

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

**Soutenue publiquement le 21 octobre 2024
Par Mme DACQUIN Agathe**

**MAITRISE DES NON-CONFORMITES LORS DE LA FABRICATION DE
PILULES OESTROPROGESTATIVES**

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Florence

Directeur, conseiller de thèse : SIEPMANN Florence (professeur d'université,
faculté de Lille)

Assesseur(s) : Sénéchal, Gautier (Docteur en pharmacie, AstraZeneca)

Lartigau, Oriane (Docteur en pharmacie, Delpharm)

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

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

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

<u>Civ.</u>	<u>Nom</u>	<u>Prénom</u>	<u>Service d'enseignement</u>	<u>Section CNU</u>
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciement

Cette thèse représente l'aboutissement de six années d'études en Pharmacie à Lille, et d'une année de Master en technologies et management de la production pharmaceutique à Paris Saclay. Elle marque également le début de ma carrière professionnelle chez AstraZeneca.

Je souhaite tout d'abord exprimer ma profonde gratitude à Madame **Florence Siepmann**, qui a accepté de diriger cette thèse. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, et je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, mais aussi pour la qualité de vos enseignements et votre engagement envers les étudiants.

Je tiens également à remercier Monsieur **Gautier Sénéchal** et Madame **Oriane Lartigau** pour votre présence au sein de ce jury. Votre bienveillance et vos précieux conseils m'ont été d'une grande aide lors de l'élaboration de cette thèse. Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à mes anciens collègues de Delpharm Lille pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de cette année.

Un immense merci à **ma famille, mes parents, mes frères et ma sœur**, pour être à mes côtés lors de ce moment si important. Ce diplôme est le fruit de votre soutien inconditionnel.

Je tiens enfin à remercier **mes amis** pour leur présence au cours de ces années, et pour tous les moments partagés ensemble. Vous avez su rendre mes années étudiantes plus légères et inoubliables. Un merci tout particulier à **Mathéo**, pour m'avoir supporté et soutenu durant ces dernières années.

Tables des matières

Partie 1 : Pilule oestroprogestative	18
I. Cycle menstruel	18
A. Cycle ovarien	18
1. Développement follicule	18
2. Phase folliculaire avec dominance des œstrogènes	19
a) Stade follicule	19
b) Dominance œstrogène	20
3. Phase ovulatoire	22
a) Phase pré-ovulatoire	22
b) Phase ovulatoire	22
4. Phase lutéale	22
a) Corps jaune	22
b) Corps blanc	23
B. Cycle utérin	24
1. Phase de menstruation	24
2. Phase proliférative	24
3. Phase sécrétoire	25
C. Rétroaction des sécrétions hormonales :	25
II. Contraception orale oestro-progestative :	27
A. Mode d'action (6)	28
B. Composition	29
C. Contre-indications absolues des contraceptifs œstroprogestatifs	29
D. Contre-indications relatives des contraceptifs œstroprogestatifs	30
E. Principaux effets indésirables	30
1. Risque thromboembolique artériel et veineux	30
2. Autres effets indésirables	32
F. Effets bénéfiques	32
G. Conseils	32
1. Prise	32
2. Conduite à tenir en cas d'oubli	33
3. En cas de vomissement	33
4. Changement de contraceptif	33
H. Recommandation	33
I. Remboursement	34

Partie 2 : Maîtrise des non-conformités	36
I. Maitrise des non-conformités dans l'industrie pharmaceutique : environnement normatif et réglementaire	36
A. Définition de la qualité	36
B. Définition de la non-conformité	37
C. La gestion des non-conformités est un élément clé de la traçabilité et d'amélioration	38
D. Réaction face à une non-conformité	39
II. Gestion des anomalies	41
A. Détection et description de la non-conformité	41
1. Actions immédiates	42
2. Collecte des données :	43
B. Classification de la déviation	43
C. Analyse les causes	44
1. 5M	44
2. 5 pourquoi	45
D. Identifier la cause racine :	46
E. CAPA	46
F. Décision qualité	47
Partie 3 : étape de fabrication des contraceptifs oestroprogestatifs avec exemples de non-conformités	49
I. Généralités	49
II. Opération préliminaire : risque de déviations à chaque étape	51
A. Pesée	51
1. Contexte	51
2. Méthode de pesée	51
3. Gestion des déviations : Exemple de la CDP	53
B. Procédé de mélange pour compression directe	54
1. Objectifs	54
2. Etapes du mélange	54
3. Différents types de mélangeurs	55
a) Paramètres critiques	55
b) Mélangeurs par retournement	55
c) Mélangeurs à Outils Mobiles	56

4. Gestion des déviations : exemple de l'importance de la traçabilité de l'étape de mélange	57
C. Procédé de granulation humide pour compression indirecte	58
1. Etapes de la granulation	58
2. Procédé monophasique	62
3. Gestion de la Déviation liée à un paramètre critique de la granulation	63
III. Comprimé	63
A. Principe de la compression	63
B. Etapes du procédé de compression	64
1. Remplissage	64
2. Dosage et arasage	64
3. Pré-compression	64
4. Compression	64
5. Ejection du comprimé	65
C. Système de régulation	66
D. Exemple de scénario hypothétique : masse unitaire en dessous de la limite inférieure (-T2)	66
1. Détection de la non-conformité	66
2. Actions immédiates	66
3. Collecte des données	66
4. Classification	67
5. Identification des causes	67
6. Actions correctives et préventives (CAPA)	67
7. Décision qualité et analyse d'impact	68
E. Comprimés enrobés	68
F. Gestion de déviation : défaut d'homogénéité dans la coloration du pelliculage	68
1. Détection et description de la non-conformité	68
2. Actions immédiates	69
3. Collecte des données	69
4. Classification	69
5. Analyse des causes	70
6. Décision qualité	70
IV. Contrôles	70
A. Contrôles sur les matières premières	70
B. Contrôles en cours de process	71

C.	Contrôle sur le produit fini	71
D.	Rendement/réconciliation	72
1.	Définition :	72
2.	Calcul du rendement :	72
3.	Suivi des rendements aux étapes clés du processus :	73
4.	BPF et exigences réglementaires	74
5.	Réconciliation :	75
V.	Conclusion	76

Liste des figures et tableau

Figure 1: Évolution et structure des follicules ovariens	19
Figure 2: Structure du follicule antral	20
Figure 3: Exemples de stéroïdes hormonaux.	20
Figure 4: activités et récepteurs des cellules folliculaires	21
Figure 5: principales phases du cycle ovarien	23
Figure 6: Variations hormonales durant le cycle menstruel	24
Figure 7: Évolution de l'endomètre utérin au cours du cycle	25
Figure 8: Schéma illustrant les contrôles des rétroactions positifs et négatifs des sécrétions hormonales de l'hypothalamus	27
Figure 9: Recommandations de contraception	34
Figure 10: 4 aspects de la qualité.....	36
Figure 11: diagramme des 5M.....	45
Figure 12: Diagramme d'un 5 pourquoi	46
Figure 13: workflow de la fabrication des contraceptifs oestroprogestatifs oestroprogestatifs	50
Figure 14: Workflow de la méthode de pesée	51
Figure 15: interface d'un logiciel de pesée	52
Figure 16: Workflow des étapes de mélange.....	54
Figure 17: schéma.....	56
Figure 18: schéma d'un mélangeur à vis	56
Figure 19: Workflow avec les paramètres critiques de la granulation.....	58
Figure 20: Schéma de la granulation	59
Figure 21: représentation de chaque état du grain : a)état pendulaire, b) état funiculaire, c) état capillaire et d) état de goutte	60
Figure 22 : schéma illustrant la granulation	60
Figure 23: photo d'un granulateur oscillant.....	61
Figure 24: schéma principe d'un MGS rotoprocasseur	62
Figure 25: schéma presse rotative	65
 Tableau 1: outil QQQCCP	 42

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AQ : Assurance Qualité

AQL : Acceptable Quality Level (Niveau de Qualité Acceptable)

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective And Preventive Actions (Actions Correctives et Préventives)

C1G : Contraceptifs oraux de 1ère Génération

C2G : Contraceptifs oraux 2ème Génération

C3G : Contraceptifs oraux 3ème Génération

COEP : Contraceptifs oestroprogestatifs

DIU : Dispositif Intra-Utérin

FSH : Follicle-Stimulating Hormone (Hormone Folliculo-Stimulante)

ICH : International Council for Harmonisation (Conseil International d'Harmonisation des Exigences Techniques pour les Médicaments à Usage Humain)

IPC : In-Process Control (Contrôle en Cours de Production)

ISO : International Organization for Standardization

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante)

LOD : Loss Of Drying

MGS : Mélangeur Granulateur Sécheur

Introduction :

La contraception œstroprogestative est l'un des moyens de contraception les plus couramment utilisés dans le monde. En France, malgré la controverse de 2012 liée aux risques thromboemboliques associés aux pilules œstroprogestatives, 36,5 % des femmes âgées de 15 à 49 ans continuent de recourir à ce moyen contraceptif (source : Insee). En 2022, la gratuité de la contraception a été étendue aux femmes de moins de 25 ans, renforçant l'accessibilité à ce dispositif. À l'échelle mondiale, sur les 1,9 milliard de femmes en âge de procréer en 2019, 842 millions utilisaient des méthodes modernes de contraception, dont 16 % optaient pour la pilule (source : Ined).

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met régulièrement à jour ses recommandations concernant les effets secondaires potentiels des pilules œstroprogestatives, notamment les risques thromboemboliques veineux et les contre-indications absolues. Cette vigilance s'inscrit dans un cadre de surveillance renforcée des médicaments en général. Bien que les récents scandales pharmaceutiques n'aient pas directement concerné les contraceptifs oraux, ils ont mis en lumière l'importance cruciale d'une gestion rigoureuse des non-conformités dans la chaîne de production pharmaceutique

Cette thèse s'articule autour de trois axes principaux. La première partie aborde le mode d'action, la composition et les effets des pilules œstroprogestatives, en présentant d'abord le cycle menstruel. Elle met en lumière l'influence de ces contraceptifs sur les niveaux hormonaux, permettant ainsi de réguler le cycle et de prévenir les grossesses. La deuxième partie se concentre sur la gestion des non-conformités dans l'industrie pharmaceutique, un élément essentiel pour garantir la sécurité et la qualité des médicaments, en particulier ceux destinés à un usage quotidien comme les contraceptifs oraux. Chaque étape du processus de fabrication, de la pesée des ingrédients à la production finale, doit respecter des normes strictes afin de minimiser les risques et d'assurer une efficacité constante. Enfin, la troisième partie examine en détail les différentes étapes de fabrication des contraceptifs œstroprogestatifs, illustrées par des exemples concrets de non-conformités. Cela souligne l'importance d'une vigilance accrue à chaque étape de la production.

L'objectif de cette thèse est d'offrir une réflexion scientifique sur ces questions tout en tenant compte de leur impact direct sur la santé des femmes, et en soulignant la rigueur nécessaire dans la fabrication des contraceptifs.

I. Cycle menstruel

Pendant les années fertiles de la vie de la femme, l'activité de ses ovaires se produit de manière cyclique. Le cycle ovarien désigne la séquence ordonnée des événements qui expliquent ce comportement cyclique. En même temps, sous l'influence des hormones ovariennes, l'endomètre utérin subit un cycle de modifications appelé cycle utérin. Ensemble, les cycles ovarien et utérin forment le cycle menstruel au cours duquel il existe une coordination entre les changements physiques dans divers organes et la sécrétion d'hormones. L'apparition de saignements à la menstruation est le signe visible que les ovaires et l'utérus ont terminé un cycle et qu'une grossesse n'a pas eu lieu.

Le cycle menstruel normal dure physiologiquement entre 28 et 32 jours. Il est séparé en deux phases, la phase folliculaire et la phase lutéale. Ces deux phases sont séparées par le pic pré ovulatoire de LH (*hormone lutéinisante*). De manière arbitraire, il est classique d'appeler J1 le premier jour des règles. Le pic pré-ovulatoire survient à mi-cycle vers J13-J14. Dans un cycle, la durée de la phase folliculaire peut varier mais la durée de la phase lutéale est relativement constante d'une durée moyenne de 14 jours (1).

A. Cycle ovarien

L'unité fonctionnelle fondamentale de l'ovaire est le follicule. Au cours de la vie fœtale, les cellules germinales primordiales de l'ovaire (appelées oogonies) se forment et continuent à se diviser par mitose tout au long des trois premiers mois de gestation. Entre ce premier trimestre et la naissance, environ 70% de ces follicules vont subir une atresie (dégénérescence). A sa naissance, une fille aura entre 150 000 et 500 000 follicules. Le pool de follicules primordiaux, principalement constitué au cours de la vie fœtale, s'épuise progressivement au cours des années au fur et à mesure que les follicules sont régulièrement mobilisés pour poursuivre leur développement.

1. Développement follicule

Environ 2 mois après le recrutement et avant le début du cycle menstruel, le follicule progresse à travers plusieurs étapes de maturation, passant d'un **follicule primordial à un follicule primaire, puis secondaire ou pré-antral**. Chaque follicule contient un ovocyte et est le siège de la production d'hormones stéroïdes.

Au cours de cette phase de croissance, une énorme activité de synthèse se produit dans l'ovocyte, chargeant son cytoplasme des substances nutritives dont l'ovocyte

aura besoin lors de sa maturation ultérieure. Le follicule primordial a un diamètre de 30 à 40 μm et est entouré d'une couche de cellules folliculaires aplaties, recouvertes par une lame basale. Ensuite nous avons le follicule primaire qui est un follicule primordial dans lequel les cellules folliculaires sont cubiques, mais restent en monocouche. Puis nous avons le follicule secondaire caractérisé par plusieurs couches de cellules folliculaires (environ 5 000 cellules) qui constituent la granulosa. Au terme de son développement, il est irrégulièrement entouré de petits îlots de cellules épithélioïdes qui vont former la thèque interne. Le follicule atteint 180 μm et l'ovocyte a un diamètre de 60 μm . (2)

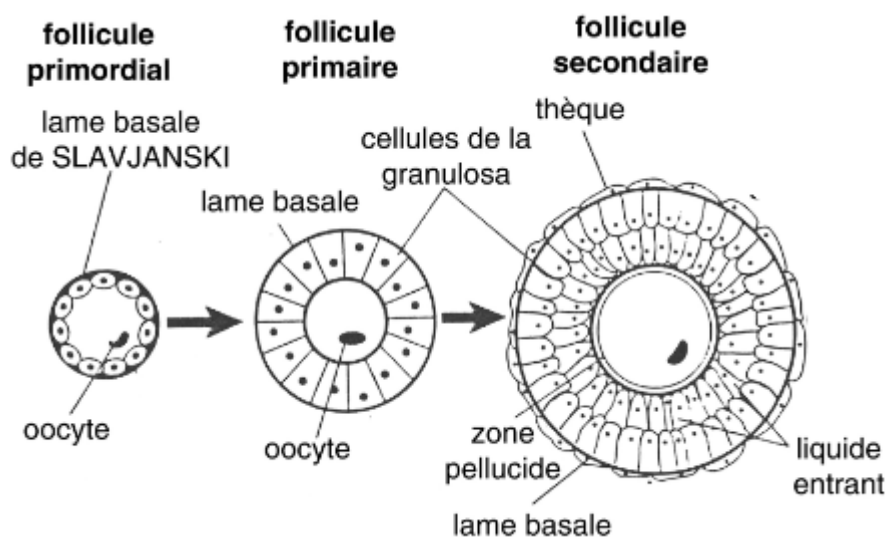


Figure 1: Évolution et structure des follicules ovariens (2)

2. Phase folliculaire avec dominance des œstrogènes

a) Stade follicule

Les 12 premiers jours consistent en la progression du follicule **du stade pré-antral au stade antral**, une période de développement principalement axée sur la croissance et la maturation des follicules, appelée phase folliculaire.

Vers la fin du stade pré-antral, il se produit un événement crucial pour le développement folliculaire. Les cellules folliculaires acquièrent des récepteurs pour certaines hormones : les **cellules de la granulosa développent des récepteurs pour les œstrogènes et la FSH (Hormone Folliculo-Stimulante) hypophysaire**, tandis que les **cellules thécales développent des récepteurs pour la LH hypophysaire**.

Cette acquisition de la sensibilité hormonale est une condition préalable à la poursuite du développement folliculaire car chaque étape ultérieure dépend absolument du contrôle hormonal.(3)

Le **développement antral** dure environ **10 jours**. Le **follicule antral**, également appelé follicule cavitaire, se distingue par la formation d'une cavité remplie de liquide folliculaire, appelée antrum, située au sein de la granulosa, dont le nombre de cellules s'est considérablement multiplié, atteignant environ 50 millions. Autour de l'ovocyte, on distingue une zone pellucide et le cumulus oophorus, un regroupement de cellules qui entoure l'ovocyte. À l'extérieur de la granulosa se trouvent les cellules de la thèque interne, riches en réticulum endoplasmique et en mitochondries, caractéristiques des cellules fortement impliquées dans la synthèse des stéroïdes. Plus en périphérie, la thèque externe est composée d'une épaisse couche de fibres de collagène, traversée par de nombreux capillaires et contenant des myofibroblastes. Lorsqu'il est entièrement mature, ce follicule est également appelé **follicule de De Graaf**.

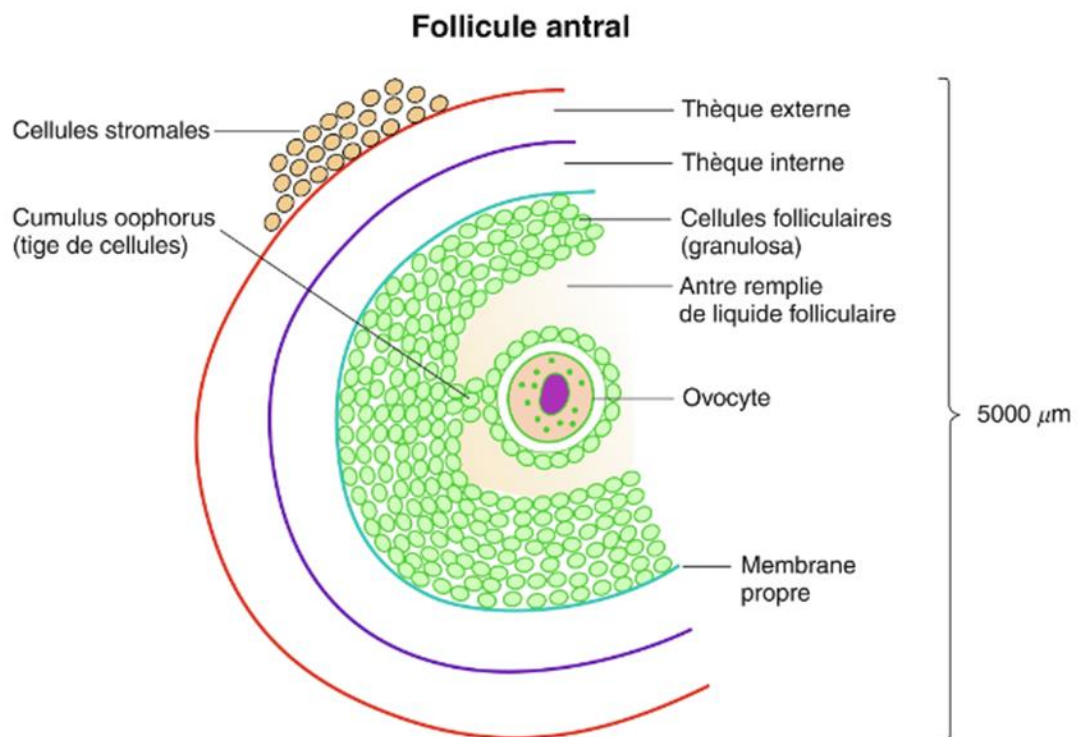


Figure 2: Structure du follicule antral (3)

b) Dominance œstrogénique

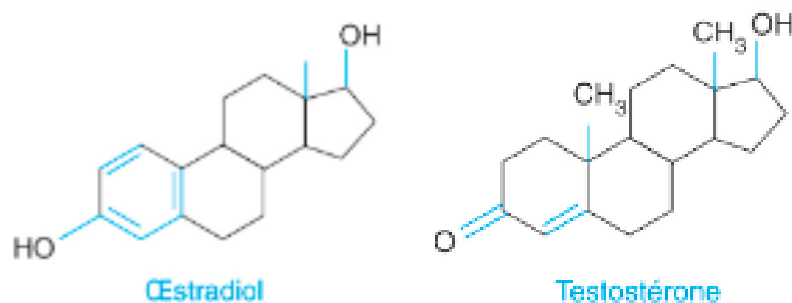


Figure 3: Exemples de stéroïdes hormonaux.

