

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

Soutenu publiquement le : 13 mars 2025

Par : M. VERMEERSCH Pierre

**Intérêt de l'étude des TUP (Technically Unavoidable Particles)
dans l'amélioration continue de l'assurance qualité**

Membres du jury :

Président : Juergen Siepmann, Professor of Pharmaceutical Technology, Université de Lille

Assesseur(s) : Florence Siepmann, Professor of Pharmaceutical Technology, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Anne-Sophie Lacour, head of quality pharma, Roquette

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
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

**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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

**Maîtres de Conférences des Universités
(MCU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de
Recherche (ATER)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



Faculté de Pharmacie de Lille

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

Remerciement

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse, qui vient clôturer mon parcours universitaire.

Tout d'abord, je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Juergen Siepmann, pour sa bienveillance, ses conseils avisés et son soutien constant tout au long de ce travail.

Je souhaite également remercier les membres du jury, Madame la Professeure Florence Siepmann ainsi que Madame la Docteure Anne-Sophie Lacour, pour avoir accepté d'évaluer cette thèse.

Un grand merci à Philippe de m'avoir accueilli au sein de l'équipe qualité pharma pour découvrir ce merveilleux sujet des TUP. Plus globalement, merci à toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de collaborer et qui m'ont permis d'apprendre tant professionnellement : Auchan Englos, pharmacies Marquant et Renard, l'AQ site de Lestrem ainsi que l'équipe qualité produit.

Merci à ces précieux amis, Jay, Abi, Jeanne, Céline, Seph et tant d'autres, d'avoir accompagné mon quotidien. Garder un contact régulier n'est pas évident mais vous aurez toujours une place particulière dans mon cœur, peu importe les années qui passent.

Un remerciement particulier à ma binôme (de TP initialement, puis de concerts et d'activités (loufoques)) Estelle, sans qui toutes ces années n'auraient pas été aussi mémorables.

Je n'oublie pas ma famille, en particulier mes parents, pour m'avoir permis de suivre la voie que je souhaitais et d'être constamment disponible. Merci également à mes grands-parents maternels pour leur accompagnement (logistique et psychologique) durant l'année de PACES. Sans votre soutien je ne serai jamais arrivé jusque-là.

S'affirmer et être soi-même dans ce monde n'est pas simple, c'est pourquoi je tiens à toutes les personnes qui sont pour moi une source d'inspiration : Nicki, Bey, Shay, Liza, ..

A mon compagnon du quotidien depuis maintenant plusieurs années, Simon, merci pour toutes ces belles choses que nous avons construites ensemble.

Finalement, à mon compagnon du quotidien à 4 pattes, Star, merci pour ton support émotionnel et l'apaisement que procure ta présence.

Table des matières

Remerciement	12
1. Introduction	15
1.1 Environnement légal de la qualité	17
1.1.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché	17
1.1.2 Les autorités régulatrices	18
1.1.2.1 Les inspections	18
1.1.2.2 Les défauts qualités	21
1.1.3 Les bonnes pratiques de fabrication.....	22
1.1.3.1 Les pharmacopées	24
1.1.3.2 Les normes ISO.....	25
1.1.3.3 L'IPEC - PQG	27
1.1.3.4 Les ICH.....	28
1.2 Les « Technically Unavoidable Particles ».....	31
1.2.1 Historique	31
1.2.2 Définition	32
1.2.2.1 Les particules visibles.....	32
1.2.2.2 Le caractère intrinsèque et technologiquement inévitable	33
1.2.2.3 Sans danger pour le patient.....	33
1.2.3 L'origine des TUP dans un processus de fabrication	35
1.2.4 Intérêt de l'étude des TUP	38
1.2.5 Estimation des TUP dans la littérature	40
1.3 Le « Technically Unavoidable Particles Profil »	41
1.3.1 Définition	41
1.3.2 Analyse de risque selon l'ICH Q9.....	43
1.3.2.1 L'initiation.....	44
1.3.2.2 L'appréciation du risque.....	44
1.3.2.3 Maitrise du risque	45

1.3.2.4 La revue du risque	48
1.3.3 L'utilisation de l'existant pour établir un TUPP	49
1.3.4 Intérêt de l'édition d'un TUPP.....	50
1.3.5 Exemple de mise en application de TUPP	52
1.3.5.1 Etude d'un TUPP	52
1.3.5.2 Application commercial	53
1.4 Conclusion.....	56
1.5 Bibliographie	58
1.6 Table des figures	65
1.7 Glossaire.....	66
Résumé.....	68

1. Introduction

De tout temps, les produits à destination de la consommation humaine (aliments, médicaments) ont fait l'objet de nombreuses réglementations concernant leur qualité. L'un des critères majeurs retenu étant l'absence de contamination par des particules, qui est placé à un niveau de qualité aussi important que l'absence de contamination biologique d'un produit. La présence de particules, qui peut provoquer des disparités visuelles comme une tâche d'une couleur différente ou un aspect non lisse sur le produit, a toujours été considérée comme un manque de qualité du produit, et associée à un potentiel danger. Cela est d'autant plus vrai lorsque les particules, incrustées dans le produit, ont un aspect dur. Elles peuvent ainsi susciter des inquiétudes vis-à-vis de blessures lors d'une consommation par voie orale.

Ces considérations ont conduit à de nombreux investissements pour éviter à tout prix une contamination par des particules, ainsi qu'une tolérance zéro : dès qu'une contamination est remarquée, les lots sont retirés et détruits. Ces retraits entraînent le retrait systématique complet d'un lot, sans discrimination de la quantité de contamination avérée. C'est notamment le cas pour le rappel d'un lot entier de gélules du laboratoire Pierre Fabre pour une contamination de particule étrangère dans « quelques gélules de ce lot ».(1)

Néanmoins, depuis une dizaine d'année, cette façon de penser est en train d'évoluer dans le monde pharmaceutique. Lors d'une convention annuelle organisée par l'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) en 2012 à San Juan (Porto Rico), une table ronde sur le sujet de la présence de particules visibles atypiques dans les ingrédients pharmaceutiques (produits finis, principe actifs et excipients) a été organisée.(2) Plusieurs représentants d'industries pharmaceutiques étaient présents, ainsi que des membres de l'IPEC et un représentant de la Food and Drug Administration (FDA), qui est l'autorité régulatrice des denrées alimentaires et des médicaments aux Etats-Unis.

Au cours de cette convention, pour donner suite à plusieurs réflexions concernant le sort de lots de produits contenant quelques particules qui ne présentent pas toujours un risque pour les patients, le représentant de la FDA a déclaré que l'appréciation de la qualité d'un lot est laissée à l'industriel, qui a le devoir de connaître ses produits, ainsi que les particules qui peuvent être associées aux produits. Dans le cas où les particules seraient connues, avec un risque maîtrisé et l'assurance d'une sécurité pour la santé des patients, leur présence pourrait être acceptée.

