuel). Ce travail sera facilité grâce à la structure déjà créée sur le *draft* de l'annexe 1. Le travail de veille réglementaire est incontournable pour les industries pharmaceutiques et devra être maintenu afin de prévenir d'autres changements réglementaires.

Enfin, mettre à jour l'analyse des écarts selon la situation de l'entreprise est indispensable pour vérifier que la réponse aux exigences correspond bien aux pratiques

actuelles. Par exemple, pour l'analyse des écarts, les écarts traités n'en seront plus et seront des exigences auxquelles l'entreprise répond. Il faudra les modifier en ce sens.

5.2. L'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC

5.2.1. Efficience de l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC

Comme nous l'avons vu grâce à l'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 et la situation de l'entreprise, une gestion du risque doit être organisée dans les industries de médicaments injectables. Dans ce contexte, et pour aider la mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination, une analyse de risque des sources de contaminations a été mise à jour à Erytech Pharma.

L'analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières de la ZAC permet de connaître les risques les plus critiques pour l'environnement de production. Sans cette analyse, la maîtrise de la contamination ne peut pas être complète. Une maîtrise efficace passe par une connaissance rigoureuse du produit et de ce qui l'entoure. L'analyse de risque créée apporte des éléments précieux pour la connaissance de l'environnement et donc la mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination. **L'élaboration de la structure de cette analyse de risque répond donc correctement à la problématique de cette thèse.**

5.2.2. Analyse de la conformité du système de gestion des risques envers le *draft* de l'annexe 1 des BPF

Parallèlement à l'analyse de risque des sources de contaminations en ZAC, une seconde analyse de risque sur le processus de production du produit est disponible à Erytech Pharma. Elle existe actuellement, mais doit être remise à jour.

De nombreuses analyses de risque sont exigées dans le *draft* de l'annexe 1 des BPF. Certaines doivent être spécifiquement présentes dans le document de la CCS, d'autres permettent de prendre des décisions concernant les risques de production de médicaments injectables. Les analyses de risques doivent couvrir :

- les processus en place ;
- les matériaux en transit par les SAS dans la ZAC ;
- les isolateurs (NA à Erytech Pharma) ;
- les limites de la classe D (jointe aux données historiques) ;

- l'emplacement des points critiques de production (joint à la connaissance du processus de production et les opérations à réaliser dans les ZAC) ;
- le nombre de points d'échantillonnage (joint aux résultats de la classification et aux études de visualisation de l'air) ;
- la réalisation du test de vitesse de l'air ;
- l'impact des contrôles réalisés sur les équipements publics (proportionnel au risque qualité produit) ;
- les risques d'utilisation des *SUS* ;
- la réalisation d'une autre méthode de test d'intégrité du filtre (NA à Erytech Pharma) ;
- l'acceptabilité du résultat de test d'intégrité sur un second filtre après l'échec sur le premier filtre (NA à Erytech Pharma) ;
- la création d'un système de suivi environnemental contenant : les entrées de processus et le produit final, l'installation, les équipements, les processus spécifiques, les opérations impliquées, les données de surveillance historiques, les données de surveillance obtenues lors de la qualification, la connaissance de la flore microbienne typique isolée de l'environnement et les études de visualisation de l'air ;
- l'examen des brèches de stérilité des lots fabriqués depuis le dernier *MFT* lors de la libération des lots.

Dans le cas de l'entreprise Erytech Pharma, deux analyses de risques sont citées dans le document de *CCS* : l'analyse de risque des sources de contaminations et l'analyse de risque du processus de production. Elles reprennent certaines notions issues du *draft* de l'annexe 1, citées ci-dessus :

- L'analyse de risque de sources de contaminations reprend les notions suivantes :
 - o les matériaux en transit par les SAS dans la ZAC ;
 - o l'impact des contrôles réalisés sur les équipements publics ;
 - o certains éléments du système de suivi environnemental : les équipements, certaines opérations impliquées en ZAC (maintenance et nettoyage).
- L'analyse de risque du processus de production contient les notions suivantes :
 - o les processus en place ;

- les risques d'utilisations de *SUS* ;
- l'emplacement des points critiques de production ;
- certains éléments du système de suivi environnemental : les entrées de processus et le produit final, certaines opérations impliquées en ZAC (activités de production) ;
- l'examen des brèches de stérilité des lots fabriqués depuis le dernier *MFT* lors de la libération des lots.