La synthèse des stéroïdes, comme l'œstradiol et la testostérone (illustrée dans la figure 3), à partir du cholestérol est présentée en annexe 1. Sous l'effet de la LH, les cellules de la thèque interne produisent des androgènes, principalement la testostérone et l'androstènedione, à partir de la progestérone par l'action de l'enzyme **17 α -hydroxylase**. Les cellules de la granulosa, qui expriment des récepteurs pour la FSH, convertissent les androgènes produits par les cellules de la thèque en œstrogènes grâce à l'enzyme aromatase. Cela entraîne une production significative d'œstradiol-17 β . La FSH stimule également la production de récepteurs LH sur les cellules de la granulosa.

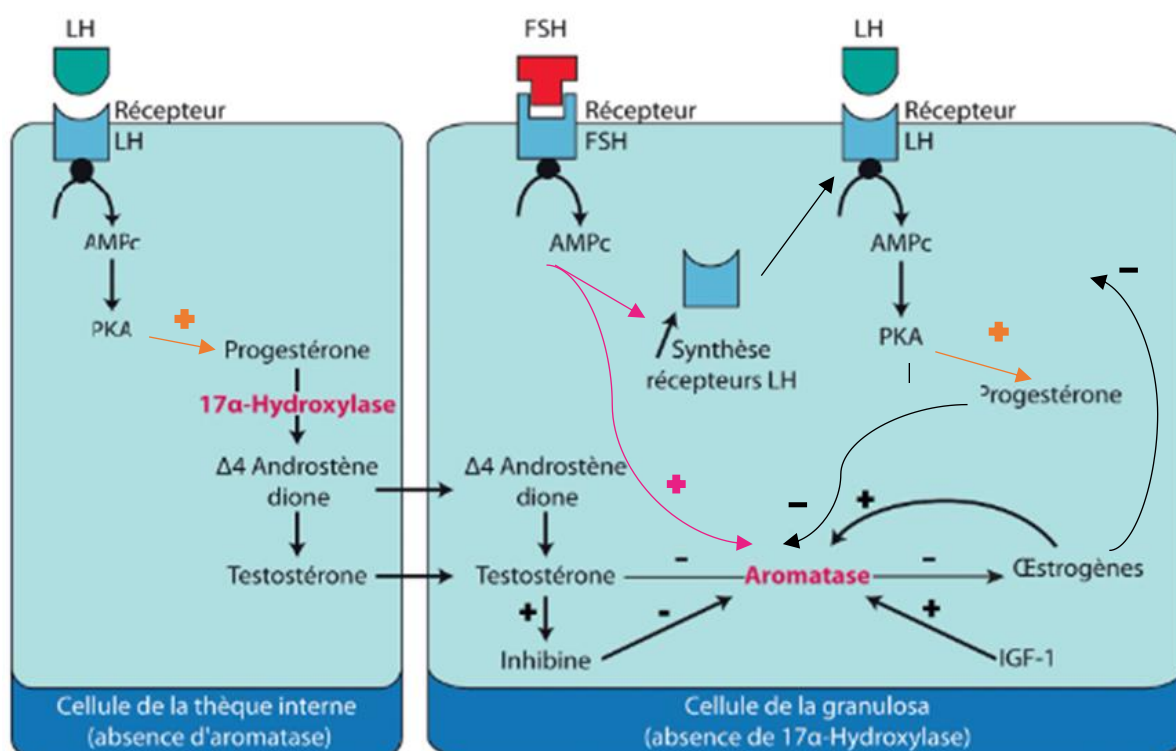


Figure 4: activités et récepteurs des cellules folliculaires (2)

Le résultat global de cette activité de sécrétion est une augmentation substantielle des niveaux circulants d'androgènes et d'œstrogènes, et particulièrement de ces derniers, au cours de la phase antrale du cycle menstruel. Les œstrogènes produits par les cellules folliculaires se lient à ces récepteurs et stimulent la prolifération d'autres cellules de la granulosa sensibles aux œstrogènes.

En effet, au cours des deux ou trois derniers jours de ce stade, les niveaux d'œstrogènes augmentent rapidement (pic œstrogénique) allant jusque 300 pg.ml⁻¹.

3. Phase ovulatoire

a) Phase pré-ovulatoire

Quand le follicule approche de la fin de sa phase antrale de développement, vers le moment du pic œstrogénique, deux événements importants doivent coïncider pour que le follicule puisse progresser et entrer dans le stade pré ovulatoire :

- L'acquisition de récepteurs pour la LH hypophysaire par les cellules de la granulosa
- Une augmentation des concentrations circulantes de LH et de FSH.

Au stade pré-ovulatoire, la LH stimule les cellules de la granulosa pour qu'elles commencent à synthétiser la progestérone.

En conséquence, les niveaux d'œstrogènes commencent à diminuer légèrement alors que la production de progestérone augmente. Dans le même temps, les cellules de la granulosa perdent leurs récepteurs à la FSH et aux œstrogènes.

b) Phase ovulatoire

À la fin du stade de développement pré-ovulatoire, le volume de liquide folliculaire a considérablement augmenté et l'ovocyte reste attaché au bord extérieur des cellules de la granulosa uniquement par une tige mince. Au moment de l'ovulation, sous l'influence de la LH et probablement aussi de la FSH, les cellules de la tige (cumulus oophorus) se dissocient et le follicule se rompt.

La rupture folliculaire dépend en quelque sorte du passage de la production d'œstrogènes à la production de progestérone qui se produit dans les cellules de la granulosa juste avant l'ovulation. De plus, la LH va stimuler le follicule de De Graaf et conduire à sa rupture, libérant l'ovule dans la trompe de Fallope(4)

4. Phase lutéale

a) Corps jaune

Après l'ovulation, le follicule forme un corps jaune. La formation du corps jaune dépend entièrement du pic de LH hypophysaire qui se produit au stade pré-ovulatoire pour provoquer l'ovulation. Dans les premières heures qui suivent l'expulsion de l'ovule, les cellules folliculaires restantes subissent le processus de **lutéinisation**. Elles s'agrandissent et développent des inclusions lipidiques qui donnent au corps jaune la couleur jaunâtre qui lui a donné son nom.

Le corps jaune atteint une taille de 15 à 30 mm environ 8 jours après l'ovulation.

Les concentrations plasmatiques de progestérone, qui ont légèrement augmenté juste avant l'ovulation, augmentent maintenant considérablement, passant de 1 ng.ml^{-1} à environ 6 ou 8 ng.ml^{-1} . Une quantité importante d'œstrogènes est également sécrétée par le corps jaune, et un second pic d'œstrogènes est observé vers le milieu de la phase lutéale.

b) Corps blanc

Si l'ovocyte libéré lors de l'ovulation reste non fécondé, le corps jaune dégénère au bout de 10 à 14 jours s'involue et régresse pour former un **corps albicans** (corps blanc). Ce processus s'appelle la lutéolyse. Il implique un effondrement des cellules lutéinisées, une ischémie et la mort cellulaire, entraînant une baisse de la production d'œstrogènes et de progestérone.

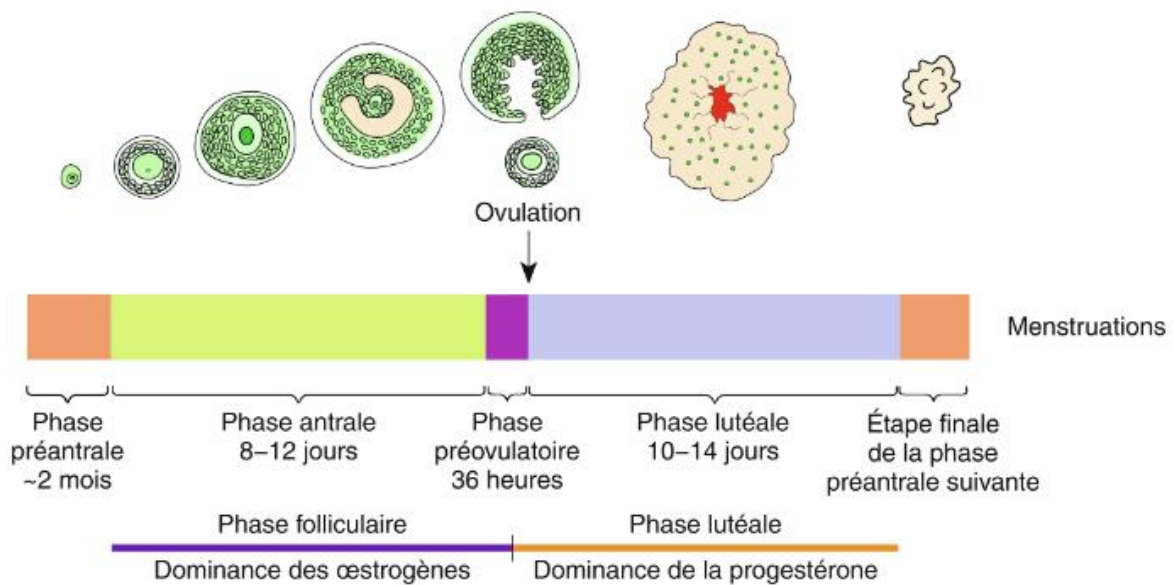


Figure 5: principales phases du cycle ovarien (3)

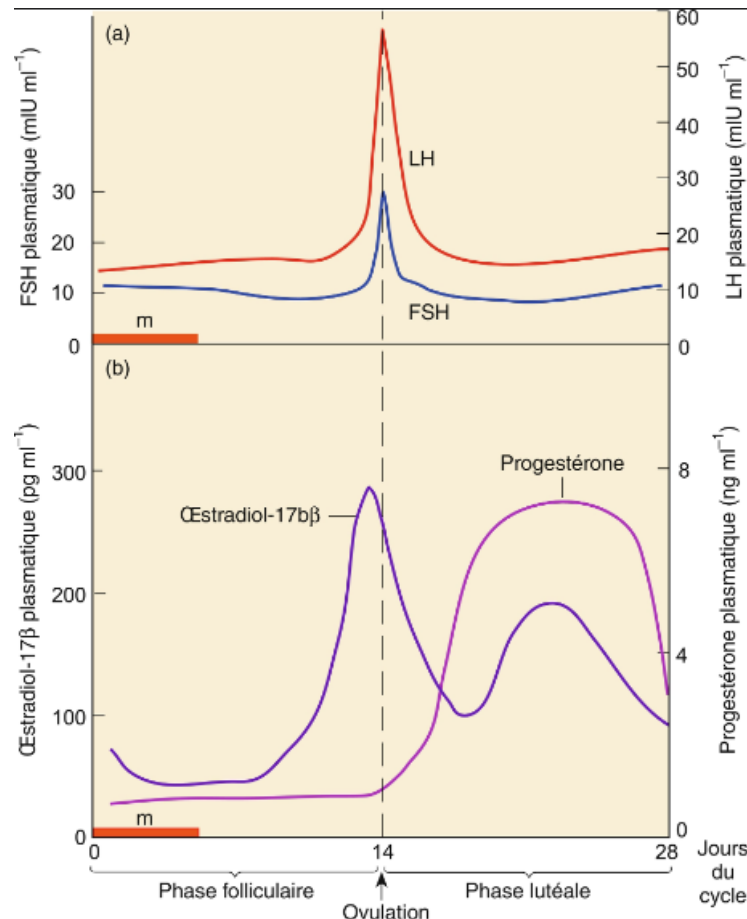


Figure 6: Variations hormonales durant le cycle menstruel

B. Cycle utérin

1. Phase de menstruation

Les taux d'œstrogène et de progestérone étant bas, la couche superficielle de l'utérus est éliminée par des saignements. Ces saignements durent en moyenne cinq jours. La couche superficielle de l'utérus est appelé endomètre, c'est une couche composée de cellules épithéliales et d'artéριοles qui alimentent ces cellules. (4)

2. Phase proliférative

Les œstrogènes sécrétés au cours de la phase folliculaire du cycle exercent un effet utéro-trope (stimulant) sur l'endomètre. En conséquence, la surface de l'épithélium augmente et les cellules épithéliales sécrètent un liquide aqueux alcalin. En même temps, les artéριοles commencent à s'agrandir. Au moment de l'ovulation, l'épaisseur de l'endomètre a augmenté d'environ 10 mm (de 2 à 3 mm juste après la menstruation). Cette phase du cycle de l'endomètre, correspondant à la phase folliculaire à dominance œstrogénique, est appelée **phase proliférative**. Le myomètre utérin est également sous l'influence des hormones ovariennes.

3. Phase sécrétoire

Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en sucres, en acides aminés et en glycoprotéines. Pour cette raison, la seconde moitié du cycle utérin est souvent appelée **phase sécrétoire**. Elle coïncide avec la phase lutéale du cycle ovarien. De plus, il se forme de la dentelle utérine : les cavités dentelées de l'endomètre permettent la nidation de l'œuf s'il y a fécondation. Dans le même temps, la glaire cervicale s'épaissit. S'il n'y a pas de fécondation, l'endomètre se desquame et un nouveau cycle commence. Toutes ces modifications induites par la progestérone aident à créer un environnement favorable pour l'embryon et à optimiser les conditions d'implantation et de formation du placenta. (4)

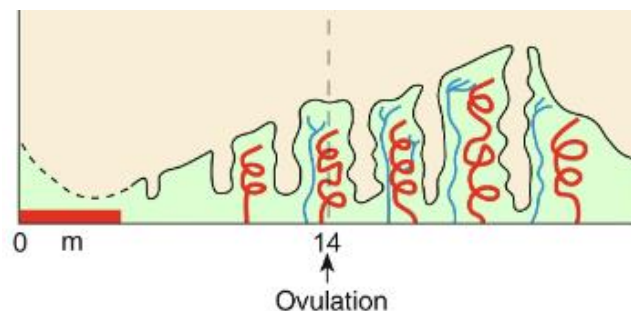


Figure 7: Évolution de l'endomètre utérin au cours du cycle

C. Rétroaction des sécrétions hormonales :

La FSH et la LH sont des gonadotrophines, c'est-à-dire des hormones sécrétées par l'hypophyse, agissant sur les gonades. Il est important de réaliser que la fonction ovarienne est contrôlée à la fois par les gonadotrophines et par les hormones stéroïdiennes ovariennes elles-mêmes, qui influencent à leur tour la sécrétion des gonadotrophines. Les stéroïdes ovariens peuvent exercer un contrôle à la fois négatif et positif sur la production de FSH et de LH, en fonction de la concentration d'hormones dans le sang et du temps depuis laquelle elles sont présentes. Des niveaux d'œstrogènes faibles ou modérés, en particulier d'œstradiol-17 β , ont tendance à inhiber la sécrétion de FSH et de LH (rétrocontrôle négatif).

Si, toutefois, les œstrogènes sont présents à des concentrations élevées pendant plusieurs jours, l'effet devient un rétrocontrôle positif dans lequel la production de FSH et de LH est stimulée. Les rétroactions de la progestérone sont opposées à celles des œstrogènes. Le cycle ovarien commence le jour 1 de la menstruation. Juste avant, les niveaux d'œstrogènes et de progestérone ont baissé, libérés de l'inhibition par rétrocontrôle négatif des stéroïdes ovariens, les concentrations de FSH commencent à augmenter lentement, suivies peu de temps après de la LH. Ces événements coïncident avec l'initiation de la phase antrale du développement folliculaire.

Vers la fin de la phase pré-antrale, indépendamment de l'influence hormonale, les cellules thécales développent des récepteurs pour la LH. Alors que les cellules de la granulosa réagissent également à la FSH. Grâce à la hausse constante des taux de FSH et de LH, le follicule acquiert des récepteurs lui permettant ainsi de passer à la phase antrale hormonodépendante.

Au début de la phase antrale, la sécrétion de stéroïdes ovariens reste relativement stable. Néanmoins, dans les 6 à 8 jours suivants, le follicule en cours de maturation commence à sécréter des quantités importantes d'œstrogènes stimulé par la FSH et la LH.

Au cours de cette période, les niveaux de gonadotrophines eux-mêmes restent faibles en raison de l'effet de rétrocontrôle négatif des faibles concentrations d'œstrogènes. Toutefois, cette augmentation constante de la sécrétion d'œstrogènes aboutit à un « pic d'œstrogènes » au cours des derniers jours de la phase antrale, lorsque les concentrations plasmatiques d'œstradiol-17 β atteignent des valeurs comprises entre 200 et 400 pg.ml⁻¹.

Ce pic d'œstrogènes initie des changements importants dans la production de gonadotrophines. Après environ 36 heures, le rétrocontrôle négatif des œstrogènes fait place à une rétroaction positive qui entraîne une forte augmentation de la production de gonadotrophines, mais surtout de LH. Cela constitue le pic de LH, qui est responsable des événements survenant pendant la phase pré-ovulatoire et de l'ovulation. Une fois que l'ovulation a eu lieu, le niveau d'œstrogènes diminue fortement lorsque les cellules lutéales passent à la synthèse de progestérone. En conséquence, les gonadotrophines sont libérées des effets de rétroaction positive des concentrations élevées d'œstrogènes et la production de FSH et de LH chute. Bien que les niveaux d'œstrogènes puissent atteindre des valeurs similaires à celles observées lors du pic pré-ovulatoire, ce second pic lutéal échoue à provoquer un nouveau pic de LH car les niveaux élevés de progestérone circulante bloquent le rétrocontrôle positif des œstrogènes. Au lieu de cela, les rétroactions négatives continuent à prédominer et la sécrétion de gonadotrophines reste faible pendant toute la phase lutéale. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse au bout de 10 à 14 jours et la production de progestérone diminue rapidement. Peu de temps après, les niveaux de FSH et de LH commencent à augmenter lentement à mesure que l'hypophyse antérieure est libérée de la rétroaction négative, et un nouveau cycle se met en place.