Cette notion est reprise trois ans plus tard par l'IPEC, qui publie un guide concernant des particules inévitables, ne présentant pas de risques pour la santé et la sécurité des patients, dénommées sous l'acronyme anglais les « Technically Unavoidable Particles », (TUP), soit particules techniquement inévitables en français.(3)

Toutefois, certains abus ont été remarqués. En effet, lors de la détection de particules dans des produits, certains industriels se sont dédouanés de toute analyse en associant ces particules au terme TUP, ce qui laisse penser que ces particules étaient exemptes de danger. Malheureusement, après enquête de la FDA, il s'est révélé qu'aucune investigation n'a été menée pour identifier l'origine de ces particules, ainsi que leur potentiel danger. (4)

Ces industriels ont fait l'objet de « 483 Forms », (5) qui sont publiés par la FDA et mettent en lumière des déviations par rapport à la qualité des produits ou des procédés suite à l'inspection de l'agence américaine. Ces formulaires sont des déclarations de violation de la loi Américaine relative aux aliments, aux médicaments et aux cosmétiques. Ils sont établis à la suite d'une inspection par la FDA. Bien qu'ils ne constituent pas une décision finale de l'agence, ces documents vont servir à établir une liste des faits observés sur le site, qui pourront par la suite donner lieu à des sanctions après enquête.

Afin d'aborder la notion de TUP, et de comprendre les enjeux liés autour de la caractérisation de ces particules, nous allons commencer par étudier l'environnement qualité des produits de santé.

Ce tour d'horizon nous permettra de comprendre et détailler la notion de TUP, ainsi que les méthodes pouvant être employées pour entreprendre leur étude, notamment leur origine et leur identification. Pour illustrer le tout, un exemple sera étudié.

1.1 Environnement légal de la qualité

1.1.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché

Dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments en France et dans le monde, la qualité est un élément essentiel pris en compte, à l'instar de la sécurité et de l'efficacité. Ces trois critères permettent d'établir une balance bénéfice/risque, condition sine qua none pour permettre la distribution du médicament dans le parcours de soin. (6)

Le dossier d'enregistrement, lié à la demande de mise sur le marché, est présenté sous un format commun entre l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon. Ce format est appelé Common Technical Document (CTD), et est composé de 5 modules, repris ci-dessous dans la figure 1.(7) Les modules 3,4 et 5 présents à la base de ce dossier sont les critères utilisés dans l'évaluation d'accès au marché, ce qui montre l'importance et la prééminence de la qualité :

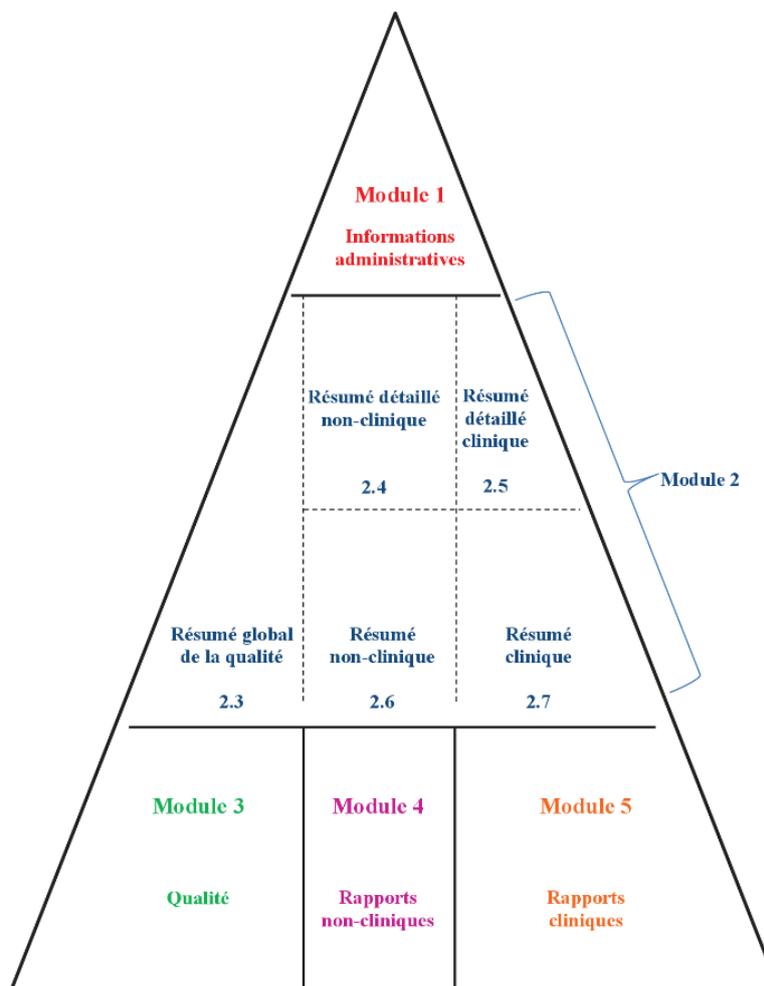


Figure 1 – Représentation pyramidale du dossier d'enregistrement de l'AMM au format CTD (7)

Parmi les informations demandées dans le module trois, on peut retrouver :

- Des informations générales sur la substance active
- La description du procédé de fabrication, ainsi que les contrôles en cours de production
- Les étapes critiques du procédé ainsi que les validations et évaluations associées
- Les procédures analytiques et analyses de lot
- Le contrôle des différents excipients composant le produit fini
- Les contrôles réalisés sur le produit fini

Les informations évoquant la qualité sont donc globales, puisqu'elles comprennent le principe actif ainsi que les excipients à la base du produit, le processus de fabrication ainsi que le produit fini.

Il est également important de noter que toute modification des excipients, du procédé de fabrication ainsi que de l'origine des produits utilisés (changement de fournisseur, délocalisation de l'usine de production) doivent être notifiée à l'agence ayant évalué le dossier d'AMM. Ces modifications sont classées suivant leur impact potentiel sur la qualité du produit fini, et ne donneront donc pas lieu aux mêmes exigences réglementaires. (8)

1.1.2 Les autorités régulatrices

Comme évoqué plusieurs fois, l'accès au marché des produits de santé est conditionné par l'accord de l'autorité de santé référente du pays ou territoire. En Europe, c'est l'European Medicines Agency (EMA) qui porte ce rôle. Chaque pays européen possède néanmoins sa propre agence régulatrice, responsable par exemple de l'application des bonnes pratiques sur son sol. Nous pouvons notamment citer l'agence française, qui est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

1.1.2.1 Les inspections

Ces instances, qui délivrent l'AMM et jaugent la balance bénéfique/risque du produit, ont aussi la charge du suivi du produit. En effet, des inspections sont réalisés sur les sites de production afin d'observer si des déviations par rapport aux standards qualités établis sont présentes.(9) Ces inspections peuvent être annoncées à l'avance, en respectant un certain délai, ainsi qu'une notification du sujet et de la conduite de l'inspection, mais peuvent

également être conduites de manière inopinée. Tout écart relevé lors de ces inspections est consigné dans un rapport d'inspection, sur le même principe que les formulaires 483 de la FDA présentés précédemment.

Ces rapports permettent de garder en mémoire tout élément ayant été observé, ainsi que les échanges relatifs à ces éléments. De plus, la mise en lumière d'élément déviant facilite leur suivi, que cela soit pour l'industriel ou pour l'agence réglementaire dans le cadre d'une visite ultérieure. Cette démarche s'inscrit dans une approche d'amélioration continue de la qualité des produits. En France, dans le cadre d'une inspection par l'ANSM, l'industriel dispose d'un délai de quinze jours pour proposer des réponses et explications aux points soulevés. Le rapport définitif est ensuite établi par l'agence suite aux propositions d'actions correctives retournées par l'industriel.