Le nombre de points d'échantillonnage est traité dans une analyse de risque utile à la qualification de la zone aseptique. Elle n'est pas directement citée dans le document de *CCS* mais y est présente indirectement puisque le document de qualification de la ZAC y est référencé.

Qu'en est-il des autres points qui sont demandés par le *draft* de l'annexe 1 et qui ne sont pas couverts par les analyses de risque dont nous venons de parler ?

Tout d'abord, il est inscrit que les limites de la classe D de la ZAC devront être définies grâce à une analyse de risque. Dans le cas d'Erytech Pharma, la classe D est utilisée en tant que zone de vestiaire pour l'entrée en zone du personnel et de SAS de transit. Faire une analyse de risque sur les limites de cette classe pourrait avoir un intérêt si on voulait suivre plus en détail les zones de classe D et être plus restrictif que les limites de qualifications données par le *draft* de l'annexe 1 des BPF. Chez Erytech Pharma, aucune activité de production n'est réalisée dans la classe D. L'utilisation de ces locaux ne justifie pas de poser des limites différentes établies par une analyse de risque, par rapport aux limites de qualifications données par le *draft* de l'annexe 1 des BPF.

D'après le *draft* de l'annexe 1, des tests de vélocité de l'air sont à effectuer pour la qualification des salles blanches, selon une analyse de risque documentée dans le *CCS*. A Erytech Pharma, ces tests sont faits de façon systématique lors des requalifications périodiques de la ZAC. Au moment de la conception des ZAC et de leur qualification, les tests ont été réfléchis et justifiés avec des protocoles. Pour être conforme avec la version 12 en *draft* de l'annexe 1, si une nouvelle ZAC devait être construite, il serait nécessaire d'implémenter une gestion du risque formalisée en analyse de risque dans le processus de test et de qualification. Concernant les ZAC déjà construites, il est possible de s'appuyer sur les données récoltées grâce aux qualifications périodiques réalisées chaque année en

faisant référence aux justifications scientifiques déjà présentes dans les protocoles dans les documents cités dans la *CCS*.

Concernant le suivi environnemental, les données de surveillance historique, les études de visualisation de l'air et les données de surveillance obtenues lors de la qualification n'ont pas été intégrées dans une analyse de risque pour le suivi environnemental lors de la mise en route des zones de productions. Lors des premières qualifications de la ZAC d'Erytech Pharma, des protocoles et rapports ont été rédigés mais pas sous forme d'analyse de risque. Le reste des données du suivi environnemental (voir ci-dessus) sont traitées dans les deux analyses de risque déjà existantes dans l'entreprise et dans les analyses mensuelles des tendances de l'environnement lors des comités présentés en partie 4.3.7.2. La gestion du risque a donc bien été intégrée dans le cadre du suivi des données environnementales des ZAC. Néanmoins, si une nouvelle zone de production devait être construite, afin d'être en conformité avec le *draft* de l'annexe 1, une analyse de risque formalisée de cette nouvelle ZAC devra être créée pour initier le suivi environnemental de cette nouvelle ZAC.

A travers l'exemple d'Erytech Pharma, il a été démontré qu'il faut adapter les exigences aux besoins et spécificités de l'entreprise, tout ce qui est demandé par la réglementation n'est pas forcément applicable. Par ailleurs, il est observable que les exigences évoluent : ce qui est exigé dorénavant lors de la création des zones de production est précisé dans le *draft* de l'annexe 1 diffère des exigences des anciennes versions. Si une nouvelle zone de production devait être créée, il faudrait donc adapter la stratégie de maîtrise des contaminations aux nouvelles exigences. Dans le cas présenté ici, il faudrait ajouter du formalisme pour les analyses de risque.

Enfin, comme nous avons pu le voir, des analyses de risques étaient déjà existantes avant ce travail chez Erytech Pharma mais n'étaient pas mises à jour et ont dû être revues entièrement. Ce travail a été réalisé pour l'analyse de risque des sources de contaminations et reste à faire pour l'analyse de risque processus. L'expérience passée de construction d'analyses de risque inadaptées et non intégrées dans les processus d'amélioration continue, indique qu'il est important de développer des outils pérennes, bien construits et compréhensibles par tous afin d'être efficaces à long terme.