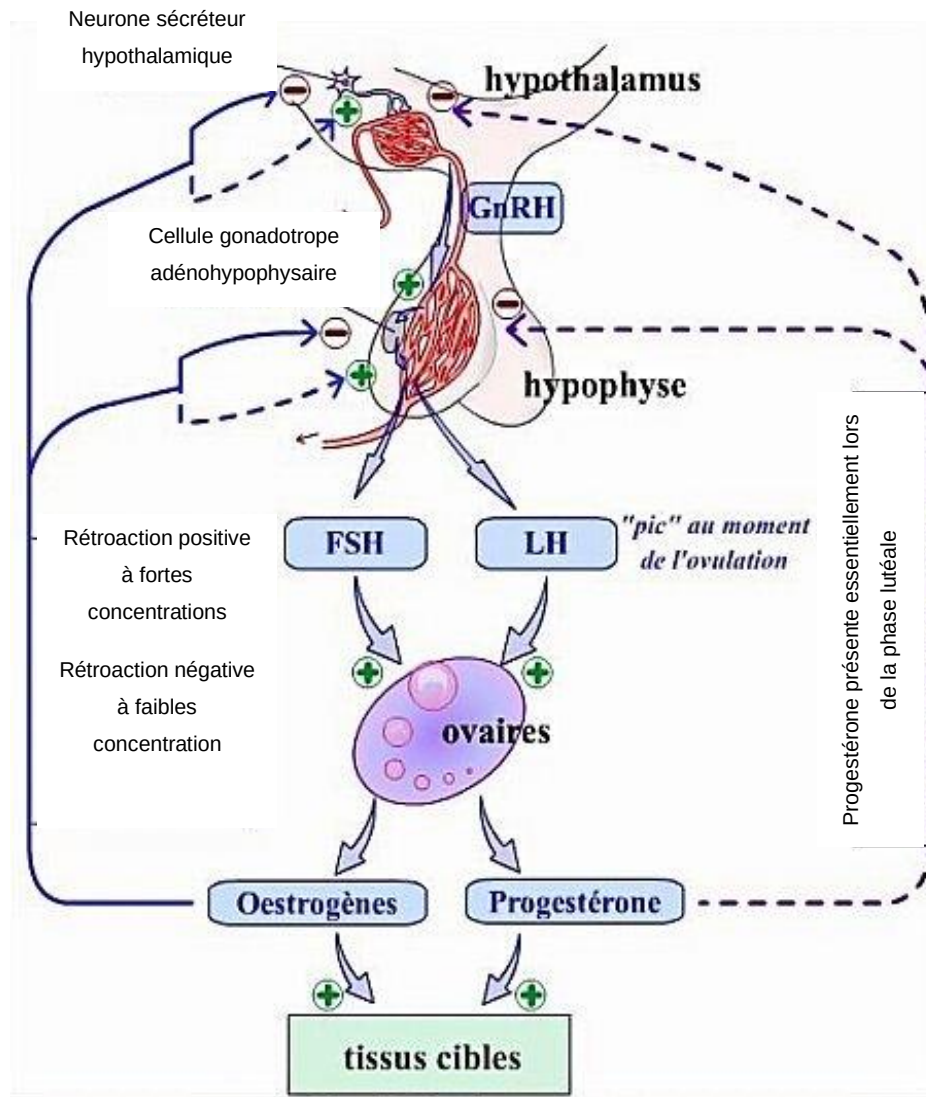


Figure 8: Schéma illustrant les contrôles des rétroactions positifs et négatifs des sécrétions hormonales de l'hypothalamus (4).

II. Contraception orale oestro-progestative :

L'utilisation d'une contraception a pour but d'empêcher la survenue d'une grossesse non désirée pendant une période donnée de façon efficace et réversible, contrairement à la stérilisation qui est une méthode définitive.

Bien qu'il existe de nombreuses options, il n'existe pas de méthode contraceptive idéale et chaque méthode a ses avantages mais aussi ses inconvénients. Après les avoir informées des différentes options possibles et éliminées les éventuelles contre-indications à chaque méthode, il est recommandé de laisser autant que possible le choix aux femmes. Une évaluation régulière de la tolérance et de la bonne observance contraceptive est indispensable.

À l'échelle mondiale en 2019, parmi les 1,9 milliard de femmes en âge de procréer (15-49 ans), près de la moitié sont utilisatrices de contraceptifs. Les méthodes de contraception les plus utilisées sont, par ordre décroissant, la stérilisation féminine (24% des femmes utilisatrices d'une méthode contraceptive), le préservatif masculin (21 %), le stérilet (17 %), la pilule (16 %), les injections et les implants (10 %) et enfin les méthodes traditionnelles (9 %).

Le **choix** d'une méthode dépend en partie de son efficacité contraceptive, laquelle est elle-même fonction de la protection conférée par la méthode, mais aussi de la régularité et de la rigueur avec lesquelles elle est employée. L'efficacité d'une méthode contraceptive se mesure par l'indice de Pearl qui correspond au rapport du nombre de grossesses accidentelles pour 100 femmes après 12 mois d'utilisation.

Grâce à une étude descriptive nationale à partir des données issues de la base Open Data de l'Assurance Maladie portant sur la consommation des méthodes contraceptives remboursées en France entre janvier 2014 et décembre 2019 ; nous découvrons que la pilule est le moyen le plus utilisée (70%) suivie par le dispositif intra-utérin (12%). Dans le cadre de cette thèse nous traiterons le sujet des pilules oestroprogestatives mais il existe également les pilules microprogestatives. Tous les contraceptifs oraux oestroprogestatifs (COEP) ont une efficacité globalement comparable. Leur indice de Pearl dans les essais cliniques se situe entre 0 et 0,7. L'efficacité « pratique » des COEP peut néanmoins diminuer en cas d'oubli de prise, de vomissements ou de diarrhées sévères(5). L'efficacité des principales méthodes contraceptives est donnée en annexe 2.

A. Mode d'action (6)

La contraception oestroprogestative associe un œstrogène (éthinyloestradiol EE ou œstradiol) et un progestatif de synthèse. L'effet contraceptif de la COEP est dû à plusieurs mécanismes. Il est essentiellement assuré par le progestatif qui a une forte action antigonadotrope. Cela agit à trois niveaux :

- Il bloque l'ovulation. En effet, il supprime le pic de FSH et LH, inhibant ainsi la croissance folliculaire.
- Il engendre une modification de la glaire cervicale. Cette dernière sera plus épaisse et moins abondante. Cela empêchera alors les spermatozoïdes de franchir le col de l'utérus.
- Il provoque une atrophie de l'endomètre, le rendant impropre à la nidation

La composante œstrogénique amplifie l'action antigonadotrope du progestatif, mais permet principalement de stabiliser l'endomètre. En effet, elle permet d'éviter les saignements non prévus (spottings) et provoque seulement des hémorragies de privation dont les intervalles sont contrôlables. Elle compense également la carence œstrogénique induite par le progestatif. (7)

B. Composition

- un œstrogène : éthinylestradiol (EE) ou œstradiol ;
- un progestatif classiquement séparé en génération :
 - 1^{re} : noréthistérone. Les contraceptifs oraux de première génération (C1G) ont été progressivement délaissés au profit de progestatifs moins androgéniques, mieux tolérés, et qui permettent de diminuer le dosage d'œstrogène (plus disponible depuis 2016) ;
 - 2^e : norgestrel ou de lévonorgestrel ;
 - 3^e : gestodène, désogestrel, norgestimate ;
 - Enfin les autres pilules parfois appelées « de quatrième génération » forment un groupe hétérogène dont le progestatif n'est pas un dérivé de la testostérone. Ce sont les pilules à la drospirénone, à l'acétate de cyprotérone, diénogest, acétate de nomégestrol, acétate de chlormadinone.

L'équilibre œstroprogestatif dépend de la dose et de la composition des deux hormones et induit des climats hormonaux très différents. Les différentes indications et les effets indésirables découlent directement de cet équilibre.

L'œstrogène et le progestatif sont administrés conjointement à différentes doses. Si la dose des deux composés est fixe tout au long du cycle, on parle de pilule combinée monophasique ; on parle de pilule combinée biphasique lorsque deux séquences de dosages existent (plus forte posologie en seconde partie de plaquette) ou de pilule combinée triphasique lorsque trois phases de dosages sont utilisées

C. Contre-indications absolues des contraceptifs œstroprogestatifs

Ces contre-indications prohibent la prescription de la pilule :

- Hypertension artérielle supérieure à 160/100 mm Hg.
- Diabète insulino-dépendant mal équilibré, compliqué
- Affections hépatiques évolutives.
- Présence ou antécédents personnels ou familiaux de thromboses veineuses ou artérielles, d'accident vasculaire cérébral AVC, de migraine avec aura.

- Présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose (valvulopathie, troubles du rythme thrombogène, diabète compliqué ou déséquilibré, HTA, dyslipoprotéinémie sévère).
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle (résistance à la protéine C activée, déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides).
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associés à une hypertriglycéridémie sévère.
- Tabagisme > 15 cigarettes par jour après 35 ans.
- Cancers du foie, du sein ou de l'endomètre.
- Allaitement < 6 semaines après l'accouchement.
- Saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire, troubles aigus de la vue ou de l'audition.
- Opération chirurgicale planifiée (4 semaines avant et pendant l'immobilisation).

D. Contre-indications relatives des contraceptifs œstroprogestatifs

Ces contre-indications restreignent l'utilisation, la prescription sera toutefois autorisée à la condition d'une surveillance médicale particulière :

- Diabète équilibré.
- Antécédents familiaux (hyperlipidémie, diabète, accidents vasculaires).
- Obésité.
- Antécédents d'hypertension gravidique, hyperthyroïdie, goutte, fibromes.
- Tabagisme > 15 cigarettes par jour.(8)

Après 35ans, si une contre-indication relative est présente, l'utilisation de pilule sera prohibée.

E. Principaux effets indésirables

1. Risque thromboembolique artériel et veineux

Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux (phlébite, embolie pulmonaire) et artériel (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique). C'est pourquoi, toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose. (5)

En effet, si le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire lié aux COEP est rare, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :

- Tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné
- Anomalies de la coagulation, en particulier d'origine génétique : ces anomalies doivent être recherchées en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents thromboemboliques ;
- Âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.

Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs de thrombose veineuse (4) :

- Œdème unilatéral de la cuisse, de la jambe ou seulement du mollet, douleur unilatérale avec ou sans œdème, notamment d'un des deux mollets ;
- Essoufflement soudain, douleur thoracique, crachat sanglant,

Ou artérielle comme une déformation de la bouche, faiblesse d'un côté du corps, bras ou jambe, troubles de la parole. Cela peut également être une douleur inhabituelle ou brutale dans la poitrine à type de pesanteur ou de serrement, au niveau du sternum pouvant irradier dans le bras gauche, ou dans la mâchoire.

Les contraceptifs oraux de 3e génération (C3G) contenant du gestodène et du désogestrel exposent les femmes à un surrisque d'événement thromboembolique veineux par rapport aux contraceptifs oraux de 2e génération (C2G) contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol. Selon l'EMA, le risque thromboembolique des contraceptifs oraux contenant du norgestimate est du même ordre que celui des contraceptifs oraux de première génération et deuxième génération.

- Chez la femme en bonne santé sans facteur de risque, ce risque estimé est de 0,05 à 0,07 % par an avec les C2G contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol ; avec les C3G contenant du gestodène ou du désogestrel, il est de 0,09 à 0,12 % par an (soit 9 à 12 accidents au lieu de 5 à 7 par an pour 10 000 utilisatrices)
- Le risque thromboembolique veineux lié aux COEP est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de la contraception, mais le sur risque lié aux C3G contenant du gestodène ou du désogestrel par rapport aux C2G persiste.

D'après une étude réalisée par l'Assurance maladie en collaboration avec l'ANSM, le risque thromboembolique veineux et artériel varie en fonction de la dose d'éthinylestradiol contenue dans les contraceptifs oraux oestroprogestatif, les plus faibles dosages en estrogènes étant associés à un moindre risque.

Il n'a pas été démontré d'intérêt clinique supplémentaire des C3G par rapport aux C2G sur les effets indésirables comme les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée ou les ménométrorragies, pas plus que sur l'acné ou les variations de poids

2. Autres effets indésirables

- Augmentation du risque du cancer du sein et du col de l'utérus (hormonodépendant)
- Nausées, céphalées, prise de poids
- Dermatologique : acné, séborrhée, hypertrichose, chute de cheveux
- Psychologique : irritabilité, tendance dépressive
- Saignement inter menstruel, oligoménorrhée, aménorrhée
- Jambes lourdes, modification de la libido, tension mammaire
- Candidose vaginale (8)

F. Effets bénéfiques

- Diminution du risque de cancer de l'ovaire (30 à 50 %, durée-dépendante) ;
- Diminution du risque de cancer de l'endomètre ;
- Diminution du risque de cancer du côlon et du rectum ;
- amélioration des dysménorrhées, des ménorragies fonctionnelles, du syndrome prémenstruel et de l'acné (quel que soit le type de COEP)(7)

G. Conseils

1. Prise

L'efficacité des contraceptifs oraux repose sur une observance optimale, en particulier sur une prise régulière. Il est ainsi fortement conseillé d'administrer les contraceptifs oraux tous les jours à la même heure. Pour les présentations ne disposant pas de placebo, un arrêt de 7 jours est prévu avant de démarrer une nouvelle plaquette. La prise continue d'une contraception n'est pas dangereuse. Elle peut être recherchée dans certaines situations (endométriose, aménorrhée désirée, dysménorrhées grave...). (8)

2. Conduite à tenir en cas d'oubli

En cas d'oubli inférieur ou égal à 12 heures pour les pilules œstroprogestatives, le comprimé oublié doit être administré immédiatement et le traitement poursuivi à l'heure habituelle (même si deux comprimés sont pris le même jour).

Si le délai est supérieur à 12 heures, le comprimé oublié doit être pris immédiatement et une méthode contraceptive supplémentaire doit être associée en cas de rapport sexuel dans les 7 jours suivants. Une contraception d'urgence devra être proposée en cas de rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli. Si l'oubli concerne un des sept derniers comprimés actifs d'un contraceptif œstroprogestatif, la plaquette suivante doit être débutée sans arrêt préalable ou sans prendre les comprimés placebos.

3. En cas de vomissement

Un nouveau comprimé devra être administré si le vomissement survient moins de 4 heures après la prise.

4. Changement de contraceptif

En cas de passage à un progestatif seul après un contraceptif oral combiné, le nouveau traitement sera initié à J21 ou J24 selon les présentations, sans prendre les placebos ou sans réaliser l'arrêt de 7 jours.

Si une pilule œstroprogestative se substitue à une microprogestative, le premier comprimé sera administré le premier jour des règles, ou à défaut à la fin de la plaquette précédente.

En cas d'instauration d'une contraception hormonale, le premier comprimé sera administré idéalement le premier jour des règles et de préférence dans les 5 jours pour ne pas avoir besoin d'une protection contraceptive supplémentaire. Sinon, une autre méthode de contraception devra être associée pendant 7 jours. (8)

H. Recommandation

La COEP reste la contraception utilisée de première intention chez la femme jeune sans aucun facteur de risque. Il est recommandé de prescrire en première intention une COEP de 2^e génération par voie orale en raison du risque thromboembolique moins élevé qu'avec toutes les autres générations de COEP. La COEP de 3^e génération contenant du norgestimate peut également être proposée en première intention (risque thromboembolique veineux équivalent aux COEP de 2^e génération)(7)

Absence de risque vasculaire : Les COEP associant éthinylestradiol (EE) < 50 µg + lévonorgestrel sont les seuls recommandés en 1er choix par la HAS et parmi eux, en priorité ceux contenant 20 µg d'EE.

- Avant 35 ans, le choix se porte sur COEP (EE + lévonorgestrel) ou contraception progestative ou dispositif intra-utérin (DIU) même chez la nullipare).
- Après 35 ans, discuter la pose d'un DIU, ou en cas d'inéligibilité, une contraception progestative. Le COEP (EE + lévonorgestrel) est un dernier recours avec réévaluation régulière du risque vasculaire.(9)

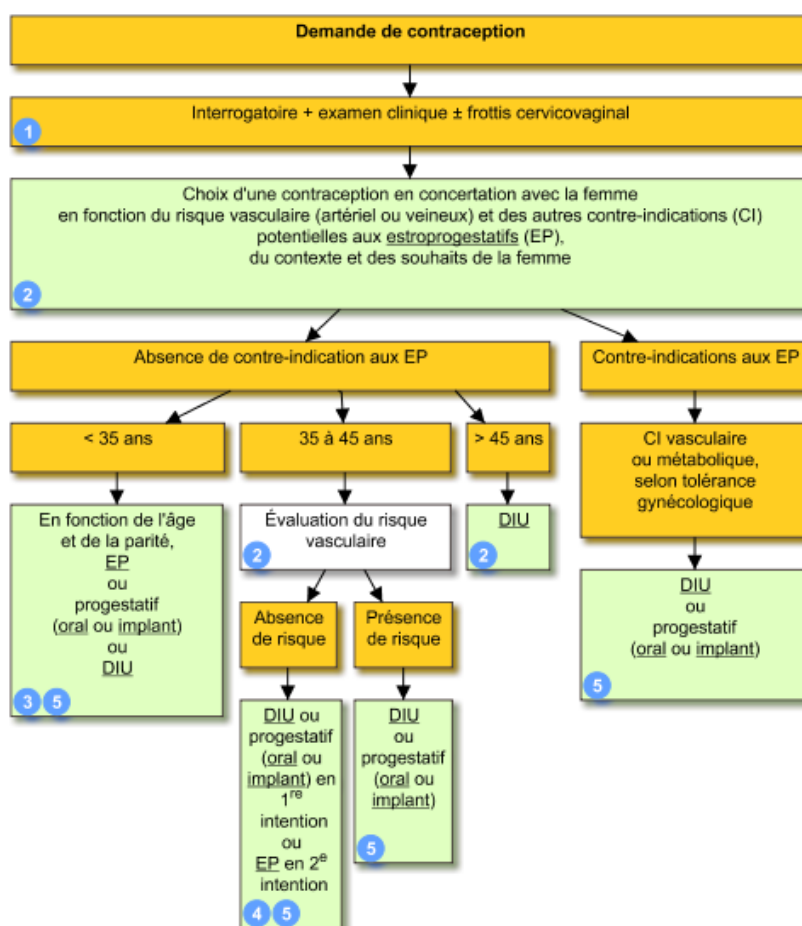


Figure 9: Recommandations de contraception (9)

I. Remboursement

Le coût de la pilule contraceptive varie en fonction du laboratoire et des composants utilisés. Selon un guide publié par l'Assurance maladie, ce moyen de contraception coûte en moyenne entre 1,88 et 14 € par mois.