Lors de l'inspection par l'ANSM, certains écarts peuvent être considérés comme :

-critiques : Cette dénomination est utilisée lorsque l'écart est de nature à provoquer ou pouvant entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient soigné.

-majeurs : Cette dénomination est utilisée lorsque l'écart est de nature à entraîner un produit non conforme à l'AMM ou au référentiel en place

Dans ces cas, des décisions peuvent être prises immédiatement par l'agence afin d'empêcher tout risque d'atteinte à la sécurité des patients.

Plusieurs types de sanction peuvent être prises suites à ces inspections. (10) En France, on compte tout d'abord les mesures administratives d'avertissement. Ces dernières sont prises en compte dans le cadre de prévisions de réinspection. On retrouve dans cette catégorie les rappels à la loi, qui sont des courriers à destination d'opérateur(s) pour une remarque sur une action particulièrement déterminée pour rétablir un degré de conformité suffisant par rapport aux exigences. D'autre part, il est possible de recevoir une lettre de mise en garde. Cette dernière pointe le fait que des mesures immédiates sont à mettre en œuvre pour garantir une qualité et une sécurité suffisante pour le produit. Cette lettre doit être suivie par une réponse de l'industriel avec les engagements pris de manière précise.

Dans le cas où des mesures d'avertissements ne seraient pas suffisantes, l'ANSM est en pouvoir d'appliquer des mesures administratives contraignantes. Dans le cas où un danger ne concerne pas directement et de manière immédiate la qualité ou la sécurité du produit, l'agence peut mettre en place une injonction. Il s'agit d'un document publié sur le

site web publique de l'agence et qui reprend les éléments à modifier par l'industriel. Ce document est ensuite supprimé quand toutes les modifications nécessaires auront été réalisées par l'industrie et constatées par l'agence.

Si au contraire le danger est avéré et présente un risque immédiat pour les patients, il est possible de décréter une décision de police sanitaire. Ces mesures peuvent aller de la destruction d'un lot à l'arrêt total de la production tant qu'un danger pour le patient est présent. La reprise de l'activité ne peut être accordée qu'après visite des dispositions prises pour répondre aux exigences sanitaires.

En plus des différentes sanctions administratives existantes, il est légalement possible pour l'ANSM d'engager des sanctions de type :

- Financière : des amendes peuvent être données, notamment lorsque les manquements de l'industriel sont réalisés de manière délibérée. Le calcul de ces sanctions est réglementé et régi par des règles qui sont publiques. (11)

- Pénale : Des procès-verbaux peuvent être établis et conduits devant la justice. Ces derniers sont par exemple réalisés lors de manquement suite à des décisions de police sanitaire par l'ANSM ou des pratiques délibérément dangereuses vis-à-vis de la sécurité du patient.

- Ordinale : Lorsqu'un pharmacien (responsable, responsable intérimaire ou délégué en exercice) n'a pas empêché des pratiques non conformes ou a observé un manquement clair au code de déontologie, l'ANSM a la possibilité de porter plainte auprès du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens.

Ces différentes sanctions sont cumulables et modulables selon la coopération des industriels. Bien que le schéma précédemment détaillé soit propre à la France et à son agence nationale l'ANSM, le mode de fonctionnement de l'EMA et de la FDA est très similaire. Il est important de noter qu'une agence nationale telle que l'ANSM est en droit d'inspecter des usines partout dans le monde, et cela dès lors qu'un produit fabriqué ailleurs entre dans la composition d'un produit utilisé en France, bien que l'application de sanction ne soit pas aussi simple que dans son propre pays. Afin d'obtenir un poids à l'international, plusieurs agences sont regroupées depuis 2008 dans une coordination internationale pour l'inspection des fabricants de substances actives.(12) L'objectif de ce réseau est de partager des informations sur les résultats des inspections des usines ainsi que permettre de signaler

rapidement les sites non-conformes. Cette coordination a permis de réaliser 1333 inspections en six ans (de 2011 à 2016) dans 18 pays différents.

Finalement, toujours dans une optique de partage de données et de maîtrise du risque, un accord a été signé en 2017 entre la FDA et l'EMA.(13) Cet accord permet à l'EMA de consulter les données des inspections réalisées par la FDA sur les sites de productions américains, et à l'inverse, permet à la FDA de consulter les données des inspections réalisées par l'EMA sur les sites de productions européens. Cet accord permet d'éviter les inspections de la même usine par plusieurs instances et constitue donc un gain de moyens et de temps.

1.1.2.2 Les défauts qualités

La seconde tâche majeure réalisée par les autorités régulatrices est le suivi des défauts qualités. Un défaut qualité est défini par l'ANSM comme « une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) ».(14) Ces défauts qualités peuvent présenter un risque pour les consommateurs, d'où l'importance du suivi des défauts qualités des produits, pour pouvoir agir de manière adéquate. Ces défauts sont à déclarer à l'ANSM, qui prend connaissance des informations et peut ensuite se positionner sur la décision à prendre.

Si un défaut est constaté par un patient, celui-ci doit se rendre auprès d'un professionnel de santé tel qu'un pharmacien d'officine qui va pouvoir remplir une déclaration en ligne sur le site du Ministère de la santé dans la rubrique « défaut de qualité d'un médicament ». (15) De plus, si un effet indésirable apparaît dans une temporalité proche d'une prise d'un produit avec un défaut de qualité, une déclaration doit être faite au niveau des centres de pharmacovigilance. Ce sont ensuite les centres de pharmacovigilance qui établiront un possible lien de causalité entre effets indésirables et défaut qualité.(16)

Pour les industriels, cette déclaration d'incident qualité à l'ANSM est une obligation légale, promue par l'article R5124-55 du code de la santé publique.(17) Ces déclarations se font via un fichier type en deux parties (18). Tout d'abord, le premier volet doit être transmis sans délai et contient quatre chapitres, qui sont :

- Des informations générales, telles que la taille du lot, les lieux de distribution (hôpitaux, officines), la référence de l'AMM.

- L'évaluation du risque pour le patient, qui comprend l'effet thérapeutique du produit, quand et comment le défaut a été détecté, ainsi que les potentiels effets indésirables, risques de toxicité ou diminutions de l'efficacité du produit.
- Les investigations en cours sur le ou les lot(s) concerné(s), qui passent par une analyse de l'échantillon de réserve, une analyse du produit incriminé s'il est disponible, ainsi qu'une revue des signalements et réclamations du même type sur le produit concerné (même lot ou lot différent).
- Les mesures à mettre en œuvre, qui peuvent être un blocage de lot, une quarantaine ou un retrait du produit du marché. Dans le cas où le produit ne serait plus disponible, l'industriel est en devoir d'analyser le marché pour pouvoir proposer une alternative thérapeutique pour le patient.

Suite à ce premier volet à envoyer le plus tôt possible, un second volet est à compléter dans un délai inférieur à trente jours. Celui-ci permet de renseigner les investigations réalisées pour comprendre l'origine du problème, ainsi qu'une présentation des actions préventives et actions correctives (CAPA) qui limitent ou annihilent le risque récurrence de ce défaut qualité.

L'ensemble de ces deux volets peut être envoyé partiellement, complété et faire l'objet d'envoi de données complémentaires quand ces dernières sont disponibles. En effet, dans le cas où un défaut qualité peut représenter un danger important pour la sécurité des patients, la rapidité de détection et de prévention des autorités sanitaires peut éviter des accidents.