5.2.3. Axe d'amélioration du système de gestion du risque

Comme nous venons de le voir, l'intégration d'analyses de risque est un élément de plus en plus présent dans les exigences des BPF. Il est donc important d'intégrer cet outil au sein des entreprises. Pour gagner en efficacité, il serait utile de construire des modèles qui pourraient être complétés, adaptés pour la mise en place d'analyse de risque. Ces modèles ne sont pas faciles à construire car, pour reprendre l'exemple étudié, la classification en « 5 M » n'est pas toujours applicable et la cotation des risques pourra être différente d'une analyse à une autre en fonction des paramètres étudiés.

Concernant l'analyse de risque détaillée dans cette thèse, c'est-à-dire l'analyse des risques des sources de contaminations en ZAC, il pourrait être intéressant d'améliorer le traitement des risques identifiés comme non détectables dans l'analyse de risque. Une identification plus précise des sources de contamination et une action sur la cause racine de la contamination seraient bénéfiques pour la maîtrise de ces risques. Pour cela, de nouvelles actions pour maîtriser ses risques peuvent être envisagées :

- une augmentation et une diversification des prélèvements environnementaux,
- la réalisation de prélèvements supplémentaires sur les matières et la main d'œuvre, en cas d'investigation sur les contaminations non explicables de la zone de production et du produit, qui sont les risques prédominants chez Erytech Pharma.

De plus, hormis l'étude des contaminations détectées, une réflexion sur le contrôle de l'efficacité des moyens de maîtrise des contaminations en l'absence de contamination pourra être lancée. En effet, il est intéressant de savoir à quoi est due cette absence de contamination et de comprendre comment les risques de contamination identifiés sont maîtrisés. Cette réflexion sera essentielle pour maintenir le contrôle des risques de contamination de l'environnement.

5.2.4. Devenir du système de gestion des risques

L'analyse de risque des sources de contaminations d'Erytech Pharma est fonctionnelle. A la suite du travail sur la structure de cette analyse, c'est désormais un outil aidant au traitement des écarts et devant être consulté avant d'implémenter tout changement pouvant avoir un impact sur la maîtrise de la contamination. Le point de vigilance principal doit être de ne pas oublier de faire évoluer et de mettre à jour cet outil si de nouveaux écarts sont identifiés par des processus de défaillance. De la même façon,

si des changements ont un impact sur les sources de contamination par exemple un nouvel équipement, une matière ou la modification des locaux, une mise à jour sera nécessaire. Dans le cadre de l'amélioration continue de l'outil, une revue de sa structure, de son contenu et de son utilisation devra être effectuée. Les analyses de risques ne doivent pas être des outils figés à un instant T, mais devront évoluer pour être représentatives de la maîtrise du risque par l'entreprise à tout moment.

Dans le cas d'Erytech Pharma, un travail similaire à ce qui a été fait sur l'analyse de risque des sources de contamination reste à faire pour l'analyse de risque du processus de production. Il faudra l'actualiser, reprendre les risques identifiés, les critères d'évaluation de la criticité du risque, les scores de cotation et l'utilisation de cette analyse. Comme nous l'avons vu en étudiant l'outil d'analyse des écarts, la mise à jour à faire sur l'analyse de risque processus de production est suivie par l'analyse des écarts mise en place chez Erytech Pharma.

5.3. Le document de la CCS

5.3.1. Efficience du document de la CCS

Nous avons montré qu'une mise en place efficace de la CCS passait par :

- un état des lieux de la réglementation (outil d'analyse des écarts),
- une analyse des risques identifiés (outil d'analyse de risque),
- l'initiation d'actions pour répondre aux écarts et aux risques identifiés grâce aux deux outils détaillés précédemment.