Pour les femmes de moins de 26 ans, le remboursement de la pilule contraceptive par la Sécurité sociale est complet, à condition qu'elles choisissent une pilule de 2e

génération. Les femmes de plus de 26 ans bénéficient d'un remboursement à hauteur de 65 % par l'Assurance maladie.

Le remboursement de la pilule par la mutuelle varie en fonction du contrat et du type de contraception utilisé. En cas de remboursement par l'Assurance maladie, la complémentaire santé prend généralement en charge les 35 % non remboursés pour les femmes de plus de 26 ans. Si la pilule n'est pas remboursée par l'Assurance maladie, certains contrats de mutuelle peuvent inclure un forfait pour compenser les contraceptifs non pris en charge par la Sécurité sociale, tels que les pilules de 3e et 4e génération.(10)

I. Maîtrise des non-conformités dans l'industrie pharmaceutique : environnement normatif et réglementaire

A. Définition de la qualité

La qualité est définie dans la norme ISO 9000 : 2015 (International Organization for Standardization) (11) comme « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques d'un objet à satisfaire des exigences généralement implicites* ». Cette définition sous-entend l'implication de deux parties dans la gestion de la qualité : (12)

- Le **client** ; qui exprime des besoins et détermine la qualité attendue du produit
- Le **fournisseur** ; chargé de traduire ces besoins exprimés et implicites en spécifications définissant ainsi la qualité.

Il est possible de décrire quatre aspects de la qualité (figure 10) :

- Qualité attendue : définie par les besoins exprimés du client, garantissant ainsi que le produit répond aux attentes de celui-ci.
- Qualité voulue : se matérialise par la transformation des besoins du client en un ensemble de caractéristiques et de fonctionnalités gérées en interne à l'aide de spécifications, de normes et de références.
- Qualité réalisée : représente la qualité du produit livré par le fabricant, étroitement liée à la qualité de la gestion interne (et à l'assurance qualité de l'entreprise).
- Qualité perçue : correspond à la manière dont le client évalue le produit, en tenant compte à la fois des besoins exprimés et implicites. Cette évaluation permet de mesurer la satisfaction du client.

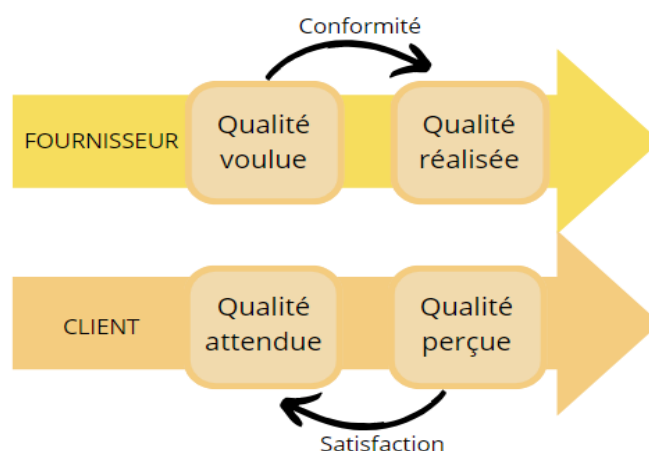


Figure 10: 4 aspects de la qualité

Définition de la qualité en industrie pharmaceutique : (13)

Conformément aux directives européennes, la qualité du médicament mentionnée dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) désigne la qualité requise pour répondre aux besoins des patients, telle que définie dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Cette description sert de référence pour la fabrication puisqu'elle est basée sur les données scientifiques qui évaluent les paramètres influençant l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament.

La partie Qualité du dossier de demande d'AMM correspond au module 3. Il distingue les informations relatives à la substance active (section 3.2.S) de celles concernant le produit fini (section 3.2.P).

Dans le chapitre sur la gestion de la qualité des BPF, figure un rappel des concepts de base de la gestion de la qualité : « *La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.* »

Ainsi, l'application rigoureuse des BPF garantit la reproduction constante de la qualité du produit tel que décrit dans le dossier d'AMM.

B. Définition de la non-conformité

Selon la norme ISO 9000 :2015 (11), une non-conformité est une « *non-satisfaction d'une exigence* ». Autrement dit, comme explicité précédemment c'est la **non-adéquation entre la qualité réalisée et la qualité attendue**.

Il s'agit donc d'un écart entre ce qui doit être fait (exigence) et ce qui a été fait. Dans le domaine pharmaceutique, les exigences peuvent être internes ou externes. Cela englobe les spécifications définies dans les dossiers d'AMM, les paramètres établis lors des validations de procédés et qualifications des équipements, ainsi que les critères dictés par les textes réglementaires et normatifs, tels que le Guide des BPF et les normes ISO.

L'ensemble de ces exigences sont ensuite retrouvées dans les documents supports de production tels que les procédures et les modes opératoires.

Tout manquement au respect de ces documents doit être considéré comme une non-conformité et faire l'objet d'un enregistrement.

D'autres termes ont la même signification que non-conformité par exemples : anomalie, incident, déviation, événement non-qualité, écart, hors standard.

C. La gestion des non-conformités est un élément clé de la traçabilité et d'amélioration

La gestion des non-conformités représente un aspect essentiel de la traçabilité et de l'amélioration conformément aux BPF. (14)

Voici une définition de la gestion des non-conformités d'un point de vue industrie pharmaceutique. Dans le chapitre 1 des BPF, il est stipulé qu'un système qualité pharmaceutique approprié pour la fabrication de médicaments doit garantir ce qui suit:

-Point 1.4 (ix), « Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en considération pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur »

*-Point 1.4 (xiv), « Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produits et d'autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de **la gestion du risque qualité**. Dans le cas où la véritable cause principale du problème ne peut être déterminée, l'attention doit être portée sur l'identification de la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) en vue de la(les) traiter »*

-Point 1.8 (vii), « Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillée et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées ».

Les enregistrements de ces écarts doivent être précis et complets afin de fournir une base solide pour l'analyse ultérieure. Ces enregistrements devront notamment figurer dans la revue qualité des produits. Ces revues sont également l'occasion de révéler une éventuelle répétition d'un phénomène, et de vérifier l'efficacité des actions, en s'assurant notamment que l'anomalie n'est plus apparue.

Par ailleurs, il est précisé que les rapports d'investigations relatifs aux non-conformités survenues sur un lot doivent être parties intégrantes des « dossiers de production de lot » et être relus au moment de la revue des dossiers de lot. (12)

Approche pro-active :

L'évolution de la norme ISO 9001 (15) a introduit une perspective novatrice axée sur la gestion des risques. Bien que la notion de risque ne soit pas entièrement nouvelle dans le contexte de la norme, la version précédente de l'ISO 9001 datant de 2008 l'abordait de manière implicite principalement dans le cadre des actions préventives. Le version 2015 insiste sur l'importance d'une approche systématique envers les risques, les encourageant à être identifiés, évalués et maîtrisés à toutes les étapes de la mise en œuvre du Système de Management de la Qualité (SMQ) ainsi que des processus de conception et de réalisation.

Cette nouvelle approche se veut proactive, nécessitant un engagement continu dans la gestion des risques pour garantir la conformité contribuant ainsi à assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pour les patients.

L'ICH Q10 (International Council for Harmonisation), inspiré de la norme ISO 9001, est spécifiquement adapté à l'industrie pharmaceutique, ce qui entraîne un traitement plus détaillé de certains aspects tels que le transfert de technologie et la sous-traitance. Le système de management de la qualité défini dans l'ICH Q10 vise à assurer la production de médicaments de qualité et à favoriser une amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit. (16)

Dans ces normes on étend la portée du système en intégrant les concepts de clients et de leurs attentes. Cela permet une approche plus globale qui dépasse la simple garantie de la sécurité du patient.

D. Réaction face à une non-conformité

Les bonnes pratiques stipulent également que le traitement des non-conformités doit être formalisé : « *des procédures écrites doivent être établies et suivies* ». Cela implique la mise en place d'un système défini de gestion des anomalies et des risques qualité, ainsi que la documentation de ces processus dans des documents de travail.

La norme ISO 9001 :2015 impose dans son chapitre 10.2.1 (15) une série d'actions en cas de non-conformité :

1. Réagir à la non-conformité en la maîtrisant et en la corrigeant.
2. Evaluer la nécessité d'entreprendre une action en analysant la non-conformité et ses causes, rechercher si des non-conformités similaires pourraient se produire. L'évaluation permet de déterminer si la ou les causes des non-conformités peuvent être éliminées

3. Mettre en œuvre les actions requises pour corriger les non-conformités
4. Examiner l'efficacité de ces actions
5. Mettre à jour les risques et opportunités déterminés durant la planification si nécessaire
6. Modifier si nécessaire le système de management de la qualité

Après avoir étudié le cadre normatif et réglementaire encadrant la gestion des non-conformités dans l'industrie pharmaceutique, la partie suivante se concentrera sur les étapes clés de la gestion des anomalies. Cette approche permet de renforcer la traçabilité et l'amélioration continue garantissant ainsi la conformité aux exigences réglementaires et la qualité des produits pharmaceutiques.

II. Gestion des anomalies

La gestion des non-conformités se fait en plusieurs étapes :(12)

1. Détection et description de la non-conformité
2. Classification
3. Analyse la cause
4. Identification de la cause racine
5. Définition de la solution la plus adaptée
6. Mise en œuvre de la solution
7. Mesure efficacité de la solution
8. Décision qualité

Les étapes 5,6 et 8 correspondent au processus CAPA.

A. Détection et description de la non-conformité

Lorsqu'un employé repère une non-conformité qui affecte la qualité du produit, sa conformité aux exigences réglementaires ou au dossier AMM, il est crucial qu'il signale immédiatement l'incident à son responsable et à l'équipe Assurance Qualité (AQ). Cette communication se fait généralement à l'aide d'un formulaire, qu'il soit papier ou électronique, dans le but de fournir autant de détails que possible.

La traçabilité joue ici un rôle crucial : la déclaration de l'incident et le remplissage du formulaire doivent être mentionnés dans le document qualité en cours (dossier de lot, cahier de route) sous forme d'observation, garantissant ainsi le suivi et la documentation rigoureuse de chaque étape.

La description de la non-conformité implique un processus méthodique visant à identifier et à détailler avec précision l'événement en question. Pour ce faire, l'émetteur de la déviation peut utiliser le QQQQCCP comme outil.

Le QQQQCCP est un acronyme correspondant aux initiales des questions auxquelles on doit répondre : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?

Ces questions illustrées dans le tableau 1 servent de fondation pour analyser et comprendre le problème. Cette approche structurée permet de documenter la non-conformité, facilitant ainsi son analyse et sa résolution.

Outil QQOQCCP	Description	Questions à se poser
Qui	Description des personnes concernées, des intervenants	Qui a découvert l'anomalie ? Qui est concerné ?
Quoi	Description de la problématique, de l'activité	De quoi s'agit-il (équipements, opérations, éléments caractérisant le problème) ? Que s'est-il passé ? Qu'a-t-on observé ?
Où	Description des lieux	Où cela s'est-il produit (atelier, secteur, équipement, numéro...)
Quand	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quand le problème est apparu ? Depuis combien de temps ? Sur quel lot le problème a-t-il été découvert ?
Comment	Description des méthodes, modes opératoires	Comment ce problème a été détecté ? Dans quelles conditions/circonstances ?
Combien	Description des unités impactées	Combien de lot impacté ? Quelles quantités ? Comment ont été gérées les unités impactées
Pourquoi	Pourquoi est-ce un problème ?	Pourquoi cela s'est produit ? Pourquoi est-on en écart avec la procédure

Tableau 1: outil QQOQCCP

Pour garantir une description complète de l'écart, il est également recommandé de mentionner la procédure ou le référentiel auquel l'écart se réfère. Si possible, l'illustration avec des photos, des copies ou des scans peut également être bénéfique pour une compréhension plus claire de la situation. Par ailleurs, le responsable vérifie que l'anomalie est correctement décrite et que toutes les informations nécessaires sont présentes dans le formulaire de signalement.

1. Actions immédiates

Au moment de signaler la non-conformité, il est impératif que la personne l'ayant détecté prenne des mesures pour sécuriser le processus ou le produit et empêcher la propagation de l'incident.

Ces actions doivent également être notés dans le formulaire de déviation et peuvent varier en fonction de la nature de la non-conformité. Cela pourrait inclure par exemple l'arrêt temporaire des opérations de production ou l'isolement des produits concernés pour éviter toute interaction avec d'autres produits.

Le responsable s'assure que les actions immédiates sont adéquates et bien notées dans le formulaire de déviation, avec clarté et précision. En mettant en place ces actions immédiates rapidement, on peut minimiser l'impact de cette non-conformité. En outre, il est essentiel de préserver tout échantillon, document ou autre élément pertinent susceptible d'aider à identifier et résoudre le problème.

2. Collecte des données :

La collecte de données a pour objectif de comprendre ce qui s'est produit dans le processus jusqu'à la détection de l'anomalie. Cette démarche permet de faire le lien entre les différents services ou équipes impliqués et la chronologie dans le processus concerné.

Afin d'y parvenir, différents moyens peuvent être utilisés, tels que le GEMBA, un terme japonais qui signifie "lieu réel". Cette approche implique de se rendre sur le terrain afin d'observer directement le processus, d'interagir avec les personnes impliquées et de recueillir des informations de première main. Les interviews avec les parties prenantes sont également une méthode précieuse pour recueillir des données et des témoignages pertinents.

L'objectif de cette collecte de données est d'évaluer l'impact et l'étendue de la non-conformité afin de savoir dans quelle mesure l'incident affecte les opérations et la qualité globale du produit. Cela inclut des éléments tels que la durée pendant laquelle l'anomalie est présente, quels lots de produits sont affectés et les circonstances de la détection de la non-conformité.

B. Classification de la déviation

Après la déclaration, une déviation est évaluée le plus rapidement possible en collaboration avec l'assurance qualité. La cotation vise à déterminer la criticité de la déviation, c'est-à-dire son niveau de risque.

Pour ce faire, des matrices sont généralement utilisées, prenant en compte la gravité de l'impact de la déviation comme l'illustre l'annexe 3 et sa fréquence d'occurrence. D'autres critères peuvent être pris en compte comme la détectabilité. Des exemples de ces matrices sont illustrés en annexe 4. La déviation peut être cotée une première fois au moment où l'incident survient, c'est-à-dire avant toute investigation ou mise en place d'une action.

L'objectif de cette évaluation est de prendre la mesure de la déviation (apprécier le niveau de risque d'un événement) et standardiser la prise de décision. La cotation

permet de déterminer les efforts requis pour traiter chaque catégorie de risque. Ainsi, le traitement d'une déviation mineure n'ayant qu'un faible impact sur le produit ne demandera pas le même degré d'effort que celui requis pour une déviation critique ayant un impact majeur sur la qualité du produit. La déviation peut être classée comme mineure, majeure ou critique en fonction de ces facteurs. (16)

C. Analyse les causes

1. 5M

On utilise souvent la méthode des 5M, également connue sous les noms de diagramme en arêtes de poisson ou de diagramme de cause-effet, pour analyser les causes potentielles. La méthode, qui a été développée par un ingénieur japonais Ishikawa, est illustrée en figure 11. L'objectif est de repérer les causes probables et à les classer et organiser de manière méthodique.

Les causes sont regroupées en cinq catégories principales, illustrées par les 5M :

- **Main d'œuvre** : recense les différentes actions réalisées par les personnes impliquées dans le processus.
- **Matériel** : inclut l'ensemble des équipements qui sont utilisés.
- **Milieu** : représente l'environnement et circonstances dans lequel le processus se déroule
- **Matières** : concerne les matières premières, celles-ci peuvent provenir soit des fournisseurs externes, soit d'une étape antérieure de production au sein de l'entreprise.
- **Méthodes** : évoque les normes, les procédures et modes opératoires utilisés dans la réalisation du processus.

C'est seulement une fois que l'outil QQQCCP a été formulé que l'on peut avoir recours à la méthode des 5M. Cela se rapproche d'une méthode qui n'est pas spécifique au domaine pharmaceutique qui est le brainstorming. Cela permet d'explorer les causes potentielles sans aucune idée préconçue.

Pour garantir l'efficacité de la méthode des 5M, il est primordial d'examiner chaque catégorie individuellement. Si aucune cause potentielle n'est identifiée dans une catégorie, cela peut indiquer que le problème n'a pas été suffisamment exploré. Une approche pluridisciplinaire est nécessaire pour analyser de manière systématique et rigoureuse les causes de la non-conformité, ce qui facilitera l'identification de solutions appropriées.

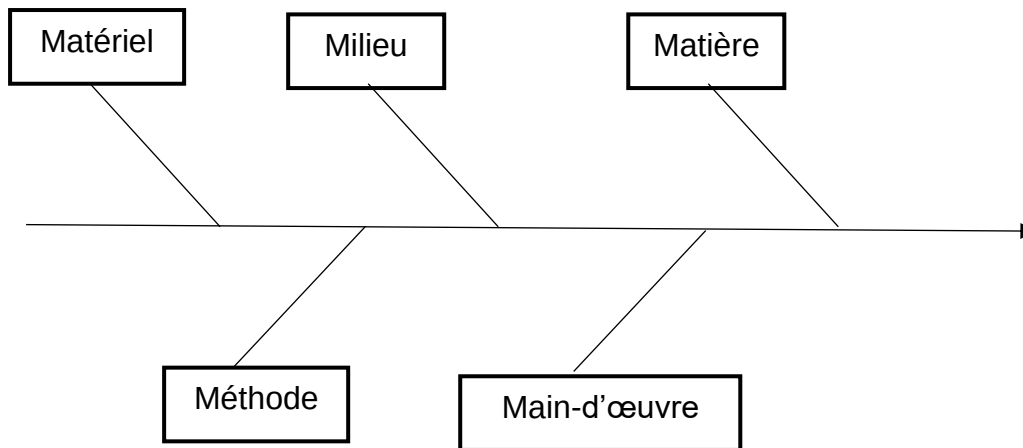


Figure 11: diagramme des 5M

Après avoir formulé les hypothèses grâce à l'analyse des 5M, il est envisageable de les garder et de s'en servir comme point de départ pour explorer plus en profondeur la cause ou les causes du problème en appliquant la méthode des 5 pourquoi.

2. 5 pourquoi

L'une des approches les plus adaptées à ce type d'analyse approfondie des raisons d'un écart, mettant en évidence la cause fondamentale à la base du problème, est la méthode des 5 pourquoi. Cette technique fonctionne de manière systématique, les questions « pourquoi » devant être posées cinq fois.

En posant la question « pourquoi » de manière répétée, le groupe de travail peut décomposer le problème en ses différentes composantes et ainsi comprendre les relations de cause à effet qui ont entraîné l'écart. Cela permet non seulement d'identifier ce qui est observé, mais également de révéler les origines sous-jacentes ainsi que les éléments qui y sont à l'origine. Une fois la cause directe déterminée, le groupe de travail procède à l'identification de la cause fondamentale.