Une fois prévenue, l'ANSM peut prendre comme décision le retrait d'un ou plusieurs lots ainsi que la création d'alerte sanitaire, envoyée notamment dans les officines et les hôpitaux. Il existe un système européen nommé « rapid alert », qui permet par le biais de l'EMA de diffuser les retraits de lot et alerte sanitaire au niveau européen (19).

1.1.3 Les bonnes pratiques de fabrication

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) comme « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de

qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (20).

Le premier projet évoquant les BPF date de 1967 suite à une demande de la vingtième assemblée mondiale de la santé (21). Le principe fondateur des BPF est l'intégration de la qualité au processus complet de fabrication du produit et non pas uniquement sur le produit fini. Ces spécifications tout au long du processus permettent d'avoir un produit avec une qualité uniforme en respectant des conditions et des méthodes de fabrications identiques. Les principales exigences du système BPF définies par l'OMS sont :

- Un processus de fabrication déterminé
- Des étapes de fabrication critiques validées
- Des infrastructures (locaux, stockage, transports) convenables
- Un personnel intervenant qualifié et entraîné
- Des installations de laboratoire suffisantes
- Des instructions et des modes opératoires écrits et approuvés
- Des dossiers décrivant de manière précise chaque méthode appliquée
- La traçabilité complète d'un produit grâce à la mise en œuvre de dossiers qui reprennent les traitements et distributions des lots
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes

Comme nous pouvons le voir au travers de cette liste, tous les facteurs intervenant dans la production d'un produit est pris en compte dans ces BPF. De cette édition proposée en tant que document guide et conseil par l'OMS découle de nombreux documents établissant des règles ou des normes BPF, adaptées pour un certain type de produits ou certaines régions géographiques. De plus, certains de ces documents sont opposables alors que d'autres ne le sont pas. Nous allons passer en revue les principaux documents utilisés dans le milieu pharmaceutique.

En Europe, c'est l'EudraLex qui régit les BPF. Il s'agit d'un recueil de toutes les règles et réglementation applicable sur les médicaments à destination humaine et vétérinaire en Europe. Celui-ci est composé de dix volumes, évoquant notamment les aspects légaux des médicaments, les essais cliniques ou la pharmacovigilance.

Le quatrième volume de ce recueil est consacré au Good Manufacturing Practices (GMP), c'est-à-dire les BPF (22). Ce document permet l'application de lois européennes, principalement la directive 2003/94/CE de la commission européenne en ce qui concerne les médicaments à destination humaine. Ce texte oblige tout médicament fabriqué ou importé en Europe au respect de ces BPF (23).

1.1.3.1 Les pharmacopées

Initialement des œuvres recensant des substances (plantes, substances animales, substances minérales) à usages thérapeutiques humains, les pharmacopées sont aujourd'hui des ouvrages qui répertorient des monographies. Ces monographies détaillent les éléments relatifs à la qualité d'une substance active (ou excipient), tel que sa pureté, les impuretés associées ainsi que les méthodes d'analyse pouvant être appliquées à cette substance. Elles existent dans plusieurs régions du monde. Les pharmacopées les plus connues sont la pharmacopée américaine (USP-NF) ainsi que la pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) s'appliquant dans tous les pays signataires en Europe.

En Europe, cette pharmacopée est un ouvrage réglementaire. Cela signifie qu'à l'utilisation d'un produit mentionné dans cette pharmacopée, les critères qualitatifs doivent tous être respectés, et que tous les contrôles qualité évoqués doivent être mis en place.

De plus, au-delà des monographies par produit, la Ph. Eur. contient des normes générales, qui sont des normes sur les dosages ainsi que sur la méthode de fabrication de médicaments (24). Toutes ces données sont construites dans le but de satisfaire à la fois les instances réglementaires mais également les organismes en charge du contrôle qualité et plus globalement des fabricants de médicaments. Ce document permet donc une large harmonisation.

Ces textes sont très souvent mis à jour suite à des évolutions et facteurs extérieurs. C'est notamment le cas concernant la présence de particules dans les produits (25). En effet, lors de la parution de la version 10.3 de la Ph. Eur., les chapitres 2.9.19 et 5.17.2, concernant respectivement la contamination particulaire par des particules non visibles et les recommandations relatives aux essais de contamination particulaire visibles ont été mis à jour. On y évoque l'importance d'identifier l'origine des particules dans les produits, notamment injectables, et de tout faire pour réduire leur apparition et quantité. Cette mise-à-jour apporte également une méthodologie de moyen de contrôle à mettre en œuvre.

L'apparition de particules étant aléatoire et ne pouvant être maîtrisée totalement, il est demandé aux industriels de produire des produits quasiment exempts de particules.

1.1.3.2 Les normes ISO

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) est une organisation internationale et indépendante composée de 167 membres, chacun représentant un pays du monde (26). Le but de cette organisation (27) est de créer des normes internationales, c'est-à-dire un document contenant des informations concrètes et des pratiques. Ces normes décrivent également des manières de procéder ou des solutions face à des problèmes d'enjeux mondial. Il existe actuellement plus de 24 000 normes, s'appliquant dans de nombreux domaines différents. Il existe par exemple des normes sur la taille standard des papiers pour impression (format A4) ou le fonctionnement des cartes de crédits.

La norme ISO 9001 :2015 est une norme qui se consacre aux exigences relatives au système de management de la qualité (28). Elle fait partie de la famille des normes 9000, en rapport avec le management de la qualité. Il s'agit de la seule norme de cette famille à pouvoir être utilisée dans le cadre de la certification ISO pour les entreprises. Ce schéma est adaptable à des entreprises de tout secteur d'activité mais aussi de toute taille, et est donc applicable au domaine pharmaceutique.

Cette norme s'articule autour d'une importante orientation client de la part des entreprises. Cette orientation passe par deux points complémentaires :

- La capacité de l'entreprise à pouvoir fournir des produits de qualité élevée et de manière uniforme, respectant le cadre réglementaire et légal en vigueur
- Accroître la satisfaction du client en appliquant efficacement le système de management de la qualité, en prenant en compte l'amélioration continue des processus en passant par exemple par des retours d'expériences de la part des clients.

Nous pouvons également citer l'ISO 22000, qui reprend un principe fondé par l'agence américaine d'astronomie (NASA) et vulgarisé au monde par l'OMS ainsi que l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) au travers du Codex Alimentarius (29). Ce principe est celui des études Hazard Analysis Critical Control Points (HACCP), soit en français l'analyse des risques et maîtrise des points critiques. Cette méthodologie, initialement créée pour l'industrie agro-alimentaire, est devenue une

référence mondiale applicable pour toute production de denrées destinées à l'homme, excipients, principes actifs et médicaments compris.

Les études HACCP identifient 4 types de dangers différents (30), qui sont :

- Les dangers biologiques : présence d'allergènes, de parasites
- Les dangers chimiques : présence de produits toxiques ou de pesticides
- Les dangers physiques : présence de corps étranger (bois, verre, métal...)
- Les dangers microbiologiques : développement de bactéries ou de virus

L'équipe chargée de l'étude HACCP va ainsi analyser le produit selon son diagramme de fabrication détaillé : produits intrants dans le processus de fabrication, matériaux des installations, étapes du processus de fabrication jusqu'à l'étape de conditionnement comprise mais également l'ensemble des déchets pouvant être produit.