Il est également indispensable d'apporter une réflexion sur le bien fondée et l'application rigoureuse des pratiques de contrôles, du suivi environnemental et du processus de production. C'est en maîtrisant les cinq points de la CCS (« 5 M »), présentés en partie 4.3, que la mise en place de la stratégie globale de contrôle de la contamination sera la plus performante. Au final, la *gap analysis* et l'analyse de risque sont des prérequis afin de mettre en place une stratégie globale de contrôle de la contamination efficace et fonctionnelle. Comme nous l'avons vu, chez Erytech Pharma, il a été décidé de structurer cette stratégie dans un document chapeau reprenant les références des documents en lien avec la maîtrise des contaminations. **La structure du document de CCS expliqué plus haut répond correctement à la problématique : comment mettre en place une**

stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie de médicaments injectables ?

5.3.2. Analyse de la conformité du document de la *CCS* envers le *draft* de l'annexe 1 des BPF

Après avoir obtenu le document final de la *CCS*, un travail pour contrôler l'exhaustivité du document en fonction de ce qui est demandé dans le *draft* de l'annexe 1 est réalisé. Il faut vérifier que toutes les exigences du *draft* soient retrouvées, sans ajouts nécessaires ou parties à approfondir. Ce travail est réalisé en se basant sur ce qui avait été identifié grâce à l'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 et la situation de l'entreprise (partie 2). L'objectif étant que tous les écarts qui avaient été relevés concernant la formalisation de la *CCS* aient bien été résolus grâce au document de *CCS* créé. Lors de ce travail de vérification, des détails ont été relevés sur l'exhaustivité de la *CCS* d'Erytech Pharma. Ils sont définis ci-après.

Dans le document de la *CCS* d'Erytech Pharma, la notion de maintenance préventive est précisée dans une seule partie : la partie matériel. Dans le *draft* de l'annexe 1, cette notion est aussi demandée pour les locaux, les réseaux d'alimentation de la ZAC et les équipements. Pour ceux-ci, la maintenance préventive peut faire partie implicitement des sections « entretien » du document de la *CCS* d'Erytech Pharma. Néanmoins, faire apparaître clairement cette partie sur les locaux, les réseaux d'alimentation et les équipements est l'assurance du maintien à une norme qui empêchera l'apparition du risque de contamination.

Concernant les systèmes de surveillance de la *CCS*, il est indiqué dans le *draft* de l'annexe 1 qu'une évaluation de la faisabilité de l'introduction de méthodes modernes et scientifiquement fondées qui optimisent la détection de la contamination de l'environnement doit être proposée. Ce point doit cependant toujours être envisagé dans la *CCS*, il faut se tenir au courant des nouvelles technologies innovantes pour essayer d'optimiser les méthodes. Dans le cadre de cette thèse, ce qui nous intéresse est d'avoir la maîtrise la plus fiable possible des potentielles contaminations de l'entreprise. Bien que cela ne soit pas d'actualité chez Erytech Pharma, il pourrait être intéressant de citer cette démarche dans le document de *CCS* de l'entreprise afin de garder à l'esprit, à l'avenir, que la possibilité d'innover doit toujours être envisagée. Hormis ces deux points qui

mériteraient des précisions, tous les points demandés dans le *draft* de l'annexe 1 concernant le formalisme de la *CCS* sont bien retrouvés dans le document créé.

5.3.3. Améliorations possibles pour la construction de la *CCS*

Comme nous l'avons vu précédemment, pour construire une *CCS* des travaux préliminaires sont nécessaires. Ils correspondent à :

- une analyse des écarts avec le *draft* de l'annexe 1 pour identifier ce qu'on doit formaliser dans le document,
- des analyses de risque pour savoir quels sont les points de vigilance sur le suivi des contaminations.

Dans le cas d'Erytech Pharma, la stratégie choisie consiste à formaliser dans un document chapeau tous les documents déjà créés sur la maîtrise des contaminations. Le document de *CCS* fait le lien et donne du sens à des stratégies déjà existantes et déjà formalisées dans d'autres documents.

Dans le cas de la création d'une *CCS* dans une entreprise et n'ayant pas au préalable des éléments sur la maîtrise des contaminations, il est évident que le travail sera plus conséquent pour arriver au résultat présenté dans l'exemple d'Erytech Pharma.