Une manière courante de représenter cette méthode pour faciliter la compréhension consiste à utiliser un tableau ou un diagramme comme dans la figure 12. Cela facilite la collecte de données en les organisant d'une manière qui peut montrer les relations entre les différentes causes identifiées.

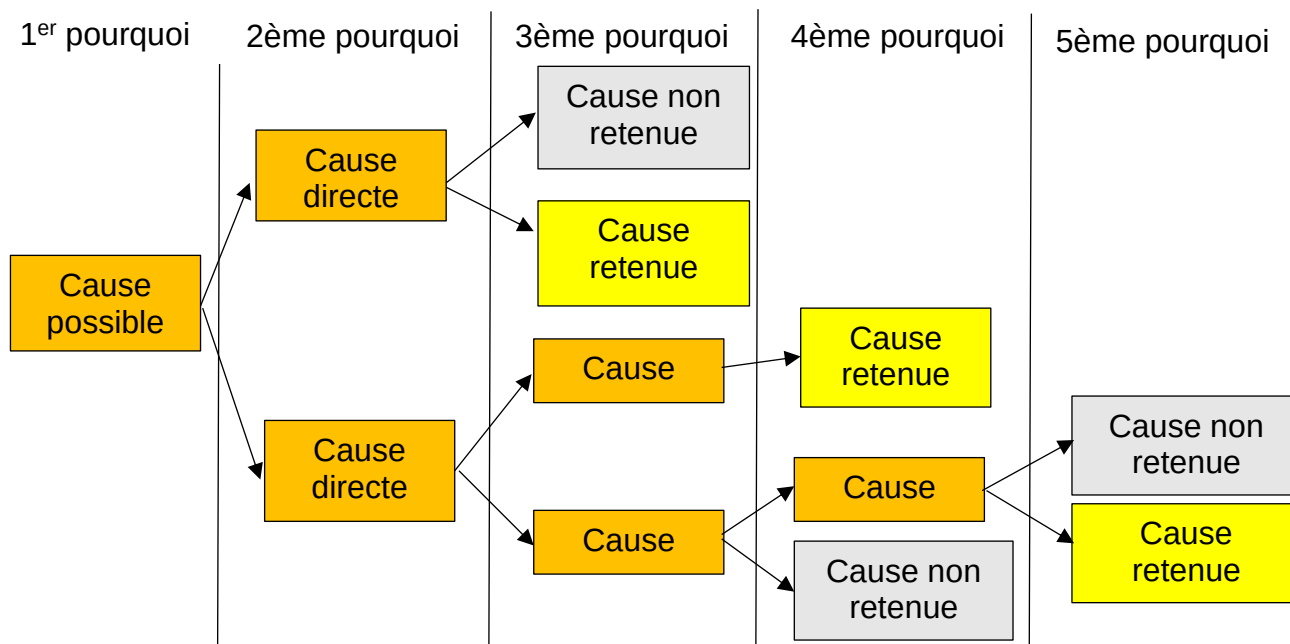


Figure 12: Diagramme d'un 5 pourquoi

D. Identifier la cause racine :

Il est pertinent d'évaluer et de documenter le risque de réapparition lorsque seules des causes potentielles sont identifiées et qu'aucune cause fondamentale n'a pu être identifiée. Si nécessaire, des contrôles de routine peuvent être mis en place pour compenser l'absence de cause racine et assurer une action correctrice efficace.

Le processus d'analyse de la cause fondamentale commence par un examen détaillé des causes probables, souvent réalisé à l'aide de méthodes décrit au-dessus. Chaque suppression de cause potentielle doit être justifiée et, si possible, vérifiée pour garantir son efficacité. En résultat de cette analyse, nous obtenons la root-cause, il faut maintenant statuer sur le devenir du ou des lots impactés par la non-conformité

E. CAPA

La méthodologie CAPA, abréviation de "Corrective Action and Preventive Action" (action correctrice et action préventive), est instaurée dans le but d'éliminer les faiblesses d'un système en supprimant leur cause racine.

Une action correctrice vise à supprimer la cause de l'anomalie pour éviter toute réapparition future du problème. En abordant directement la cause du problème, ces mesures permettent de restaurer la conformité du système et d'assurer une stabilité à long terme.

Par ailleurs, une action préventive consiste à prendre des mesures proactives pour empêcher l'apparition de nouveaux problèmes similaires. Ces actions visent à détecter

et à corriger les éventuelles faiblesses du système avant qu'elles ne se manifestent sous forme d'anomalies ou de non-conformités.

La sélection des solutions adéquates se concentre sur l'élimination de la cause racine du problème. Les solutions sélectionnées devront être réalisables. Une approche privilégiée est l'utilisation de Poka-Yoké, aussi appelé « détrompeur ». Ce système est conçu dans le but de prévenir les erreurs humaines ou mécaniques en rendant impossible la réalisation d'une action incorrecte. En incorporant les Poka-Yoké dans les procédés, on peut développer un système de qualité plus robuste et moins sujet aux variations.

Ces actions seront suivies régulièrement afin de s'assurer leur progression en respectant les délais fixés. En veillant à ce que les actions correctives et préventives soient mises en œuvre de manière opportune et efficace, les industries peuvent améliorer leur performance globale et renforcer leur culture de la qualité. (12)

F. Décision qualité

Après la conclusion de l'investigation, une évaluation finale est réalisée. Cette étape est cruciale pour déterminer si les produits concernés peuvent être libérés.

La décision repose sur une évaluation qui intègre l'analyse d'impact, ainsi que la mise en œuvre d'éventuelles actions correctives et préventives.

Analyse d'impact

L'analyse se déroule en plusieurs phases :

- Évaluation du risque. L'objectif est d'évaluer l'effet réel de la déviation sur la qualité du produit final et la sécurité du patient.
- Mise en place des mesures de contrôle. On identifie et applique les actions correctives ou curatives (actions immédiates) telles que le tri, le nettoyage, le retraitement ou une intervention de maintenance sur un équipement pour réduire ou éliminer le risque.
- Vérification de l'efficacité des mesures : S'assurer que les actions correctives immédiates sont suffisantes pour maîtriser le risque.

La décision finale, qui peut aboutir soit à la libération, soit au rejet des lots concernés, est prise à l'issue de cette analyse. Une fois validée, l'assurance qualité approuve et clôture officiellement la déviation. (16)

Après avoir exploré dans une première partie les aspects liés au cycle menstruel et à la contraception œstroprogestative, il est temps de comprendre comment ces contraceptifs sont fabriqués. D'après le dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie(17)« *Sous l'influence du mot anglais « pill », le terme « pilule » est improprement utilisé pour désigner des comprimés contenant un contraceptif oral. »* . Par conséquent, nous utiliserons désormais le terme contraceptif oral. Ces contraceptifs doivent répondre à des critères de qualité rigoureux afin d'assurer leur efficacité.

Dans la seconde partie nous avons évoqué la gestion des non-conformités. Cela garantit la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques, en particulier pour ces contraceptifs. L'uniformité de teneur en principes actifs dans chaque prise est cruciale, il nous faut une dose précise et constante pour stabiliser les niveaux hormonaux dans le corps, et toute variation dans la teneur pourrait compromettre cette stabilité. Par exemple, une prise sous-dosée pourrait ne pas inhiber l'ovulation de manière efficace, augmentant le risque de grossesse non désirée, tandis qu'une prise surdosée pourrait provoquer des effets indésirables graves.

Nous allons donc maintenant nous pencher sur les différentes étapes de fabrication pharmaceutique, en mettant l'accent sur les procédés et les contrôles assurant la production de pilules conformes aux normes de qualité.

Partie 3 : étape de fabrication des contraceptifs oestroprogestatifs avec exemples de non-conformités

I. Généralités

L'obtention d'un contraceptif oestroprogestatif se fait par l'intermédiaire d'une étape de compression. D'après la pharmacopée européenne (18), un comprimé est défini comme une préparation solide contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.

Un comprimé se compose donc d'un ou plusieurs principes actifs, dans le cas ici cela sera les œstrogènes et les progestatifs qui sont présent en faible quantité. De plus, en suivant la définition du dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie (17) « *Outre la (ou les) substance(s) active(s), les comprimés contiennent généralement un ou plusieurs excipients : diluants, liants, désagrégeants, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants autorisés, aromatisants, composés pouvant modifier la libération de la substance active dans le tube digestif* » nous avons plusieurs excipients ayant différentes actions sur le mélange pour améliorer les propriétés de compression, de conservation, organoleptiques ou pharmacocinétiques .

Les méthodes de fabrication de ces comprimés peuvent varier en fonction des propriétés des matières premières et des exigences spécifiques du produit fini. La compression consiste à obtenir un comprimé soit directement à partir d'un mélange de poudre (compression directe) soit à partir d'un grain par le procédé de granulation (compression indirecte) (19).

Les deux procédés principaux ici utilisés pour la fabrication de ces contraceptifs en général sont la compression directe, cette technique s'adresse à des produits faiblement dosés en principe actif (<20%), et la granulation humide qui est un procédé plus couramment utilisé. (19)

Un schéma illustrant le workflow pour la fabrication de contraceptifs oestroprogestatifs est illustré en figure 13.

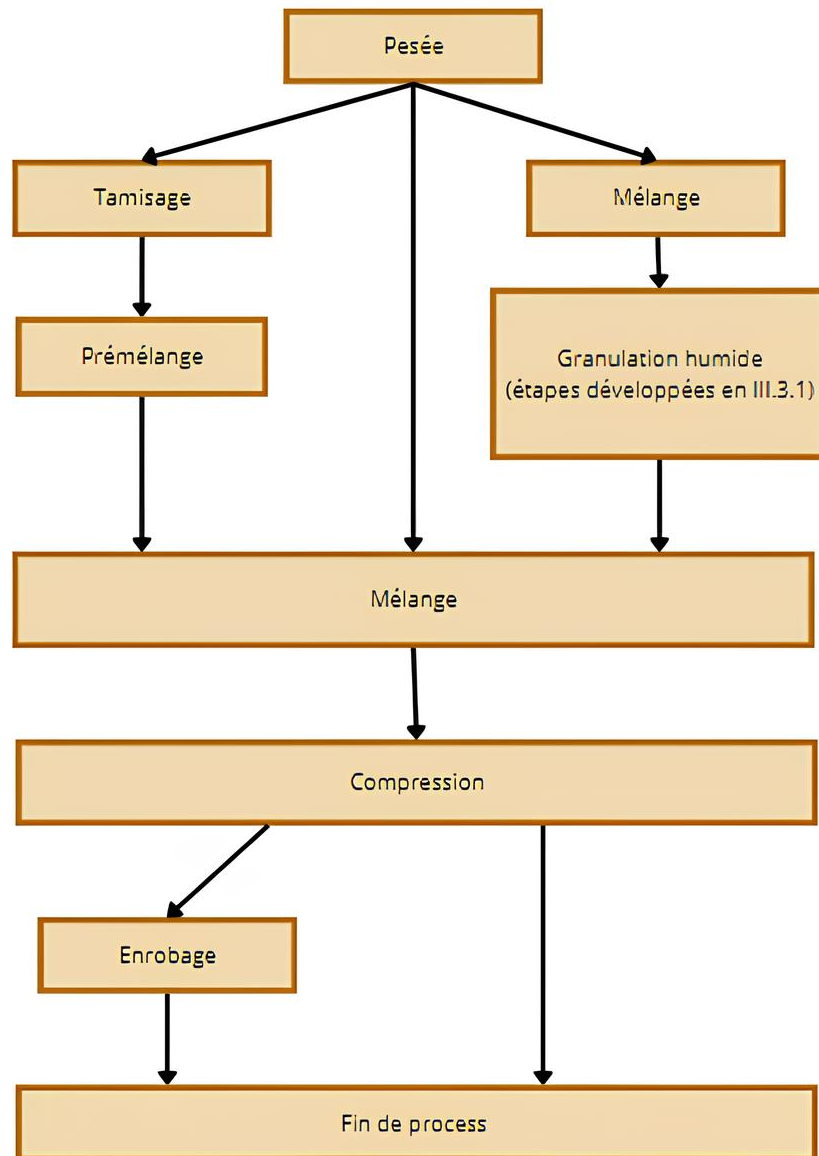


Figure 13: workflow de la fabrication des contraceptifs oestroprogestatifs

Après avoir examiné les principaux procédés de fabrication de comprimés, il est également nécessaire de prêter attention aux opérations préliminaires du procédé. Que cela soit la pesée des matières premières, le mélange pour compression directe et la granulation pour compression indirecte : chaque étape doit répondre à des exigences très strictes pour que le comprimé final soit conforme aux normes de qualité. Les étapes seront maintenant examinées en détail avec des exemples d'écarts possibles à chacune d'elles.

II. Opération préliminaire : risque de déviations à chaque étape

A. Pesée

1. Contexte

Le principe est de délivrer aux ateliers de production les matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique. Du fait du niveau élevé d'activité des produits, du côté manuel de l'opération, la pesée des produits doit s'entourer d'un maximum de précaution en vue d'éviter toute forme de contamination et de protéger l'opérateur.

La centrale des pesés doit être organisée en vue d'assurer le respect des normes d'hygiène et de sécurité. Les accès matières doivent être différenciés des accès personnels. Une attention particulière devra être portée sur la validation du poste de pesée. Diverses études devront être menées : traitement de l'air, modélisation des schémas aérauliques mais aussi des études orientées sur l'hygiène et la sécurité comme les prélèvements d'air pour déterminer les poussières inhalées par l'opérateur lors d'une pesée type.

Il existe des logiciels de pesée permettant le lancement de l'étape de production, la vérification des balances, la gestion des équipements et l'étiquetage des contenants. Ces logiciels assurent l'adéquation entre les matières à peser (identité et statut) et la fabrication à réaliser grâce à la lecture des codes-barres présents sur les étiquettes.

(19)

2. Méthode de pesée



Figure 14: Workflow de la méthode de pesée

Préparation de la pesée

Les centrales de pesée pharmaceutique sont équipées de balances de haute précision spécialement conçues pour répondre aux exigences. Elles seront choisies selon les quantités de matières, et devront être calibrées avant utilisation pour garantir une précision.

Avant chaque opération de pesée, l'opérateur prépare le matériel, les documents et les matières nécessaires. Il devra s'assurer de la conformité des produits délivrés par contrôle d'un numéro d'identification ou par lecture d'un code barre préalablement apposer sur le contenant.

Pesée

La règle majeure en pesée est celle d'une seule matière à la fois. La balance peut être reliée à une imprimante de ticket, de code barre ou au réseau informatique afin que chaque opération puisse être enregistrée dans le dossier de lot. L'opérateur place successivement chaque contenant de matière sous le flux lumineux, et procède à la pesée selon le mode approprié.

- **Pesée en Poids Net** : le contenant destiné à recevoir la matière pesée est placé sur le plateau de la balance. Après avoir effectué la tare, l'opérateur utilise une pelle dédiée pour prélever la quantité de matière et la verser dans le contenant de destination jusqu'à la quantité demandée.
- **Pesée en Poids Brut** : l'opérateur saisit la tare théorique du contenant d'origine, place le sachet d'origine plein sur la balance pour connaître la quantité nette et enregistre la pesée.

En cours de pesée, des logiciels peuvent afficher, par exemple, les bornes supérieures et inférieures autorisées, la quantité restante à peser ou la progression dans la pesée comme l'illustre la figure 15.



Figure 15: interface d'un logiciel de pesée (20)

Mise en œuvre en cuve

Avant toute utilisation, la cuve est inspectée pour s'assurer qu'elle est propre. La fermeture de la vanne de la cuve est vérifiée afin d'éviter toute fuite de matière pendant le transfert. La cuve est affectée à l'opération de pesée spécifique par lecture du code-barres, ce qui garantit la traçabilité et l'exactitude des matières pesées.

Les matières à mettre en œuvre sont montées et sont déversées dans la cuve en maîtrisant l'écoulement. L'opérateur vérifie l'intégrité des contenants de matières pour s'assurer qu'il n'y a pas de déchirure, que les sachets sont intacts, et que les scellés de fermeture sont présents. La cuve est refermée et scellée assurant ainsi qu'aucun événement non autorisé ne puisse se produire.

Fin de l'Opération

A la fin de l'étape de pesée, il faut avoir un rapport comportant les données brutes garantissant une traçabilité totale. Ce rapport de pesée peut être édité automatiquement par le système. L'ordre de production est soldé, marquant la fin officielle des opérations de pesée pour le lot concerné.

3. Gestion des déviations : Exemple de la CDP

De cette partie, les éléments de base sont d'avoir les données brutes et une quantité exacte de matière. La majorité des déviations ouvertes pour cette étape découlent de ces deux points. Concernant le point d'avoir une quantité exacte, il est d'autant plus vrai dans notre cas des contraceptifs puisque nous avons peu de principe actif, ce sont des petites quantités comparées aux kilos d'excipients dans un lot.

Scénario hypothétique : un blocage informatique du logiciel de pesée peut entraîner une perte des données brutes. Face à ces problèmes, des déviations sont ouvertes et l'opération de pesée est temporairement suspendue. Un mode dégradé est instauré pour permettre la poursuite du procédé en traçant manuellement les pesées sur un formulaire, selon les directives du dossier de lot.

Analyse et actions correctives :

- Repesée des matières : si une perte de matière est constatée, une repesée est réalisée et documentée dans le dossier de lot pour garantir une traçabilité complète des quantités utilisées.
- Instaurer un mode dégradé systématique : s'assurer qu'en cas de panne du logiciel, les pesées puissent être tracées manuellement de manière sécurisée et conforme.

La gravité de cette déviation est faible si la pesée est tracée correctement, car l'impact est essentiellement organisationnel. Cependant, si la traçabilité des données brutes est perdue, la gravité augmente. Un suivi rigoureux et des procédures de mode dégradé sont indispensables pour éviter toute perte de données critiques

B. Procédé de mélange pour compression directe

1. Objectifs

Une fois que les matières sont délivrées en bonne quantité dans les locaux de fabrication. Nous pouvons passer à l'étape de mélange, puisque nous recevons les excipients et principes actifs séparément. L'objectif de cette étape est d'obtenir une répartition parfaite des particules du ou des principe(s) actif(s) au sein des autres composants de la formulation que sont les excipients. C'est ce que nous allons expliquer dans cette partie.

L'homogénéité de répartition dépend de 2 types de paramètres principaux : (21)

-caractéristiques physiques des poudres à mélanger : la taille des particules, leur masse volumique, leur état de surface influencent directement la qualité du mélange. Des particules de taille homogène et de masse volumique similaire se mélangent plus facilement, tandis que des différences importantes peuvent entraîner une ségrégation pendant ou après le mélange.