L'étude est ensuite concentrée sur sept principes :

- L'analyse des quatre types de dangers évoqués sur chacune des étapes du processus de fabrication.
- Identifier les Critical Control Points (CCP), ou points critiques de la maîtrise. Il s'agit d'identifier des étapes où une surveillance est indispensable pour éliminer ou réduire à un niveau acceptable un danger.
- Définir des seuils critiques pour toutes les étapes classées CCP, au-delà duquel le danger ne peut plus être considéré comme maîtrisé.
- Mettre en place une surveillance efficace pour mesurer les critères CCP.
- Lorsqu'un écart est constaté au niveau des points CCP, être capable de mettre en œuvre des mesures correctives.
- Créer des procédures qui vont vérifier l'efficacité du système HACCP.
- Répertorier et consigner dans un dossier l'ensemble des procédures relatives au CCP.

A cette notion de CCP, l'ISO 22000 va plus loin et ajoute la notion de programmes prérequis (PRP) (31). Ces PRP sont définis comme « un ensemble de conditions et activités de base nécessaires pour maintenir tout au long de la chaîne alimentaire un environnement hygiénique approprié à la production, à la manutention et à la mise à disposition de produits

finis sûrs et de denrées alimentaires sûres pour la consommation humaine ». En clair, il s'agit de définir les pratiques en place dans le processus pour assurer l'absence de dangers pour le produit. Suite à l'analyse détaillée de ces PRP, un industriel peut se rendre compte qu'un PRP est essentiel, et que si un problème survient sur ce programme, un danger peut apparaître. Il devient donc important de surveiller l'application correcte de ce PRP. De cette analyse découle un programme prérequis opérationnel (PRPo), qui est un programme qui va permettre la surveillance des dangers reliés à un PRP.

Les PRPo sont similaires aux CCP car ils doivent contenir les dangers concernés, les mesures de maîtrises en place, les actions de surveillance établies et les actions correctives en cas de non-conformité. Un PRPo peut par exemple être un programme de nettoyage et de désinfection, ou un programme de maintenance d'un équipement qui assure son bon fonctionnement.

1.1.3.3 L'IPEC - PQG

L'IPEC Fédération, formée en 2010, est en réalité composée de la fusion de cinq groupements IPEC régionaux, qui sont l'Amérique, l'Europe, le Japon, la Chine et l'Inde qui existent pour certaines depuis les années 1990 (32). L'objectif de cette association est d'harmoniser les pratiques concernant la qualité des excipients contenus dans les produits pharmaceutiques. Pour ce faire, l'association passe par la publication de guide, comme celui concernant les TUP, évoqué dans l'introduction et qui sera repris en détail par la suite.

Le Pharmaceutical Quality Groupe (PQG) est quant à lui un groupe qui représente les intérêts de l'industrie pharmaceutique dans le monde concernant la qualité (33). Les objectifs de ce groupe sont d'échanger ouvertement les informations et les expériences relatives à la qualité pharmaceutique, ainsi que de développer des approches pour installer les BPF. De plus, ce groupe représente le secteur qualité des industries pharmaceutiques lors d'assemblées internationales. Pour promouvoir leurs actions et former les industriels, ce groupe organise régulièrement des réunions et des formations sur des sujets d'actualité concernant la qualité.

Depuis un peu plus de vingt ans, l'IPEC et le PQG s'associent pour publier un guide des bonnes pratiques de fabrication des excipients pharmaceutiques. La dernière édition date de 2017, bien qu'une nouvelle version est en cours de rédaction (34). Ce guide permet d'harmoniser dans le monde les pratiques liées aux excipients pharmaceutiques.

Bien que non-opposable, ce guide est appliqué par de nombreuses industries pharmaceutiques et est considéré par l'ANSM comme un document s'approchant d'un document pouvant être utilisé réglementairement (35). Nous pouvons également noter que lors d'inspections de fabricants d'excipients pharmaceutiques, l'ANSM s'est basée sur ce guide en tant que référentiel BPF avant la publication de sa propre doctrine (36).

De plus, conjointement à d'autres associations, l'IPEC et le PQG ont fondé une certification pour les excipients pharmaceutiques, EXCiPACT® (37). Cette certification est accordée aux industriels souhaitant la recevoir et après une inspection selon des standards établis. Pour pouvoir prétendre à la souscription et l'obtention de cette certification, l'industriel doit être préalablement reconnu selon l'ISO 9001 :2015. Valable trois ans après obtention, la certification EXCiPACT® permet de garantir une haute qualité et le respect des BPF, ce qui permet notamment de réduire le nombre d'audit réalisés entre clients et fournisseurs.

1.1.3.4 Les ICH

Le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain est un regroupement qui est composé des autorités régulatrices de certains pays évoqués précédemment tel que l'EMA ou la FDA ainsi que des représentants industriels pharmaceutiques (38). Le principal but de cette fondation est l'harmonisation des données réglementaires, scientifiques et techniques concernant les substances actives composant les produits de santé. Cette harmonisation permet de prôner une meilleure sûreté, efficacité et qualité des médicaments.

Les lignes directrices publiées par l'ICH sont réparties dans quatre catégories différentes, désignée par une lettre :

-Q pour Qualité. On retrouve notamment le guide ICH Q7, relatif aux BPF des principes actifs, qui est un document opposable pour les pays ayant inclut la traduction dans leur réglementation locale. Nous pouvons également retrouver des méthodes d'harmonisation des pharmacopées ainsi que des méthodologies relatives aux études de stabilité et de pureté. Finalement, des chapitres plus généraux tels que des méthodologies pour l'analyse de risque (ICH Q9), qui reprend d'ailleurs le principe des études HACCP, ou les systèmes qualité pharmaceutiques (ICH Q10) sont développées.

-S pour sécurité. Ces guides se concentrent sur les essais précliniques des produits pharmaceutiques, c'est-à-dire les tests réalisés sur les animaux. Des guides sont édités pour les principaux types de toxicité. On compte par exemple la reprotoxicité, la génotoxicité ou l'immunotoxicité. De plus, certains guides sont quant à eux dédiés à des catégories de médicaments particuliers, tels que les thérapies géniques, les anticancéreux ou les médicaments biologiques

-E pour Efficacité. Cette partie s'articule autour des essais cliniques, qui sont les essais réalisés sur l'homme. On compte parmi ces guides les Bonnes Pratiques Cliniques, ainsi que des méthodologies sur les études doses-réponses, la mise en place du système de pharmacovigilance ou l'évaluation spécifique de certains effets indésirables (allongement de l'espace QT par exemple). De plus, des guides pour créer des cohortes viables statistiquement ainsi que la prise en compte de spécificité (ethnie, âge (population pédiatrique ou gériatrique)) existent, tout comme des bonnes pratiques pour la collecte de données.

-M pour Multidisciplinaire. Cette catégorie a été créé pour les sujets transverses, regroupant plusieurs catégories en même temps. Le document le plus célèbre est l'ICH M4, qui est la méthodologie de rédaction du dossier d'AMM au format CTD, présentée et expliquée préalablement. Associées à ce guide, des explications sur le traitement et la sécurisation des données sont prodiguées. Nous pouvons aussi retrouver dans cette catégorie multidisciplinaire un dictionnaire des termes médicaux (medDRA).