Lors du travail réalisé chez Erytech Pharma, un point fondamental est ressorti concernant la question de l'équipe dans les différentes étapes de création du document de la *CCS* est fondamentale. Les membres étant des experts en lien avec le contrôle des contaminations, une répartition inadaptée de l'effectif lors du déroulement du projet a entraîné de nombreuses relectures et mises à jour qui auraient pu être évitées si les relecteurs avaient été investis plus tôt dans la rédaction du document. Ainsi, après réflexion sur la structure macroscopique du document, la rédaction du contenu du document aurait mérité plus de participants. En effet, la réflexion sur l'organisation et la communication entre les acteurs permettent une meilleure diffusion du projet. A l'inverse, un trop grand nombre de participants dilue la performance du projet. Ceci peut être une contrainte pour les échanges et la prise de décision.

5.3.4. Devenir de la CCS d'Erytech Pharma

A la suite de la construction de la structure du document, celui-ci devra continuer à vivre avec :

- la revue des indicateurs (ce qui est possible grâce à l'annexe du document de la CCS),
- les comités mensuels d'analyse des tendances de l'environnement,
- la revue régulière de la stratégie de contrôle de la contamination.

La mise à jour du document peut être liée à des évolutions de documents internes, des changements de processus, une implémentation de CC. A chaque changement interne, il est nécessaire de se questionner : que mettre en place pour ce changement, par rapport aux exigences de l'annexe 1 ? Tout au long de la vie de ces systèmes, il faudra penser à les faire vivre selon les évolutions réglementaires et les changements internes à l'entreprise. Pour la CCS, chaque changement dans le système de maintien de l'état de la ZAC et de son suivi sera à mettre à jour dans le document.

Les moyens de maîtrise de la contamination sont listés dans l'annexe du document de la CCS. Ces moyens de maîtrise sont actuellement présentés mensuellement sous forme de tableau lors des comités mensuels d'analyse de tendances environnementales. Une présentation plus visuelle ou plus pragmatique pour la revue et l'étude de ses indicateurs devra être réfléchie si la présentation sous format tableau ne convient plus. L'établissement d'un code couleur en fonction du degré de dérive détecté ou de la criticité de la non-conformité observée est envisageable. C'est grâce aux indicateurs visuels que nous pouvons comprendre l'état de l'environnement et aller plus loin sur la stratégie de contrôle de la contamination. Ils doivent être compréhensibles et facilement exploitables.

Nous l'avons vu, le CCS devra être mis à jour pour y intégrer les analyses de risque nécessaires en cas de changements des zones de production. Ces sections sont à approfondir pour avoir un document de CCS répondant aux exigences de la version 12 en *draft* de l'annexe 1. Ces manquements ne correspondent pas à un écart étant donné que lors de la conception de la ZAC, la gestion du risque n'était pas formalisée en analyses de risque mais dans d'autres documents. Le document de la CCS d'Erytech Pharma méritera donc d'intégrer une veille réglementaire régulière et contrôlée à l'avenir.

Un des enjeux majeurs de ce document sera la commercialisation du médicament par l'entreprise. Le passage d'une étude clinique à la commercialisation d'un médicament implique de plus grands volumes de production, davantage de main d'œuvre, davantage de données et donc une multiplication de risques. Il est nécessaire que la sécurisation du produit soit toujours garantie par la CCS. Elle devra conserver sa performance malgré le changement de vitesse et volume de production. Un bond technologique devra être opéré pour l'automatisation des documents, du recueil des données, du traitement des écarts. L'augmentation de la masse économique des données et activités analytiques ne pourra être traitée que par une solution numérique. Ceci se traduit également par une préparation économique et organisationnelle. Au vu de la progression du pipeline d'Erytech Pharma, c'est aujourd'hui qu'il faut lancer la réflexion de l'impact du changement d'échelle sur la stratégie décrite via cette procédure.

5.4. Conseils d'adaptation des outils à une autre entreprise

La mise en place d'une CCS au sein d'une entreprise lui sera spécifique. La méthode présentée pour la mise en place de la CCS d'Erytech Pharma pourra être à adapter et servir de support aux entreprises de fabrication de médicaments injectables produits par traitement aseptique et sans stérilisation finale.

Pour cela, des conseils peuvent être proposés pour adapter ces outils à une autre industrie pharmaceutique :

- étape 1 : état des lieux de ce qui est demandé dans le *draft* de l'annexe 1,
- étape 2 : état des lieux de ce qui est déjà fait dans l'entreprise,
- étape 3 : état des lieux de ce qui est documenté,
- étape 4 : état des lieux de ce qu'il reste à faire,
- étape 5 : création d'un planning de type Gantt avec les différents changements à mettre en place,
- étape 6 : entreprendre les modifications selon le planning et s'entourer d'une équipe experte.