-caractéristiques du mélange que nous verrons en dans la partie suivante (Différents types de mélangeurs)

2. Etapes du mélange



Figure 16: Workflow des étapes de mélange

Il est primordial d'avoir une bonne homogénéité de la granulométrie. Pour cela un traitement des matières premières peut être indispensable notamment avec une étape de **tamissage ou de broyage.**

Le prémélange : Selon le pourcentage de chaque matière, nous pouvons avoir recours à un ou plusieurs prémélanges. Un prémélange consiste à mélanger des matières présentes en faible quantité, ce qui permet d'obtenir une répartition homogène et une dilution progressive de ces matières. Ce prémélange s'avère indispensable quand le principe actif est en faible quantité. Les équipements utilisés sont similaires à ceux utilisés dans la phase de mélange, mais de tailles inférieures.(19)

Fin de l'opération : A la fin de cette étape, nous devons avoir un rapport comportant les données brutes (température, durée du mélange, vitesse de rotation, interventions, interruptions ...) garantissant une traçabilité totale. Ce rapport de mélange peut être édité automatiquement par le système.

3. Différents types de mélangeurs

Le matériel de mélange fonctionne généralement de manière discontinue, où chaque opération est effectuée lot par lot. Cela implique un chargement des composants, suivi de la mise en œuvre du mélange, puis du déchargement une fois l'étape terminée.

a) Paramètres critiques

Pour tous les types de mélangeurs, il est indispensable de contrôler plusieurs paramètres pour assurer un mélange homogène (22):

- **Temps de mélange** : La durée pendant laquelle les matières sont mélangées. Un temps insuffisant peut conduire à un brassage inégal, tandis qu'un temps trop long peut provoquer un démélange des composants.
- **Vitesse d'agitation** : La vitesse à laquelle les mélangeurs agitent les matières. Une vitesse adéquate permet d'obtenir une bonne dispersion des particules sans altérer leur intégrité.
- **Taux de remplissage** : Le volume de poudre à mélanger par rapport à la capacité totale du mélangeur. Chaque type de d'équipement dispose d'une gamme spécifique de niveau de remplissage, et la "bulk density" (densité apparente) des matériaux est un paramètre crucial pour déterminer ce niveau. Par exemple la capacité est d'environ 85% du volume pour le mélangeur à vis (23)

Il existe deux grandes catégories de mélangeurs utilisés dans l'industrie pharmaceutique : les mélangeurs **par retournement** et les mélangeurs **à outils mobiles**

b) Mélangeurs par retournement

Ces mélangeurs fonctionnent en retournant le récipient, ce qui permet aux particules de se mélanger par gravité et par mouvement mécanique.(19)

- Mélangeurs cubiques.
- Mélangeur en V



Figure 17: schéma d'un mélangeur en V (24)

- Mélangeurs en conteneur
- Mélangeurs à multiaxes de révolution

c) Mélangeurs à Outils Mobiles

Contrairement aux mélangeurs par retournement, ces mélangeurs utilisent des pièces mobiles qui se déplacent à travers les poudres pour les mélanger mécaniquement.

- Mélangeur planétaire
- Mélangeurs horizontaux
- Mélangeur à vis

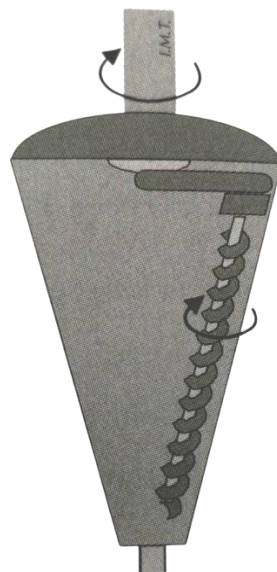


Figure 18: schéma d'un mélangeur à vis (19)

4. Gestion des déviations : exemple de l'importance de la traçabilité de l'étape de mélange

La traçabilité de l'étape de mélange est indispensable. Il faut savoir quel mélangeur a été utilisé, combien de minutes, à quelle vitesse. Lorsqu'une déviation se produit, telle que le manque de rapport de fin de mélange, il faut comprendre les implications de cette perte et les mesures correctives à prendre. Cette situation est d'autant plus critique dans le cadre de la compression directe, où l'homogénéité et la traçabilité du mélange sont essentielles pour assurer la qualité et la sécurité des comprimés produits. Un rapport de fin de mélange documente la qualité du mélange, les paramètres utilisés et les résultats obtenus. La perte de ce rapport constitue une déviation de gravité forte en raison de son impact sur la traçabilité.

Pour remédier à cette situation, plusieurs actions correctives doivent être mises en place. La première est la reconstitution des informations. On tente de reconstituer le rapport à partir des données disponibles (cahier de route, informations de l'opérateur, données de l'équipement, etc.). Bien que cette reconstitution ne remplace pas le rapport original, elle peut fournir des informations utiles pour évaluer l'homogénéité du mélange. Ensuite on identifie la cause de la perte de ce rapport pour éviter un nouvel incident.

Scénario Hypothétique : L'absence de rapport peut être générée par l'actionnement de l'arrêt d'urgence à la suite d'une défaillance machine. Dans le cas où la root cause identifiée est une obsolescence, une des actions peut être l'achat d'un nouvel équipement. Cela peut également induire l'ouverture d'une CAPA pour instaurer des actions correctives et préventives notamment sur le mode de réaction en cas de problématique de l'automate mais également sur l'amélioration des systèmes de sauvegarde des données et la formation du personnel.

Concernant l'impact, on peut également s'intéresser aux données en sortie de compression : masse unitaire conforme, dureté conforme, pas de défauts visuels, Srel conforme. Le SREL représente la variation des forces de compression. Il est considéré comme étant directement lié à la variation du volume de poudre distribué dans les matrices et par conséquent, la masse du comprimé sortant. On pourra ainsi évaluer l'impact sur les étapes suivantes de l'utilisation de ce mélange afin de prendre une décision pour la libération du lot

C. Procédé de granulation humide pour compression indirecte

Le principe de la granulation est de transformer de fines particules de poudres en de plus grands agrégats solides et poreux appelés granulés ou grains. (19)

Nous développerons la granulation humide dans notre cas des contraceptifs oraux. La granulation humide consiste à l'agglomération de particules de poudre pour améliorer les propriétés physiques et rhéologiques du mélange.

1. Etapes de la granulation

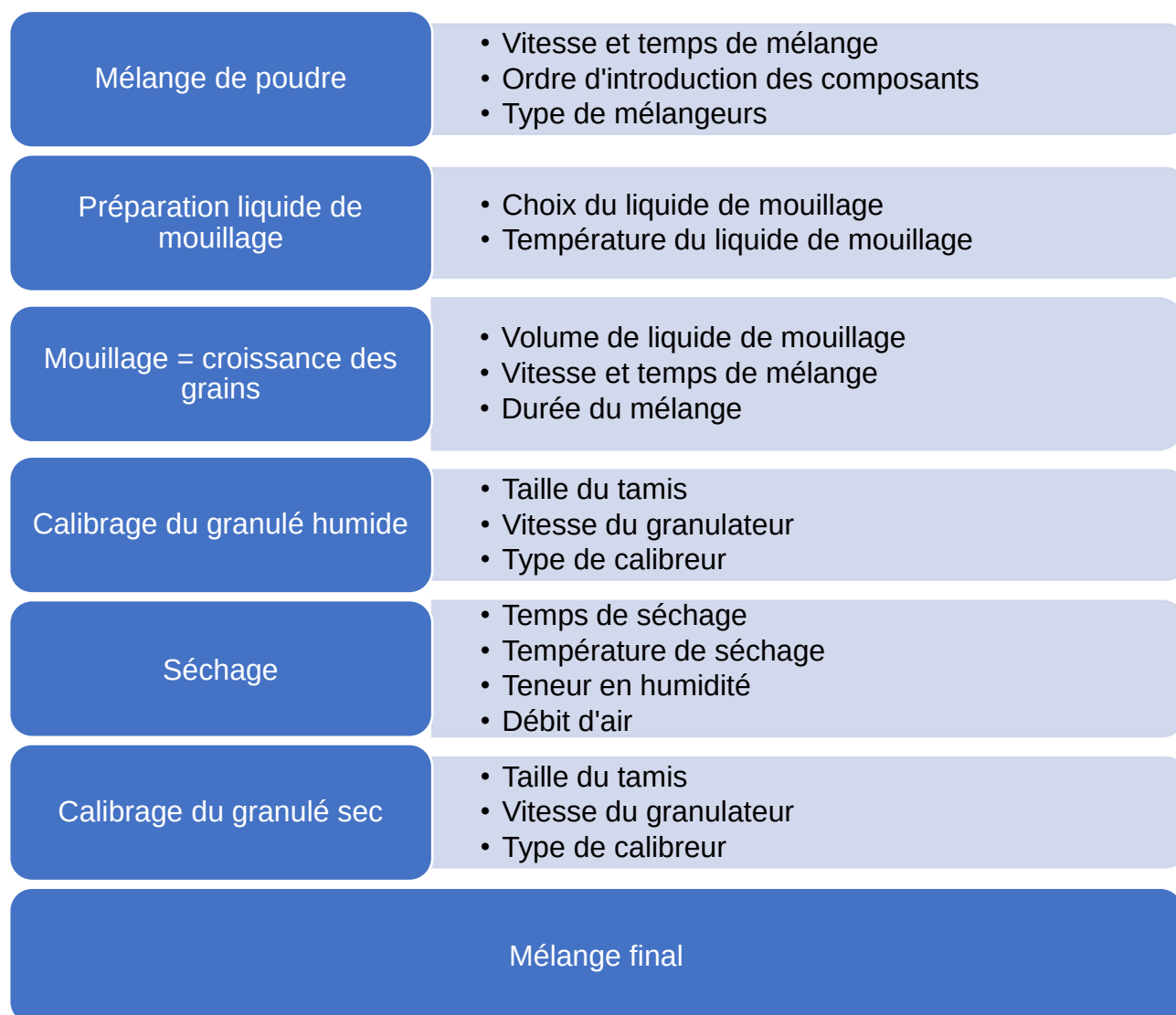


Figure 19: Workflow avec les paramètres critiques de la granulation

Mélange des poudres

Ce procédé pharmaceutique nécessite une formulation particulière du produit. Le principe actif est associé à une phase interne composée généralement d'un liant, d'un diluant et d'un désintégrant. Des exemples sont en annexes 5 pour chaque catégorie d'excipients.

Le liant utilisé permet la cohésion des particules de poudre et la fabrication du grain. Le diluant permet d'avoir suffisamment de poudre pour obtenir un volume important et ainsi obtenir un comprimé manipulable. Enfin, le désintégrant favorise la désagrégation rapide du comprimé, et par conséquent favorise la dissolution du principe actif.

Préparation solution/suspension de mouillage

Le liquide de mouillage est incorporé progressivement dans le mélange de poudres pour obtenir une masse humide. Ce liquide peut être un solvant aqueux (eau) ou organique (alcool : éthanol, isopropanol). Le choix du solvant sera effectué en fonction des solubilités des produits, de façon à ce qu'une dissolution superficielle provoque un « collage » des particules entre elles, formant au séchage une liaison solidifiée. Il existe également des solutions d'agent agglutinant (exemples : amidon, sucres, polymère synthétiques ...) dans un solvant approprié.

L'étape de mouillage est primordiale et déterminante pour la qualité du grain final. C'est pourquoi il est important de choisir un liquide de mouillage approprié au produit.

Mouillage :

L'étape de mouillage consiste à effectuer le mélange de poudre avec le liquide de mouillage. On l'appelle aussi mélange humide. Cette étape permet la croissance des grains

La granulation est réalisée suivant trois étapes successives : **nucléation, transition et grossissement.**

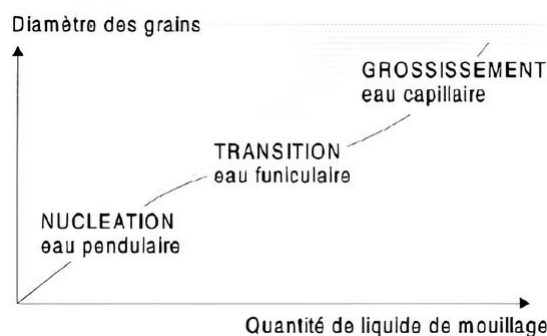


Figure 20: Schéma de la granulation (19)

La croissance du grain évolue en fonction de la quantité de solution de mouillage et dépend de l'agitation mécanique appliquée sur le mélange notamment la durée du mélange. Les forces d'attraction intermoléculaires, forces de Van der Waals et forces électrostatiques, jouent également un rôle dans la cohésion du mélange de poudre pendant la granulation. Les ponts liquides génèrent des forces dépendantes de la quantité de liquide de mouillage et de ses propriétés. (21)

En 1958, Newitt et Conway-Jones définissent quatre états du grain pendant l'étape de granulation humide, comme illustre la figure 21 :

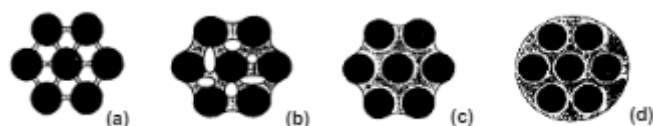


Figure 21: représentation de chaque état du grain : a) état pendulaire, b) état funiculaire, c) état capillaire et d) état de goutte

L'état recherché en granulation humide est l'état capillaire. Cet état offre la tension capillaire la plus élevée entre les particules, donc un mouillage optimal. L'absence d'air entre les particules (espace interparticulaire rempli totalement), crée une liaison interparticulaire, ce que l'on recherche en granulation humide. A contrario, on obtient un sur-mouillage de la poudre lorsque l'état de goutte est atteint.

Le mouillage va provoquer une coalescence des particules : le liquide libre se trouvant en surface va créer la force de liaison entre les grains, tout en produisant une déformation plastique de leur surface. Cette plasticité va engendrer un arrondissement des grains créés, favorisé par une agitation mécanique et les chocs des particules entre elles. (21)

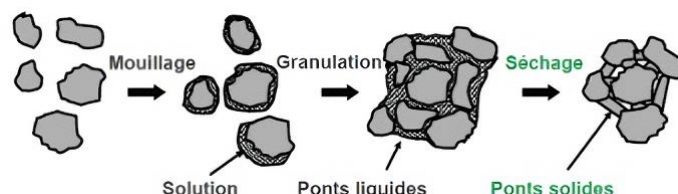


Figure 22 : schéma illustrant la granulation (23)

Calibrage humide :

Le calibrage humide est une étape visant à casser les agglomérats formés après le mouillage afin d'augmenter la surface de contact entre les grains et l'air chaud pour le séchage

Le calibrage s'effectue généralement en soumettant la masse humide à une pression mécanique pour forcer le produit à passer à travers une grille ou un tamis perforé.

Exemple d'un granulateur oscillant :

Nous détaillerons ici que le granulateur oscillant même s'il existe d'autres type de granulateurs. Un granulateur oscillant est composé d'un cylindre métallique avec des barres horizontales et un mouvement oscillatoire régulier. La masse humide est ainsi projetée contre la grille et forcée à passer à travers celle-ci, ce qui permet d'obtenir

des grains de taille homogène. Ce procédé garantit un diamètre de grain contrôlé par la taille de la maille de la grille.



Figure 23: photo d'un granulateur oscillant

Séchage :

Le séchage consiste à éliminer l'humidité résiduelle des grains pour les préparer à la compression. Si le taux d'humidité est trop bas, les comprimés peuvent devenir friables et manquer de cohésion. En revanche, un taux d'humidité trop élevé rendra les grains collants, ce qui peut entraîner des difficultés lors de la compression, avec des grains adhérant aux parois de la matrice ou aux poinçons.

Le séchage peut être influencé par plusieurs facteurs notamment la teneur en liquide, la surface spécifique des grains et la sensibilité du produit à la chaleur. Les conditions opératoires, telles que la température de l'air, l'humidité ambiante et le débit d'air, jouent également un rôle clé. Un séchage trop rapide peut entraîner un phénomène de "croûtage", où la surface du grain sèche trop vite, empêchant l'humidité interne de s'évaporer correctement.

Le séchage peut se faire par plusieurs techniques : la plus traditionnelle est celle d'étuve à plateaux. Il existe également le séchage par fluidisation, qui utilise un flux d'air pour évaporer l'humidité à travers le lit de poudre en mouvement. Lorsque la granulation humide est effectuée en lit d'air fluidisé, le séchage suit cette étape sans discontinuité. Dans le cas où la granulation est effectuée dans un appareil de mélangeur-granulateur, la masse humide est transférée dans la cuve du sécheur à lit fluidisé. (21)

2. Procédé monophasique

Le procédé monophasique équivaut à l'utilisation d'un unique contenant. Les appareils "single pot" ont été développés grâce à l'évolution des technologies de production. Ces équipements permettent de réaliser l'ensemble des étapes de la granulation dans un seul appareil : mélange, mouillage, granulation, calibrage et séchage.

Les Mélangeur-Granulateur-Sécheur (MGS), aussi connus sous le nom de "tout en un" ou "single pot", ont été créés dans le but d'améliorer l'efficacité de la production tout en réduisant les temps d'inactivité et les interventions manuelles au minimum. En combinant plusieurs étapes critiques en une seule, ces appareils permettent de réduire les besoins de transferts de produits entre différents équipements. En faisant cela, on réduit les risques de perte de produit, les erreurs commises par les humains et la probabilité d'une contamination croisée. Cela peut être intéressant en cas de principe actif hautement actifs.

Exemple MGS à mouvement pendulaire type rotoprocesseur :

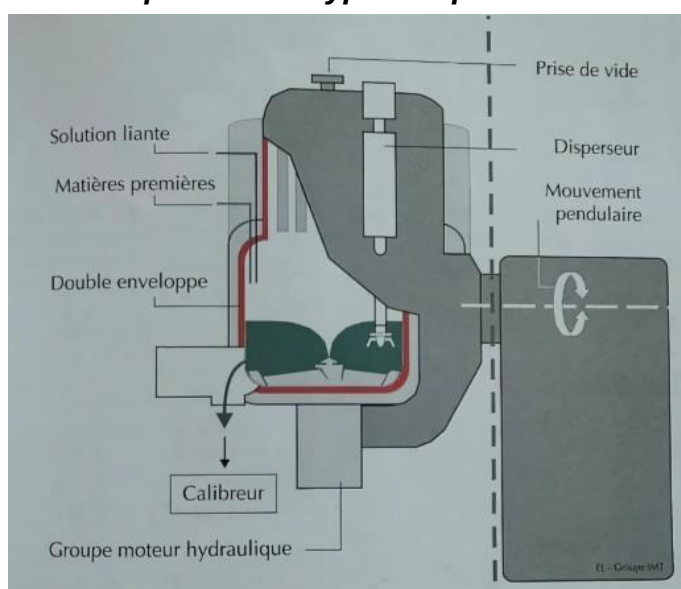


Figure 24: schéma principe d'un MGS rotoprocesseur (19)

Ce genre d'appareil est composé d'une cuve à mouvement pendulaire et d'une double enveloppe pour maîtriser la température du procédé. Il comprend une pale, une buse de pulvérisation pour l'injection du liquide de mouillage, ainsi qu'un filtre intégré pour évacuer l'air. L'émoteur empêche la formation d'agglomérats pendant le mouillage et la granulation, tandis que le système de vide et de chauffage/refroidissement permet un contrôle précis du séchage.