Q	S	E	M
<p><u>"Quality" Topics</u>, i.e., those relating to chemical and pharmaceutical Quality Assurance (Stability Testing, Impurity Testing, etc.)</p>	<p><u>"Safety" Topics</u>, i.e., those relating to in vitro and in vivo pre-clinical studies (Carcinogenicity Testing, Genotoxicity Testing, etc.)</p>	<p><u>"Efficacy" Topics</u>, i.e., those relating to clinical studies in human subject (Dose Response Studies, Good Clinical Practices, etc.)</p>	<p><u>"Multidisciplinary" Topics</u>, i.e., cross-cutting Topics which do not fit uniquely into one of the above categories (MedDRA, ESTRI, M3, CTD, M5)</p>

Figure 2 - Synthèse des différentes lignes directrices des ICH (39)

Comme nous avons pu le constater au cours de cette étude, le contexte légal qui encadre la qualité des produits pharmaceutiques est un maillage très dense, issu

d'agences réglementaires publiques mais également d'associations privées. Ce cadre, complexe, peut parfois laisser place aux doutes à cause des nombreux référentiels existants ainsi que leurs caractères opposables ou non. En effet, nous pouvons notamment penser à la loi européenne obligeant les fabricants d'excipients pharmaceutiques à suivre des BPF alors qu'aucun guide BPF opposable n'existait. De plus, malgré des mises à jour régulières, comme la pharmacopée et l'appréciation des particules visibles, qui tendent à s'approcher des propos de la FDA sur l'acceptation de la présence de particules, aucune règle n'est annoncée clairement. Nous allons pouvoir nous attarder sur l'étude des TUP, particules considérées sans danger et qui ont fait l'œuvre d'un guide publié par certaines associations privées.

1.2 Les « Technically Unavoidable Particles »

1.2.1 Historique

Après de nombreuses années à ignorer l'acceptabilité de la présence de particules dans les produits par le monde de l'industrie pharmaceutique, l'IPEC a fondé un groupe de travail sur l'étude de certaines de ces particules (40). Ce groupe de travail a pu présenter en 2013, lors d'une réunion annuelle (l'ExcipientFest), le concept de « typical visible particles ». Il s'agit de particules pour lesquelles il n'est pas possible d'atteindre un niveau de présence nul, et dont la présence est inévitable. L'enjeu autour de ces particules est de pouvoir réaliser un document unique, regroupant la caractérisation de ces particules, sans danger et inévitables.

La notion de présence inévitable est reprise la même année par l'Union Européenne dans le règlement 2013/674/UE, relatif aux produits cosmétiques (41). En effet, dans le paragraphe 3.4, traitant des impuretés, il est expliqué qu'il est indispensable d'évaluer la présence de traces et leur impact sur la sécurité du produit fini, et de notamment prouver dans le cas où ces impuretés sont des « substances interdites » que leur présence est « techniquement inévitable ».

C'est finalement en 2015 que l'IPEC publie son guide pratique des « Technically Unavoidable Particles Profile » (TUPP). Nous allons donc pouvoir nous consacrer à la compréhension de ce guide et de son champ d'action.

1.2.2 Définition

Le glossaire de l'IPEC propose la définition suivante pour les TUP : « *Particles that are visibly different from the bulk of the material when viewed with the naked eye within the container or against a suitable background (examples are size, shape, color, number, texture), AND: 1. Are inherent to the excipient manufacturer's process, product or raw materials. 2. Are technically unavoidable* » (42).

Beaucoup de notions ressortent de cette définition, succincte, complétée par le document guide plus détaillé. En effet, le document guide principal évoque en plus :

- Une absence de danger pour la santé des patients
- Une persistance de la présence de ces particules malgré l'application de BPF
- L'impossibilité d'atteindre un niveau de particule nul

De plus, le cadre de ce guide est consacré aux excipients n'étant pas stériles ou apyrogènes, et qui ne sont pas destinés à un usage ophtalmique ou par voie parentérale. En clair, ce guide se consacre aux produits destinés à une consommation orale.

1.2.2.1 Les particules visibles

Une particule **visible** est définie comme étant une particule qui peut s'observer par l'œil humain sans aucune aide externe (lunette, loupe ou microscope). En se tournant vers la littérature, puisque le guide n'indique aucune taille physique pour déterminer si une particule est visible, on peut considérer qu'une particule est visible à partir d'une taille d'environ 50 micromètres (43).



Figure 3 - Exemple d'une particule visible (44)

1.2.2.2 Le caractère intrinsèque et technologiquement inévitable

La particule doit **provenir du processus global de synthèse de produit**. Cela signifie qu'il peut s'agir d'une particule présente sous forme d'impureté dans le produit de base, une particule qui peut être générée au cours du processus de fabrication par des équipements ou apportée par un matériau secondaire. La phase de conditionnement du produit peut également être à l'origine de particules. Une particule provenant de l'extérieur du circuit de fabrication, comme un insecte ou un objet (stylo, gants) perdu ne peuvent pas rentrer dans la catégorie des TUP.

De plus, ces particules doivent être **inévitables**. Cela signifie que les moyens technologiques existant ne sont pas en mesure de pouvoir supprimer totalement la présence de ces particules. Il n'est en aucun cas acceptable de qualifier des particules en tant que TUP lorsque des mesures peuvent être prises, telles qu'une méthode par traitement chimique comme une purification, une meilleure surveillance des points critiques du processus de fabrication ou une barrière physique. Cela signifie que malgré une implantation de dispositifs de protection, un niveau zéro de particules ne peut pas être atteint.

Ces éléments ne sont pas en contradiction avec les BPF, bien au contraire, l'application des BPF est un élément indispensable pour prouver que ces particules sont inévitables, puisque la correcte mise en place de ces dernières permet d'assurer une base garantissant une qualité importante du produit.

1.2.2.3 Sans danger pour le patient

Il s'agit d'un des points les plus importants du concept de TUP. En effet, pour être acceptable, les particules ne doivent poser **aucun danger pour la santé du patient**. En reprenant le concept des différents types de danger proposé par les études HACCP :

-Risque chimique : Un TUP ne peut pas être une substance chimique active possédant des effets nocifs chez l'homme tel qu'un effet corrosif ou toxique, même si la quantité présente dans une particule est largement en deçà des valeurs toxicologiques de références du produit.

-Risque microbiologique : Bien qu'une bactérie ou un virus ne soit pas visible à l'œil nu, des Unités Formants Colonies, qui sont des amas de bactéries,

peuvent être visibles sur un produit. Ces bactéries ne sont pas acceptables chez le patient car elles peuvent entraîner de graves infections.

-Risque biologique : Un TUP ne peut pas être issu d'une substance allergène tel que le gluten ou la protéine d'œuf. Il ne peut également pas s'agir d'un parasite ou d'une partie d'un parasite.

-Risque physique : Une particule TUP ne peut pas causer de dommages physiques. Il est compliqué de déterminer le danger que peut causer une particule physique (coupure, étouffement). Le guide de l'IPEC ne présente pas de norme à respecter concernant la taille des particules. Concernant les particules métalliques, la FDA considère que dans un groupe d'adultes ne souffrant pas de problème particulier, une taille inférieure à sept millimètres ne pose pas de dangers physiques (45). Malheureusement, pour les personnes souffrant de pathologies lourdes ou la population pédiatriques, aucune indication de taille n'est donnée.