6. Conclusions générales

THESE SOUTENUE PAR : Mme LEFEVRE Pauline

La mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination est une obligation pour garantir la meilleure sécurité du médicament au patient. Cette stratégie est indispensable pour les médicaments injectables qui doivent respecter des critères précis (apyrogènes, stériles et aparticulaires) et des exigences réglementaires spécifiques. L'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication concerne la fabrication des médicaments injectables et contient les exigences à suivre pour garantir la qualité du produit injectable. Cette annexe est en *draft* depuis 2017, la version la plus récente date de 2020. En étudiant cette dernière version, la définition de la stratégie de contrôle des contaminations apparaît comme nouvel élément. Dans le cadre des médicaments injectables, la maîtrise des contaminations a toujours été une priorité mais cette notion est davantage détaillée dans le *draft* de l'Annexe 1. Dans cette thèse nous avons donc voulu répondre à la problématique suivante : comment mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie pharmaceutique de médicament injectable ? La réponse à cette problématique est basée sur l'exemple d'une entreprise, Erytech Pharma, pour lequel ce travail a été fait entre 2020 et 2021.

Afin de mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination efficace et répondant aux exigences réglementaires, une analyse des écarts entre les pratiques de l'entreprise et les exigences réglementaires est indiquée comme travail préliminaire. Cette analyse permet de comprendre quels sont les points réglementaires non respectés envers le *draft* de l'annexe 1. Le *draft* de l'annexe 1 est choisi plutôt que sa version actuellement en vigueur, afin de préparer son application dans les mois à venir. Lors de ce travail, il a été mis en évidence que l'élaboration du système qualité pharmaceutique intégrant un processus de gestion des risques et la formalisation de la stratégie de contrôle de la contamination sont des points clés pour se mettre en conformité. Après l'analyse point par point des écarts, ce sont donc ces deux aspects qui ont été détaillés dans cette thèse.

L'intégration de la gestion du risque dans l'entreprise nécessite que plusieurs analyses de risque soient créées. Dans l'exemple pris (Erytech Pharma), une analyse de risque concernant les sources de contaminations de la zone d'atmosphère contrôlée a été

réalisée. Cette analyse de risque a pour but de mettre en évidence les risques potentiels pour la maîtrise de la contamination des locaux de production. Les analyses de risque permettent d'engendrer des connaissances sur les processus, le produit et son environnement afin de pouvoir adopter des actions efficaces de contrôle, de suivi et de respect de la norme. Ces analyses de risque sont un travail préliminaire indispensable pour pouvoir définir, en connaissance de cause, une stratégie de contrôle de la contamination.

La mise en place de la stratégie de contrôle de la contamination a donc été rendue possible grâce à l'analyse des écarts (qui nous a permis de savoir précisément ce qui est demandé en termes de contenu par le *draft* de l'annexe 1) et l'analyse de risque créées en amont. Il a été décidé de formaliser la stratégie de contrôle de contamination dans un document chapeau. La structure de ce document doit correspondre à un cycle continu de suivi et d'adaptation, fondée sur les données engendrées et permettant d'évaluer puis de répondre aux risques de contamination.

Les outils mis en place dans l'entreprise support ont été construits pour être en cohérence avec les particularités de l'industrie et de son produit. L'amélioration continue et l'implémentation des changements adoptés seront le gage de l'efficacité de ces outils.

Suite à la mise en pratique de la stratégie de contrôle de la contamination, il apparaît que nous pourrions aller plus loin en intégrant par exemple plus d'outils de gestion du risque dans la stratégie de maîtrise des contaminations.

Le travail réalisé apporte une base de structures possibles des outils exigés dans le dernier *draft* de l'annexe 1. Pour être adapté à une autre industrie, ce travail doit être complété et ajusté aux spécificités de l'industrie, de son produit et de ses processus.