3. Gestion de la Déviation liée à un paramètre critique de la granulation

Lors de la phase de granulation, une déviation hypothétique a été identifiée concernant le paramètre LOD (Loss of Drying). Le LOD, exprimé en pourcentage, mesure la perte de masse due à l'humidité résiduelle dans les grains. Lors de l'inspection après le déchargement, il a été remarqué que la grille du calibreux présentait des agglomérats, ce qui suggère une non-conformité des contrôles en cours de production.

Actions immédiates

Les grains qui n'étaient pas calibrés sont passés dans le granulateur pour rectifier le problème. Suite à cela, un test de LOD a révélé une valeur de 3 % d'humidité résiduelle qui est en dehors de la plage acceptable spécifiée entre 1,5 % et 2,5 %. Après un nouveau séchage des grains, nous avons réussi à obtenir une teneur en humidité conforme aux normes.

Analyse et actions correctives

- Abaisser l'humidité de l'air d'entrée dans le granulateur pour améliorer l'efficacité du séchage.
- Optimiser l'utilisation du dessiccateur pour éviter une accumulation excessive d'humidité.

Après ajustement, des tests supplémentaires (LOD, volume apparent, masse volumique, granulométrie) ont confirmé la conformité des grains, permettant la reprise normale du processus de fabrication. Des actions correctives ont été définies pour éviter la récurrence de ce type de déviation, garantissant ainsi la qualité du produit final

III. Comprimé

A. Principe de la compression

La compression est très importante car elle permet de transformer un mélange de poudres ou de granulés en un comprimé solide de forme définie. Cette transformation s'effectue grâce à l'application d'une pression mécanique exercée par une presse à comprimer rotative, conçue pour produire des comprimés à grande échelle tout en assurant une uniformité et une qualité constante.

Le processus de compression commence dans une matrice, une cavité rigide qui détermine la forme et le volume final du comprimé. Un poinçon inférieur coulisse

verticalement dans cette matrice, créant ainsi une chambre de dosage où la poudre ou les granulés s'écoulent par gravité. Après arasage, les deux poinçons, supérieur et inférieur, se déplacent ensuite de manière synchronisée, exerçant une force de compression qui compacte le mélange en un comprimé solide.(21)

La vitesse de rotation de la tourelle de la machine et le nombre d'emplacements disponibles pour les matrices sont les principaux déterminants du taux de production de comprimés. Cette cadence peut varier considérablement, allant de 50 000 à plus de 1 000 000 de comprimés par heure. La vitesse de rotation est ajustée en tenant compte des propriétés de la poudre (comme sa fluidité et sa compressibilité) et des paramètres des comprimés à obtenir (comme la dureté, l'uniformité de masse et la désintégration).

B. Etapes du procédé de compression

1. Remplissage

Lorsque le poinçon inférieur se positionne sous le distributeur, la came de guidage abaisse le poinçon à sa position la plus basse, ce qui permet de remplir complètement la chambre de la matrice. La poudre s'écoule dans la matrice. Le poinçon supérieur est en position haute, tandis que le poinçon inférieur est en position basse, réglable pour ajuster la profondeur de la matrice. Cette profondeur détermine le volume de poudre (et donc la quantité de principe actif) à comprimer.

2. Dosage et arasage

Ensuite, la came fait redescendre le poinçon inférieur, tandis que le poinçon supérieur commence à descendre. Une barrette d'arasage retire l'excès de poudre en le poussant vers une goulotte de récupération.

3. Pré-compression

Guidé par la came de descente, le poinçon supérieur pénètre doucement dans la matrice, exerçant une légère pression sur la poudre. Cette étape permet de commencer à compacter la poudre et d'éliminer une partie de l'air avant la compression finale.

4. Compression

Au moment de la compression, le poinçon supérieur s'avance dans la matrice, exerçant ainsi une pression élevée sur la poudre.

Sous cette pression, les grains se réorganisent, le peu d'air restant est expulsé et les points de contact entre les particules augmentent pour former un comprimé solide. Une fois comprimé, le poinçon supérieur est guidé vers le haut par une came de relevage

5. Ejection du comprimé

Alors que le poinçon inférieur fait sortir le comprimé de la matrice, le poinçon supérieur atteint sa position la plus haute. Une barrette d'éjection guide le comprimé vers une rampe de sortie. Un aiguillage sépare les comprimés conformes des comprimés hors normes, assurant la qualité du produit final. Les poinçons se repositionnent ensuite pour un nouveau cycle de compression. (25)

La machine rotative utilisée pour ce processus comporte plusieurs stations de compression, chaque station étant équipée de ses propres poinçons et matrices. Grâce à la rotation de la tourelle, chaque matrice est alimentée en poudre par le biais d'un sabot de remplissage. De plus, des cames permettent d'assurer les mouvements précis des poinçons tout au long du processus de compression. Les galets de pré-compression et de compression sont utilisés pour que les poinçons supérieurs et inférieurs puissent comprimer le mélange de poudre.

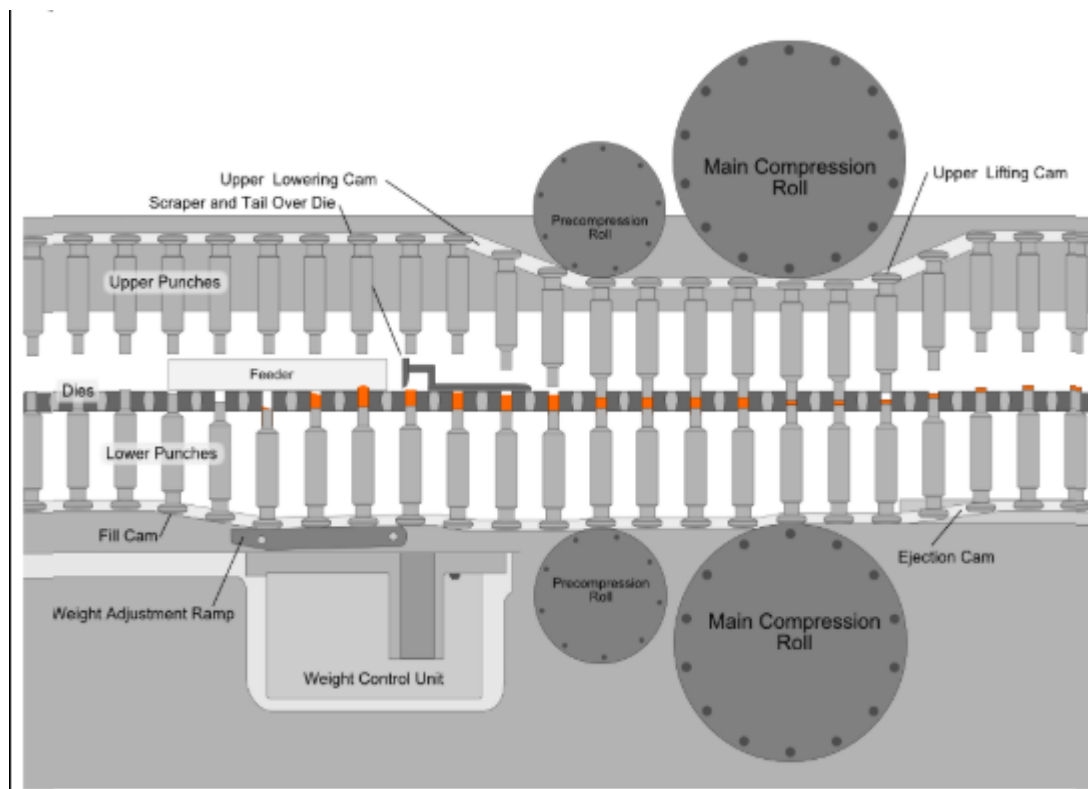


Figure 25: schéma presse rotative

(Site internet wikipédia « Tablet press animation » dernière consultation le 07/10/2024)

C. Système de régulation

Des contrôles en cours de production sont réalisés pour vérifier la masse, la résistance à la rupture et l'épaisseur des comprimés, afin de garantir la qualité du produit final. Pour réguler l'équipement, il suffit d'ajuster deux paramètres : **la masse individuelle et l'épaisseur du comprimé.**

Nous allons détailler ce paramètre d'ajustement de masse individuelle : La force de compression est la mesure de la contrainte exercée par la poudre sur les poinçons lors de la compression. Elle varie donc d'un comprimé à l'autre en fonction de la quantité de poudre présente dans la matrice au moment de la compression, c'est-à-dire en fonction de la masse du comprimé. Si la force augmente, c'est que la masse du comprimé augmente. Si la force diminue, c'est que la masse du comprimé diminue. Il s'agit ainsi de déterminer les limites des forces de compression à appliquer pour garantir une uniformité de masse (donc une uniformité de teneur) aux comprimés.

D. Exemple de scénario hypothétique : masse unitaire en dessous de la limite inférieure (-T2)

1. Détection de la non-conformité

Lors d'un contrôle en cours de production, un opérateur détecte que la masse unitaire de certains comprimés est inférieure à la limite spécifiée du produit. La masse relevée est de 74,9 mg alors que la spécification définie dans le dossier de lot (conforme aux autorisations de mise sur le marché) est de 75,0 mg à 85,0 mg.

2. Actions immédiates

Les comprimés présentant une masse non conforme sont immédiatement isolés pour éviter leur mélange avec le reste du lot. La production est arrêtée temporairement pour effectuer une évaluation approfondie du problème. Des tests supplémentaires sont réalisés pour confirmer ou infirmer la non-conformité. Si la non-conformité est confirmée, la presse est stoppée jusqu'à résolution du problème.

3. Collecte des données

- **Contrôles en cours de production:** Revue des contrôles de masse précédents pour déterminer quand l'écart a commencé et s'il s'agit d'un incident isolé ou récurrent.
- **Spécifications AMM :** Comparaison des valeurs obtenues avec celles définies dans l'AMM pour évaluer l'ampleur de la déviation.
- **Données de production :** Analyse des paramètres de compression (force de compression, vitesse de production, Srel).

- **Interventions de maintenance** : Vérification des interventions récentes sur l'équipement et confirmation de la réalisation de la maintenance préventive.

4. Classification

Cet écart doit être classé comme critique car une masse inférieure à la limite minimale spécifiée peut entraîner un sous-dosage du principe actif, ce qui compromettra l'efficacité thérapeutique du comprimé.

5. Identification des causes

Un test technique est d'abord réalisé en utilisant un jeu de poinçons différent pour déterminer si le problème est lié à l'équipement. La qualification de la presse est également réévaluée, en particulier la force de compression appliquée, pour s'assurer qu'elle reste conforme aux spécifications.

L'investigation révèle que le problème de masse unitaire est dû à une usure excessive des poinçons et à un réglage inadéquat de la force de compression. Ces défaillances ont entraîné une application inégale de la force sur les comprimés, ce qui a provoqué une masse inférieure à celle spécifiée.

6. Actions correctives et préventives

- **Actions correctives immédiates** :
 - Remplacer les poinçons usés afin de rétablir la conformité des comprimés.
 - La presse nécessite un ajustement de la force de compression et des paramètres de vitesse.
 - Après chaque ajustement, il est nécessaire de vérifier la masse moyenne et la dureté des comprimés.
- **Actions préventives** :
 - Mise en place d'une maintenance préventive renforcée sur les équipements de compression pour éviter l'usure prématurée des poinçons.
 - Améliorer la revue des procédures de contrôle en cours de production afin de détecter les écarts de masse unitaire rapidement.

7. Décision qualité et analyse d'impact

On effectue une analyse d'impact afin de mesurer les répercussions que cette déviation peut avoir sur la qualité du produit et la sécurité des patients. Si la masse unitaire est inférieure à la limite spécifiée, cela peut nuire à l'efficacité thérapeutique en provoquant un sous-dosage du principe actif, ce qui met les patients en danger. Décision qualité : Une partie du lot affecté est renvoyée. Afin d'éviter tout risque pour le patient, on procède à la destruction des comprimés qui ne respectent pas les normes de masse. Une fois que la presse a été réinitialisée et les paramètres ajustés, les comprimés qui respectent les spécifications peuvent être libérés pour la suite de la production.

E. Comprimés enrobés

Pour certains contraceptifs oraux, une étape finale d'enrobage peut être effectuée.

D'après la pharmacopée européenne(18), les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou de plusieurs couches de mélanges de substances diverses. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. On distingue principalement deux types d'enrobage :

- **Dragéification** : enrobage par une couche de sucre.
- **Pelliculage** : enrobage mince, avec une épaisseur de 20 à 100 µm.

Cette étape présente plusieurs avantages, notamment l'amélioration de l'aspect esthétique, la réduction de la formation de poussières, et l'amélioration des propriétés mécaniques des comprimés, ce qui permet de prévenir leur détérioration lors du conditionnement. (21)

Lors de l'élaboration des stratégies d'enrobage, il faut prendre en compte la composition de la formulation et les paramètres du processus d'enrobage. Ces éléments influencent directement l'efficacité de l'enrobage et les propriétés finales du comprimé.

F. Gestion de déviation : défaut d'homogénéité dans la coloration du pelliculage

1. Détection et description de la non-conformité

Pendant une inspection visuelle effectuée en cours de production, un opérateur a remarqué que certains comprimés présentaient une coloration du pelliculage qui n'était pas uniforme. Le défaut se présente sous forme de variations de teinte, de zones où

le pelliculage semble ne pas être complet, des inégalités dans l'épaisseur du pelliculage. Les comprimés concernés ont été mis à part afin de procéder à une analyse approfondie. Cependant, bien que ce défaut n'affecte ni la libération du principe actif ni l'efficacité clinique du médicament, il peut néanmoins altérer la perception de qualité du produit en raison d'une non-conformité visuelle.

2. Actions immédiates

Lors de l'identification du défaut, tous les comprimés non conformes sont immédiatement séparés pour éviter leur présence dans le lot final. Des échantillons sont prélevés pour déterminer l'étendue de la non-conformité et le pourcentage de comprimés affectés. Il s'agit de l'évaluation initiale effectuée afin d'évaluer la gravité de l'incident et si le lot devait être retravaillé ou simplement rejeté.

3. Collecte des données

Les paramètres suivants sont collectés pour mieux comprendre l'origine du défaut :

- Conditions de pulvérisation (débit, viscosité, pression de l'air).
- Température et débit d'air pendant l'opération de pelliculage.
- Vitesse de rotation du tambour et passage des comprimés devant les buses.
- Masse cible et uniformité du gain de masse pendant le pelliculage.
- Contrôles effectués pendant la production (épaisseur de pellicule, uniformité de couleur).
- Maintenance des équipements.

4. Classification

Le défaut de pelliculage est classé selon sa criticité :

- **Défauts très marqués** : la variation de couleur est visible à l'œil nu et pourrait affecter la perception de qualité du produit par le consommateur.
- **Défauts peu marqués** : légères variations de teinte, acceptables dans certaines limites.

Un défaut très marqué nécessiterait un niveau de qualité acceptable (AQL) plus strict, tandis que des variations mineures pourraient être tolérées à un AQL plus flexible.

5. Analyse des causes

- **Mouvement des comprimés** : vitesse de rotation irrégulière pouvant entraîner une application non homogène.
- **Paramètres de pulvérisation** : débit d'air et viscosité du liquide mal ajustés, provoquant des variations dans la taille des gouttelettes et une répartition inégale.
- **Séchage** : températures inappropriées, entraînant soit un séchage prématuré, soit une mauvaise adhésion du pelliculage.
- **Maintenance des équipements** : buses obstruées ou pannes dans le système de chauffage, provoquant des irrégularités dans l'application du pelliculage.

Une fois ces causes racines identifiées, des actions correctives et préventives seront mises en place pour résoudre le problème et éviter sa récurrence.

6. Décision qualité

Une analyse d'impact est menée pour évaluer l'influence du défaut sur l'efficacité du produit. Le défaut, étant purement visuel, n'affecte pas la libération du principe actif ni l'efficacité thérapeutique du médicament. Toutefois, pour préserver la qualité perçue du produit une décision peut être prise de trier les comprimés présentant un défaut de pelliculage trop marqué.

La décision qualité finale repose sur l'évaluation du pourcentage de comprimés impactés et le respect des spécifications visuelles.

IV. Contrôles

Comme pour toutes les formes pharmaceutiques, il est requis de réaliser des vérifications sur les matières premières, les étapes intermédiaires en cours de production et les comprimés finis pour chaque lot. (21)

A. Contrôles sur les matières premières

Les contrôles des matières premières consistent à vérifier leur conformité.

Cela inclut des tests d'identification pour confirmer que les matières réceptionnées correspondent aux attentes, ainsi que la vérification des certificats d'analyse du fournisseur. Les contrôles incluent la granulométrie, la densité apparente, le taux d'humidité et l'état cristallin.

B. Contrôles en cours de process

Des IPC sont réalisés à chaque étape clé pour augmenter la probabilité que le produit fini respecte les spécifications de qualité désirées. Les tests en cours de process permettent d'intervenir rapidement en cas de déviation, ils sont décrits dans l'AMM. Les résultats des IPC sont enregistrés au moyen de cartes de contrôles ou bien manuellement, et font parties intégrantes du dossier de lot de fabrication du produit.

- **Granulation** : Pendant cette phase, des contrôles de la perte à la dessiccation sont effectués pour surveiller l'humidité résiduelle. De plus, un contrôle visuel du grain est réalisé pour vérifier l'absence de résidus de matières.
- **Compression** : Les comprimés sont soumis à des contrôles manuels et/ou automatisés via un système de supervision des machines de compression. Les principaux tests incluent :
 - Aspect visuel du comprimé : vérification de l'absence de taches, de défauts de compression (collage, clivage...)
 - Contrôle de l'uniformité de masse (masse unitaire et masse globale)
 - Contrôle de la dureté pour déterminer la résistance à la rupture des comprimés.
 - Contrôle de l'épaisseur et du diamètre
 - Test de désagrégation pour simuler les conditions du milieu gastrique et vérifier que le comprimé se désintègre rapidement. Pour les comprimés non enrobés, le temps de désagrégation doit être inférieur à 15 minutes.
 - Test de friabilité pour mesurer la capacité de résistance aux chocs mécaniques.
- **Pelliculage** : Pendant cette étape, divers paramètres sont vérifiés, tels que l'uniformité de masse, la résistance à la rupture et la friabilité. Des tests spécifiques de cette étape seront le test de désagrégation en 30minutes, on contrôle le taux d'humidité et le taux d'enrobage pour s'assurer que le pelliculage est conforme aux attentes. L'inspection visuelle nous permettra de vérifier l'aspect de ce pelliculage

C. Contrôle sur le produit fini

Une fois la fabrication terminée, le produit fini est soumis à une batterie de tests pour garantir que chaque lot répond aux critères de qualité avant sa libération. Les contrôles énoncés précédemment sont réalisés également sur le produit fini. Les échantillons

sont prélevés de manière représentative et sont testés pour les caractéristiques suivantes :

- **Uniformité de masse et dureté** pour vérifier que les comprimés sont homogènes et possèdent la résistance adéquate.
- **Test de dissolution** qui mesure la vitesse de libération du principe actif en conditions simulant à celles in vivo.
- **Dosage du principe actif et contrôle de l'uniformité de teneur** pour s'assurer que chaque comprimé contient la bonne quantité de principe actif.
- **Contrôles microbiologiques** est un contrôle ponctuel pour garantir que le produit fini est exempt de contamination microbienne.