L'Agence Fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire belge propose pour ces groupes à risques une taille maximale de particules dures et acérées à 2 millimètres pour assurer une absence de danger (46).

Il n'existe cependant pas de documentation concernant les particules ayant une texture plus friable ou lâche. Etant donné que le risque de coupure n'est pas présent avec ce type de particule et que le risque associé est l'étouffement, une plus grande tolérance peut être appliquée.

Les excipients pharmaceutiques étant destinés à composer des médicaments, qui pour la plupart ont une action curative sur des pathologies, leur usage est majoritaire chez des populations fragiles (population gériatrique, population souffrant de polyopathie chronique). Il paraît donc raisonnable de considérer qu'un TUP ayant une texture dure et/ou acérée doit avoir une taille inférieure à deux millimètres pour être considéré comme étant sans danger, alors que les particules non dures peuvent aller jusqu'à plusieurs millimètres sans poser de danger.



Figure 4 - Les différents type de danger selon l'analyse HACCP (47)

1.2.3 L'origine des TUP dans un processus de fabrication

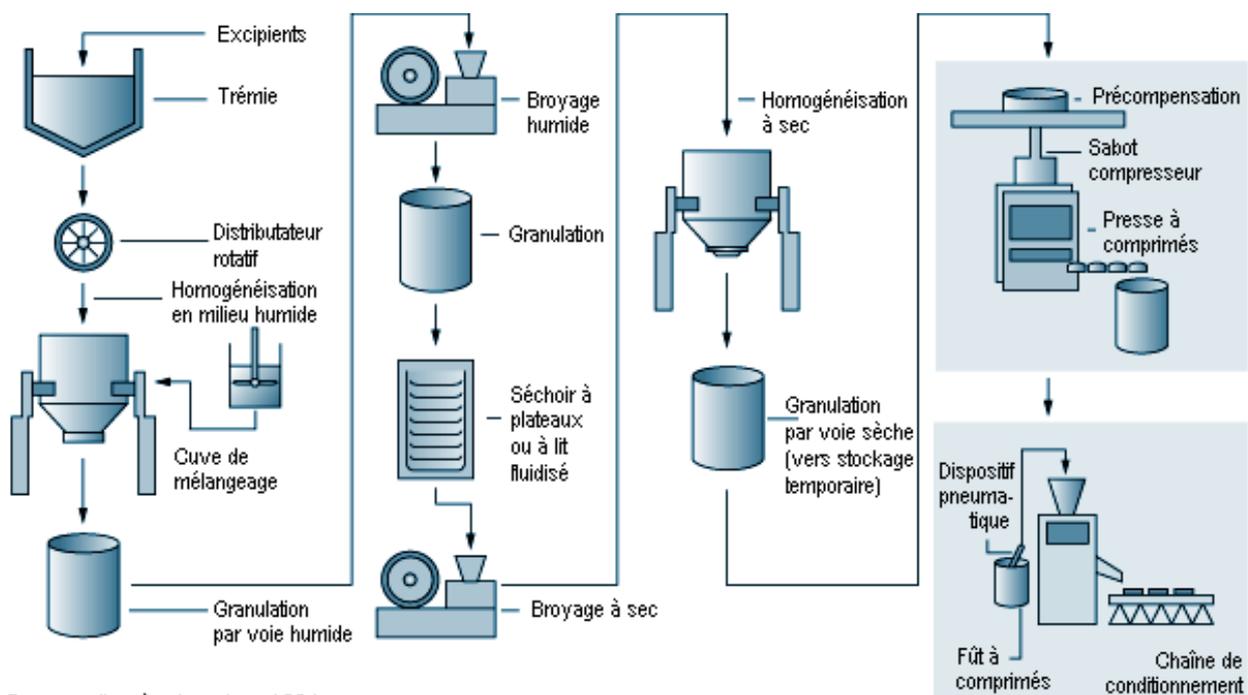
Nous pouvons noter que d'une manière globale, l'origine des TUP est commune à beaucoup de processus de fabrication. Nous pouvons trouver de manière générale :

- Des particules présentes dans les matières premières. Cela peut notamment être le cas quand le produit est d'origine végétale ou minérale, bien que des ressources hémi-synthétiques ou synthétiques peuvent porter également des particules.
- Les processus de fabrication utilisant des sources de chaleur importante (tour de séchage par atomisation, évaporateur pour un produit à haut point d'ébullition) peuvent conduire à l'apparition de particules légèrement brûlées à complètement carbonisées.
- Dans un processus naturel d'usure avec le passage du produit, notamment s'il s'agit d'une poudre abrasive, et accentué par un effet d'électricité statique, les infrastructures peuvent perdre de légères quantités de leur composition. Il peut s'agir de fragments métalliques si le produit passe par des tuyaux de cette composition, ou des matières plus synthétiques telles que des joints.

-L'étape de conditionnement d'un produit est également génératrice de particules. En effet, les propriétés abrasives et électrostatiques des produits ont la capacité d'arracher des fragments des articles de conditionnements, tels que des fibres de polymères lors de contenants plastiques ou des fragments celluloses lors de contenants en carton ou papier.

-Le produit peut présenter des traces de décoloration ou de coloration. Ces colorations peuvent être expliquées par la présence de graisse ou de lubrifiant sur le produit. Certains effets, comme le temps ou la lumière, peuvent décolorer légèrement le produit sans nuire à sa qualité.

-Pour les produits sous forme de poudre une compression trop importante peut créer des petites mottes, ainsi que des particules parfois un peu plus difformes, de tailles ou morphologies différentes aux standards établis. Concernant les produits sous forme de sirop, il est possible d'observer la présence de quelques cristaux formés naturellement.



Source: d'après Anastas, 1984.

Figure 5 - Schéma général d'un processus de fabrication de comprimés (48)

Type of particles	Origin	Example
Charred particles, discolored	Exposed to heat	Discolored particles in Sucrose
Process materials of construction	Wear of equipment	Metal from pipin, reactors etc.
Particles from routinely used gaskets, seals, filters etc.	Wear of gaskets	PTFE-particles, fibers from filters
Packaging component particles	Wear of primary or secondary packaging materials	Cardboard, fibers from paper shedding, PP-suture material from big bags
Intrinsic components carried through from raw material (mined mat. or natural products)	Raw material	Discolored particles in sodium chloride
Misshapen, mophological distinct particles	Compression, agglomeration of material	

Figure 6 - Typologie possible de TUP dans un processus de fabrication général (49)

1.2.4 Intérêt de l'étude des TUP

Afin de renforcer l'intérêt de l'étude de telles particules, nous allons étudier les conséquences de la présence de particules visibles sur un produit.

Si des particules sont trouvées par l'industriel au cours de la production, l'une des premières actions est d'arrêter la chaîne de production. Cela peut, *de facto*, entraîner plusieurs conséquences :

- Une prise de retard de production et donc par la suite un retard de livraison pour les clients, ce qui peut entraîner un flux tendu sur le produit voire des ruptures de stocks.

- Une investigation doit être menée au sein de l'entreprise, ce qui peut prendre du temps, ainsi que mobiliser des ressources financières au-delà du retard de production : analyses, nettoyages, maintenances par exemple. On observe également une mobilisation importante du personnel de plusieurs services : contrôle qualité, assurance qualité, production, affaires réglementaires.