Le Président de la thèse,
Nom : Pr. LAWTON Philippe

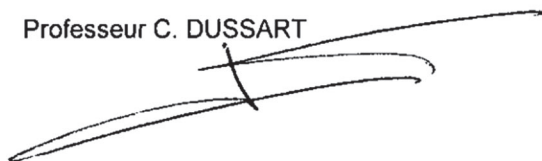
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le - 4 MARS 2022
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

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

Professeur C. DUSSART



Bibliographie

1. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de fabrication 2019. [En ligne]. 2019 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
2. Erytech. A propos d'Erytech. [En ligne]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://erytech.com/fr/a-propos-derytech/>
3. Erytech. Métabolisme du cancer. [En ligne]. Erytech. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://erytech.com/fr/plateforme-technologique/metabolisme-du-cancer/>
4. Erytech. Plateforme technologique. [En ligne]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://erytech.com/fr/plateforme-technologique/>
5. Fagour DA-E. Les préparations injectables. 2018 janv 10 [cité 23 nov 2021]. 32 p.
6. P. Odou. La stérilisation - Catalogue des Ressources en ligne de l'UNSPF. Généralités sur les méthodes de stérilisation. [En ligne]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lille_Odou_Sterilisation/co/Cours2_2.html
7. ISO. Norme ISO 13408-1:2008(fr), Traitement aseptique des produits de santé — Partie 1: Exigences générales. [En ligne]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:13408:-1:ed-2:v1:fr>
8. GRASSET L, MOUSEF F, BRUNEL P, BERTHELOT P. CONCEPTION, QUALIFICATION ET MISE EN ROUTE D'UNE ZONE À ATMOSPHÈRE CONTRÔLÉE. [En ligne]. Salles propres. 2014 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <http://processpropre.fr/Dossiers-redaction/Fiche/61/Pharmacie-hospitaliere-%253A-conception-et-exploitation#.YbsVRH3MIWo>
9. EMA. Annex 1 production of sterile medicinal products version 2020. [En ligne]. 2020 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf
10. Afnor. Quelle est la définition de la biocontamination ? [En ligne]. 2017 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://bivimetrologie.afnor.org/notice-details/quelle-est-la-definition-de-la-biocontamination-/1308433>
11. Initial. Causes principales de circulation des particules dans l'air. [En ligne].

Hygiène professionnelle et innovations textile | Blog Initial Services. 2020 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.initial.com/fr/blog/causes-principales-de-circulation-des-particules-dans-lair/>

12. INRS. Les endotoxines en milieu professionnel - Risques. [En ligne]. 2015 [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/endotoxines-en-milieu-professionnel.html>

13. ISO. Norme ISO 14644-1:2015(fr), Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulaire de l’air. [En ligne]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:fr>

14. Ultrapropreté. Les grands types de contaminants et vecteurs de la contamination. [En ligne]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/contaminants/grands-types-de-contaminants-et-vecteurs-de-la-contamination.html>

15. Université de pharmacie de Bordeaux. Contrôles microbiologiques en industrie pharmaceutique : Contrôle microbiologique des surfaces. [En ligne]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/2016_bordeaux_P1602_controlemicrobiologique/co/M3_-_Controle_microbiologique_des_surfaces.html

16. EMA. Annex 1 : Sterile medicinal product 2020. [En ligne]. 2020 [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2020_annex1ps_sterile_medicinal_products_en.pdf

17. DRAGUET V. Second targeted stakeholders’ consultation on the revision of Annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of Eudralex volume 4. [En ligne]. 2020 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/medicinal_products/consultations/2020_sterile_medicinal_products_en

18. GIC. EU Annex 1 draft : Propositions du GIC A3P Annexe 1. [En ligne]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2018 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/eu-annex-1-draft-propositions-du-gic-a3p-annexe-1/>

19. EMA, PIC/S. Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products. EMA. London. 2015.

4 p.