Après avoir détaillé les différents contrôles sur les matières premières, en cours de process, ainsi que sur le produit fini, il faut aborder la question des rendements et de la réconciliation dans le cadre des BPF et des exigences réglementaires. Nous allons examiner les aspects tels que la définition, le calcul, le suivi des rendements, et les exigences associées en matière de conformité.

D. Rendement/réconciliation

1. Définition :

Le rendement est un ratio entre la quantité engagée dans le processus et la quantité obtenue en fin de processus. C'est un indicateur clé de la performance et de la qualité dans les processus de fabrication pharmaceutique. La notion de réconciliation consiste à vérifier que toutes les matières initialement engagées dans le processus sont comptabilisées (comprimés obtenus + déchets), c'est un élément crucial dans la traçabilité et la gestion de nos process.

2. Calcul du rendement :

Dans un dossier de lot, le rendement des étapes intermédiaires est calculé selon la formule suivante :

$$R = \frac{\text{poids de la cuve au début du process} - \text{poids de la cuve à la fin du process}}{\text{poids théorique d'un lot}} \times 100$$

Le rendement de la compression est déterminé par :

$$R = \frac{\text{masse des comprimés obtenus}}{\text{quantité engagée}} \times 100$$

Les BPF nous donnent deux définitions pour le rendement. Le rendement théorique est défini comme la quantité qui serait produite à tout stade de la production, basée sur la quantité de matière qui doit être utilisée, en l'absence de toute perte ou d'erreur dans la production réelle. Par exemple si 100kg de matière première sont engagés dans le processus de compression, le rendement théorique serait de 100kg de comprimés finis, si l'on suppose que tout le processus se déroule parfaitement. Le rendement attendu, également appelé rendement réel, est la quantité de produit que l'on prévoit réellement d'obtenir, en tenant compte des pertes possibles. Ce rendement est calculé en fonction des données historiques et des performances passées issues du laboratoire, des phases pilotes ou de la production à plus grande échelle. Sur la base de l'expérience passée, si l'on sait que des pertes de 5 % sont courantes, le rendement attendu pour 100 kg de matière première pourrait être de 95 kg de comprimés finis. Le rendement théorique représente un scénario parfaitement optimisé, sans aucune perte de matière. Le rendement attendu reflète la réalité dues à divers facteurs tels que les pertes liées au process, défaillances technique, manipulation...

3. Suivi des rendements aux étapes clés du processus :

Le rendement est calculé à chaque étape critique ou importante du processus de fabrication des comprimés. Par exemple, après la granulation ou le mélange et après la compression. Le suivi du rendement à chaque étape permet de suivre la progression du processus de fabrication et de s'assurer qu'il se déroule comme prévu. Il permet d'identifier rapidement les problèmes susceptibles d'affecter les étapes suivantes. En granulation ou en compression, plus le rendement est faible, plus les pertes de matière sont susceptibles d'être importantes. Celles-ci peuvent être le résultat de problèmes tels que des résidus d'équipement, des pertes de transfert de matière ou une aspiration excessive de poussière pendant la compression.

Scénario Hypothétique : Si, à l'étape de granulation, on observe un rendement de 90 % au lieu des 95 % attendus, une investigation pourrait révéler que des granules ont été aspirés accidentellement pendant le séchage, nécessitant une révision des paramètres de séchage ou des contrôles d'aspiration. Des écarts peuvent aussi signaler des erreurs de manipulation ou des dysfonctionnements d'équipement. Dans

un scénario hypothétique le système de pesage peut être défectueux, un recalibrage et un mode opératoire sur la pesée peut corriger ce défaut.

Un rendement supérieur au théorique peut signaler la présence de matières non identifiées, souvent dues à une contamination croisée entre lots. Cela peut indiquer que des résidus du lot précédent n'ont pas été complètement éliminés. Scénario Hypothétique : Si, lors de la compression, le rendement calculé est de 102 % alors que la limite supérieure est de 100 %, cela pourrait suggérer que des résidus de comprimés d'un lot précédent ont contaminé le lot actuel. Un rendement supérieur peut aussi être le résultat d'une surcompensation dans le processus, comme un ajout excessif d'excipient pour compenser des pertes antérieures, ce qui peut affecter la qualité du produit final.

4. BPF et exigences réglementaires

Chaque étape de production doit être documentée, en enregistrant les quantités de matières premières utilisées et celles obtenues après chaque opération. Les BPF indiquent que les rendements doivent être calculés en temps réel et placés dans le dossier de lot, garantissant ainsi la traçabilité et la transparence du processus. Les BPF soulignent l'importance de noter rapidement tout écart significatif par rapport aux rendements attendus. En cas de détection d'un écart, l'assurance qualité doit être immédiatement informée et il doit également être inclus dans la documentation du dossier de lot.

« 5.8 Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables

5.44 Tout écart significatif par rapport au rendement attendu doit être analysé.

8.14 Les rendements obtenus doivent être comparés aux rendements attendus à des étapes définies du procédé de production. Les rendements attendus doivent être établis avec des limites appropriées, sur la base de données antérieures provenant du laboratoire, de la phase pilote ou de la production. Les écarts de rendement associés aux étapes critiques du procédé doivent faire l'objet d'enquêtes, afin de déterminer leur impact ou leur impact potentiel sur la qualité finale des lots concernés »

Dans le cadre des exigences réglementaires, les rendements sont décrits dans l'AMM de manière précise. La formule de fabrication spécifie le rendement final attendu, avec

des limites d'acceptation, ainsi que, le cas échéant, des rendements intermédiaires pertinents. Dans le dossier de lot, les rendements obtenus à différentes étapes clés du processus de fabrication sont documentés.

5. Réconciliation :

La réconciliation des matériaux est un processus critique qui intervient à la fin de chaque étape du processus de fabrication, particulièrement dans la production pharmaceutique. Elle consiste à comparer la quantité de matières premières engagées dans le processus de production avec la quantité de produit fini obtenue, tout en tenant compte des pertes inévitables telles que les déchets générés, les résidus dans les équipements, et les matières rejetées pour des raisons de qualité.

La réconciliation est généralement exprimée en pourcentage, en comparant la masse totale des comprimés obtenus plus les déchets avec la masse initiale de matière première engagée. La formule de base est :

$$\text{Réconciliation} = \left(\frac{\text{Masse des comprimés obtenus} + \text{Masse des déchets}}{\text{Masse de matière engagée}} \right) \times 100$$

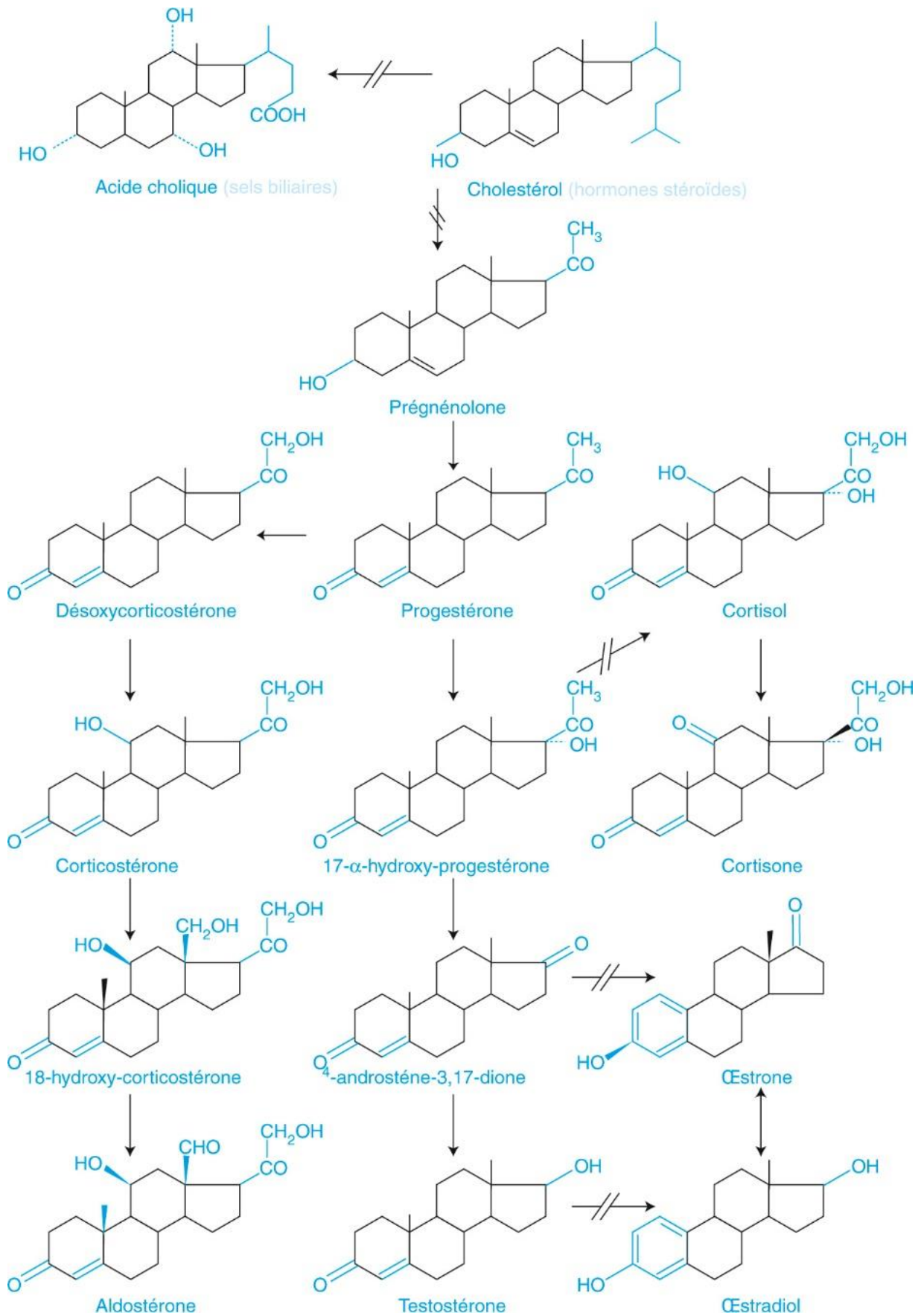
Si la réconciliation montre des écarts significatifs par rapport aux attentes (par exemple, un taux supérieur à 100% ou inférieur à 95%), cela indique un problème potentiel. Un écart significatif doit entraîner l'ouverture d'une déviation, documentant l'écart et initiant une investigation pour déterminer la cause. Une révision des calculs par une seconde personne et l'analyse des défectueux permet d'identifier les erreurs arithmétiques. La réconciliation, en tant que vérification finale des matières engagées et produites, est un indicateur direct de la qualité du produit final. Un écart dans la réconciliation peut révéler des problèmes de contamination croisée, de pertes de matières, ou d'inexactitudes dans le processus, toutes ayant un impact potentiel sur la qualité du produit final.

Si les résultats montrent que le rendement et la réconciliation sont conformes aux attentes, le lot peut être libéré. En revanche, des écarts non résolus peuvent mener au rejet du lot ou à des actions correctives supplémentaires avant toute décision de libération.

V. Conclusion

La gestion des écarts lors de la fabrication de comprimés à chaque étape est importante du point de vue de la qualité du produit et de la réglementation. Les écarts dans les opérations initiales, comme ce qui se passe lors de la pesée ou de la granulation, et pendant le mélange, la compression et l'enrobage, doivent être abordés de manière structurée pour réduire les risques. La traçabilité et la surveillance des paramètres critiques sont fondamentaux pour les bonnes pratiques de fabrication. Chaque déviation doit être rapidement détectée, correctement investiguée et documentée, avec des actions correctives et préventives appropriées pour assurer la sécurité des patients et maintenir la réputation de l'entreprise.

Annexe 1 : Formation de divers stéroïdes à partir du cholestérol (26)



Annexe 2 : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011 (site Ameli consulté le 10/10/2024)

Efficacité comparative des principales méthodes contraceptives		
Méthode	Indice de Pearl ou efficacité théorique	Efficacité pratique
Pilule estroprogestative	0,3	8
Pilule progestative	0,3	8
Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel	0,2	0,2
Dispositif intra-utérin au cuivre	0,6	0,8
Préservatifs masculins	2	15
Spermicides	18	29
Diaphragme et spermicides	6	16
Cape cervicale	9 à 26	16 à 32
Méthodes naturelles	1 à 9	20
Implants	0,05	0,05
Vasectomie	0,1	0,15
Ligature des trompes	0,5	0,5

Annexe 3 : Tableau sur la gravité des évènements avec exemples concrets

Gravité	Explications	Exemple
Forte	Impact certain sur la qualité finale du produit avec un risque pour le patient ou lorsqu'il correspond à un événement significatif par rapport au dossier d'enregistrement (AMM)	• Destruction d'un lot à la suite de problème qualité irréversible • Perte de données brutes (rapport process) • Contamination
Moyenne	Pas d'impact qualité résiduel dans la mesure où l'évènement incriminé a été complètement éliminé à la suite d'une action correctrice avant la libération du lot	• Retraitement pour contrôle qualité produit • Réconciliation étiquettes non-conforme avec risque d'un manque étiquette • Conditionnement : défaut rédhibitoire ou critique avec vide de ligne et tri remontant
Faible	Pas d'impact sur la santé du patient, la qualité du produit. Nous sommes non-conformes par rapport à des exigences internes à l'entreprises et sans impact réglementaires	• IPC non réalisé avec autres contrôles permettant de désimpacter • Conditionnement : défaut majeur / mineur / cosmétique avec vide de ligne et tri remontant
Négligeable	Pas d'incidence sur la qualité du produit	• Rendement ou réconciliation non-conforme qui devient conforme après recalcul • Réconciliation étiquettes non-conforme avec risque de double étiquetage • Demande copies conformes sans impact qualité produit

Annexe 4 : Exemple de classification des déviations

Gravité	Forte				
	Moyenne				
	Faible				
	Négligeable				
		Négligeable	Faible	Moyenne	Forte
		Récurrence			

Couleur			
Gravité de la déviation	Critique	Majeure	Mineure

Annexe 5 : Exemples d'excipients avec leurs rôles

Excipient	Rôle	Exemple
Liants	Réduction de la force de compression nécessaire pour permettre la cohésion des particules	Polyéthylène glycol Hydroxypropylcellulose
Diluants	Complément de volume	Lactose Dérivés de cellulose
Désintégrants	Accélération de la désagrégation	Croscarmellose Amidon pré-gélatinisé
Lubrifiants	Amélioration de la fluidité Diminution des frictions	Stéarate de magnésium

Bibliographie

1. Raccach-Tebeka B. La contraception en pratique: De la situation clinique a la prescription. Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Lacour B, Belon JP. Testicules, ovaires. In: Lacour B, Belon JP, éditeurs. Physiologie humaine. 2016. p. 405-11.
3. Pocock G, Richards CD, Richards DA. La physiologie de l'appareil reproducteur masculin et féminin. In: Pocock G, Richards CD, Richards DA, éditeurs. Physiologie humaine et physiopathologie. 2019. p. 807-32.
4. Valentine Puythorac. La contraception et ses évolutions. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023.
5. Haute Autorité de Santé. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
6. Chloé Majorel. Prescription de la pilule œstroprogestative chez les femmes de 15 à 24 ans présentant un facteur de risque cardio-vasculaire. Médecine humaine et pathologie. 2022.
7. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Item 36 Contraception. In: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, éditeur. Gynécologie Obstétrique. 2021. p. 75-90.
8. Etienne-Selloum N. Médicaments d'endocrinologie. In: Etienne-Selloum N, éditeur. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique . 2015. p. 431-431.
9. Recommandation Vidal 2021.
10. Site internet Ameli consulté le 10/10/2024
([https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/contraception-ivg/contraception.](https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/contraception-ivg/contraception))
11. Organisation internationale de normalisation. ISO 9000 Systèmes de Management de la Qualité - Termes et définitions. 2015.
12. Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique. 2014.
13. Gourdin L. La culture qualité au sein d'un site de production pharmaceutique. 2018.
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. 2015.
15. Organisation internationale de normalisation. ISO 9001 Systèmes de Management de la Qualité - Amélioration. 2015.
16. Nehari S. Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue. 2021.
17. Dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie.
18. Pharmacopée européenne.
19. Levacher, Institut du médicament Tours, & Groupement régional des établissements pharmaceutiques industriels Centre. (2006). [Phi] 41 : Pharmacotechnie industrielle (2e édition. ed.). IMT éditions.

20. Manuel d'instructions des Balances Explorer des laboratoires Humeau.
21. Carin S. La problématique de comprimés clives sur un site de production de formes sèches. 2015.
22. Pharmaceutical Blending and Mixing, First Edition, Edited by P.J. Cullen, Rodolfo J. Romanach, Nicolas Abatzoglou and Chris D. Rielly. Published 2015 by John Wiley & Sons, Ltd.
23. Site internet fournisseur consulté le 10/10/2024
(<https://www.palamaticprocess.fr/machines-industrielles/melangeur-conique>)
24. Site internet fournisseur consulté le 10/10/2024
(<https://www.lessine.com/fr/solutions/melange/melangeur-en-v>.)
25. J. Siepmann, Polycopié de cours de pharmacie galénique de 3^{ème} année pharmacie, Faculté de pharmacie Lille, Année.
26. Gabert J., Galons H., 28 - Métabolisme des lipides, UE 1 - Atomes - Biomolécules - Génome - Bioénergétique - Métabolisme, edited by Gabert J., Galons H., 2011,.
-

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023 / 2024

Nom : Dacquin
Prénom : Agathe

**Titre de la thèse : MAITRISE DES NON-CONFORMITES LORS DE LA
FABRICATION DE PILULES OESTROPROGESTATIVES**

**Mots-clés : contraceptifs oestroprogestatifs, hormones, non-conformités, BPF,
fabrication, comprimés**

Résumé :

Dans la première partie, cette thèse examine le cycle menstruel en détaillant les cycles ovarien et utérin tout en expliquant les effets des hormones telles que les œstrogènes et la progestérone. Il examine ensuite les contraceptifs œstroprogestatifs, détaillant leurs compositions, leurs mécanismes d'action et leurs effets. Les risques liés à ces contraceptifs, notamment thromboemboliques, ainsi que les contre-indications et effets indésirables sont également abordés. La deuxième partie aborde la gestion des non conformités dans l'industrie pharmaceutique en examinant le cadre réglementaire et normatif. La troisième partie explore les différentes étapes de fabrication, dont chacune doit répondre à des exigences spécifiques. Des exemples de gestion des déviations sont présentés pour illustrer les points clés.

Membres du jury :

Président : SIEPMANN Florence (professeur d'université, faculté de Lille)

Assesseur(s) : **Sénéchal, Gautier** (Docteur en pharmacie, AstraZeneca)

Lartigau, Oriane (Docteur en pharmacie, Delpharm)