20. ANSM. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products 2017. [En ligne]. 2017 [cité 2 janv 2022]. Disponible sur: https://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/scientific-and-regulatory-affairs/annex1/ec_annex1_20dec2017.pdf
21. N.V S. What does CAPA stands for? Meaning and definition. [En ligne]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.scilife.io/glossary/capas>
22. Smartsheet. Guide to Gap Analysis with Examples. [En ligne]. [cité 29 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.smartsheet.com/gap-analysis-method-examples>
23. Consulting KKR BSN, Senior Consultant; Joan Versaggi, VP. FDA Inspection Readiness: Preparing for an Inspection. [En ligne]. 2021 [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.advarra.com/blog/fda-inspection-readiness-preparing-for-an-inspection/>
24. Wikipedia. Gap analysis. [En ligne]. 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gap_analysis&oldid=1061784323
25. Jotform. 7 outils d'analyse des écarts. [En ligne]. The Jotform Blog. 2021 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur : <https://www.jotform.com/fr/blog/outils-danalyse-des-ecarts/>
26. Gouvernement du Canada, Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Évaluation des risques : Réponses SST. [En ligne]. 2022 [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: https://www.cchst.ca/oshanswers/hsprograms/risk_assessment.html
27. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes. [En ligne]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 18 janv 2022]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
28. INRS. Prévention et risques industriels. Qu'est-ce qu'un risque industriel ? - Démarches de prévention. [En ligne]. 2014 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/demarche/risques-industriels/definition-risque-industriel.html>
29. Jean-François BRILHAC. Approche théorique du risque. [En ligne]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://diren.mines-paristech.fr/Sites/ISIGE/uved/risques/1.1/html/2_2-1_2.html

30. Industrie pharma. La formalisation des risques : une obligation pour l'asepsie. [En ligne]. 1 juin 2018 [cité 17 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.industriepharma.fr/la-formalisation-des-risques-une-obligation-pour-l-asepsie,93857>
31. N.V S. Change Control: Complete definition. [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.scilife.io/glossary/change-control>
32. Le Robert. Stratégie : Définitions, synonymes, conjugaison, exemples. [En ligne]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/strategie>
33. Particule Measuring Systems. Stratégie de Contrôle de la Contamination et Annexe 1. [En ligne]. Particule Measuring Systems. 2020 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pmeasuring.com/fr/blog/contamination-control-strategy/>

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,

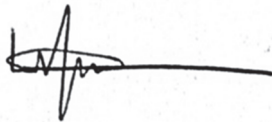
En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,*
- 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*
- de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,*
- en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels,*
- de ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,*
- de faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,*
- de coopérer avec les autres professionnels de santé.*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Lyon 8^{ème}, le 23 mars 2022

Signature de l'étudiante



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Signature du Président du jury



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

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

LEFEVRE Pauline

La mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination, exemple d'une industrie pharmaceutique

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2022, 123 p.

RESUME

Le médicament injectable doit respecter plusieurs critères pour permettre son administration sans danger de contamination au patient. Sa fabrication est donc soumise à une réglementation stricte donnée dans l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, actuellement en *draft* (brouillon). La gestion des contaminations est un moyen de prévention et de lutte qui doit être mise en place pour garantir la sécurité et la qualité du produit injectable.

L'objectif de ce travail est de savoir comment mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination dans une industrie de médicaments injectables. La réponse à cette problématique est basée sur l'exemple d'une entreprise, Erytech Pharma, pour laquelle ce travail a été fait entre 2020 et 2021.

L'analyse des écarts entre le *draft* de l'annexe 1 et les pratiques de l'entreprise permet de comprendre quels seront les axes de travail pour être en conformité. Deux aspects ressortent principalement : la mise en place de la gestion du risque et la formalisation de la stratégie de contrôle des contaminations. La construction d'une analyse de risque des sources de contaminations microbiologiques et particulières en zone d'atmosphère contrôlée a permis d'apprécier et évaluer les risques de contamination spécifiques au produit injectable de l'entreprise. Les deux outils préliminaires (analyse des écarts et analyse de risque) donnent les clés pour mettre en place une stratégie de contrôle de la contamination efficace et pérenne dans une industrie de médicament injectable.

Le travail réalisé apporte une base de structures possibles des outils exigés dans le dernier *draft* de l'annexe 1. Il doit être complété et ajusté aux spécificités de chaque industrie.

MOTS CLES

Industrie
Injectable
Contamination
BPF

JURY

M. Philippe LAWTON, Professeur des Universités
Mme Sara CADE, Docteur en pharmacie
Mme Lucile THEMANS-LOILLIER, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 23 mars 2022

CONTACT

Mail de la directrice de thèse : sara.cade@erytech.com