- Comme évoqué plus tôt, l'industriel est dans l'obligation de faire une déclaration qualité auprès de l'autorité réglementaire de santé. Cela l'expose à un risque accru d'inspection, résultant par la suite aux sanctions évoquées dans la partie 1.1.2.1 tel que des sanctions financières ou injonction, nuisant à la réputation de l'entreprise.

- Si le lot a déjà été distribué, il pourrait être nécessaire d'organiser un retrait de lot, processus assez long, coûteux pour l'entreprise et qui peut ternir également sa réputation. De plus, par mesure de sécurité, les produits peuvent être amenés à être détruits. En plus des importants frais économiques générés, l'impact écologique provoqué l'est tout autant. En effet, le transport peut se faire par avion pour accélérer les démarches, notamment pour récupérer les échantillons et les analyser. Les lots pouvant représenter des volumes de plusieurs tonnes, leur transport nécessite une logistique dédiée. Nous pouvons également noter qu'une destruction de produits pharmaceutiques passe par une incinération dans un complexe spécial au vu de la potentielle dangerosité des émanations dégagées, renforçant ainsi le coût total de l'opération.

Dans le cas où des particules sont découvertes par des patients, les conséquences sont similaires mais ont souvent un impact plus important car la découverte du problème ne se fait pas par l'industriel. Cela signifie que des communications envers les patients sont inévitables, et le risque que cette découverte soit médiatisée est plus important, ce qui peut nuire à la réputation d'une entreprise.

Si après analyses, les particules concernées sont des TUP, et ont donc été préalablement caractérisées par l'entreprise, l'impact est beaucoup plus maîtrisé. En effet, la définition des TUP permet d'affirmer que :

- L'origine de ces particules a déjà été déterminée, il n'y a donc pas d'investigation lourde à mener.
- Ces particules sont sans danger pour la santé, et n'empêchent donc pas la poursuite de la fabrication et sa commercialisation.
- Les agences régulatrices peuvent être prévenues très rapidement et être rassurées sur la sécurité des patients, ce qui permet d'éviter des inspections et des sanctions.
- L'impact sur la réputation de l'entreprise est plus faible. En effet, elle est capable de communiquer rapidement sur le sujet de manière solide, en apportant des éléments de preuve, ce qui peut rassurer les patients ainsi que les actionnaires.
- Un rapatriement d'une particule détectée par un patient peut être nécessaire pour confirmer sa nature de TUP, mais il n'est pas nécessaire d'organiser un rappel de lot complet et d'initier un processus de destruction de lot.

Cet exemple nous permet de saisir tout l'intérêt de l'étude de ces particules de manière proactive, c'est-à-dire étudier l'ensemble de ces particules pour anticiper leur apparition, et pouvoir agir en conséquence tout en étant complètement transparent, et professionnel.

1.2.5 Estimation des TUP dans la littérature

Entre 1972 et 1997, la FDA a analysé les déclarations reçues sur la présence de particules étrangères dans plus de 4000 produits alimentaires. Parmi toutes ces déclarations, 5% d'entre elles étaient des particules dures ou acérées. La présence de métal ou de verre représentait au total 155 cas, et des dommages à la santé ont été observés dans 20 cas (46).

Cela ne signifie pas que les 135 autres cas auraient pu être associés à la notion de TUP. En effet, après de plus lourdes investigations la FDA a défini ces objets durs ou acérés en plusieurs catégories, qui sont :

- Sérieux : probabilité raisonnable d'une atteinte physique manifeste, rarement suivie de décès.
- Moyen : possibilité raisonnable d'une atteinte physique temporaire mais manifeste, ou d'une légère atteinte permanente.
- Faible : possibilité raisonnable d'une faible atteinte temporaire, troubles physiques gênants.
- Sans danger : Ne présente pas de danger d'atteinte physique.

Finalement, pour les objets durs ou acérés, 15% ont reçu le classement moyen ou sérieux, 63% ont reçu le classement faible et 22% ont reçu le classement sans danger.

Etant donné que cette étude a été réalisée bien avant l'apparition de la notion de TUP, la notion d'inévitable n'est pas abordée, il n'est donc pas possible de déterminer la part précise de TUP dans cette étude, mais étant donné que dans 44% des particules dures ou acérées, la particule était métallique, il est certain que certaines réclamations auraient pu être évitées par la caractérisation préalable des TUP des produits concernés.

Après avoir défini précisément la notion de TUP, caractérisé les origines principales de ces particules et compris leurs intérêts, nous allons pouvoir poursuivre l'étude détaillée du guide IPEC, qui propose un format d'étude des TUP sous la mise en forme d'un document unique, le TUPP, se concrétisant sous la forme d'une analyse de risque associée à la description individuelle de chaque particule.

1.3 Le « Technically Unavoidable Particles Profil »

1.3.1 Définition

Le glossaire de l'IPEC apporte la définition suivante pour les TUPP : « *Document in which an excipient manufacturer describes the type(s) of technically unavoidable particle(s) found in the excipient, along with its(their) origin from a particular manufacturing process or product. A TUPP includes results of prior investigations of various particles, results of risk assessments, raw material characterization, unavoidable particles from product packaging, etc.* » (42).

Nous comprenons donc que le but de ce document est d'être un document exhaustif, qui recense toutes les informations liées aux TUP. Au-delà d'un simple catalogue descriptif, un TUPP est une analyse de risque à part entière. Celle-ci nécessite des investigations poussées ainsi que des discussions relatives à la sécurité des produits. De manière plus précise, le guide IPEC rassemble l'ensemble des données pouvant être présentées dans ce TUPP. On retrouve parmi ces données :

- L'ensemble des moyens qui permettent de caractériser physiquement et chimiquement les particules : analyses physico-chimiques (analyses infrarouge, spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie), photographies, taille, morphologie, couleur, texture.
- L'origine détaillée des particules liées aux équipements, qui implique la description des matériaux composant les équipements présents dans le processus de fabrication, ainsi que les consommables (lubrifiants, graisses) employés.
- Les étapes du processus de fabrication génératrices de TUP, comme les sources de chaleur ou de frictions (pièces en mouvement)
- Une discussion sur la minimisation des particules : comment la génération des particules est maîtrisée, quels sont les moyens mis en œuvre pour

supprimer le plus de particules possibles ainsi que le contrôle de ces différents moyens.

-Une description de la mise en œuvre d'une investigation lors de la découverte de particules, ainsi que l'application de l'amélioration continue de l'assurance qualité vis-à-vis du domaine des TUP.

Pour mener une analyse claire, organisée et reproductible dans sa démarche, le guide IPEC se réfère à l'ICH Q9, relative au management du risque concernant la qualité. Ce document (présenté au chapitre I.3.D) est une référence, et est utilisé à de nombreuses échelles. La portée universelle de ce document est notamment justifiée par son utilisation dans le référentiel européen EudraLex, ce qui fait de l'ICH Q9 un document opposable en Europe.

1.3.2 Analyse de risque selon l'ICH Q9

Comme le présente la figure 7, une analyse de risque se déroule en plusieurs étapes principales. Nous allons pouvoir étudier ces dernières pour comprendre la trame générale de réflexion autour d'une analyse de risque, ainsi que l'applicabilité dans le domaine des TUPP (50).

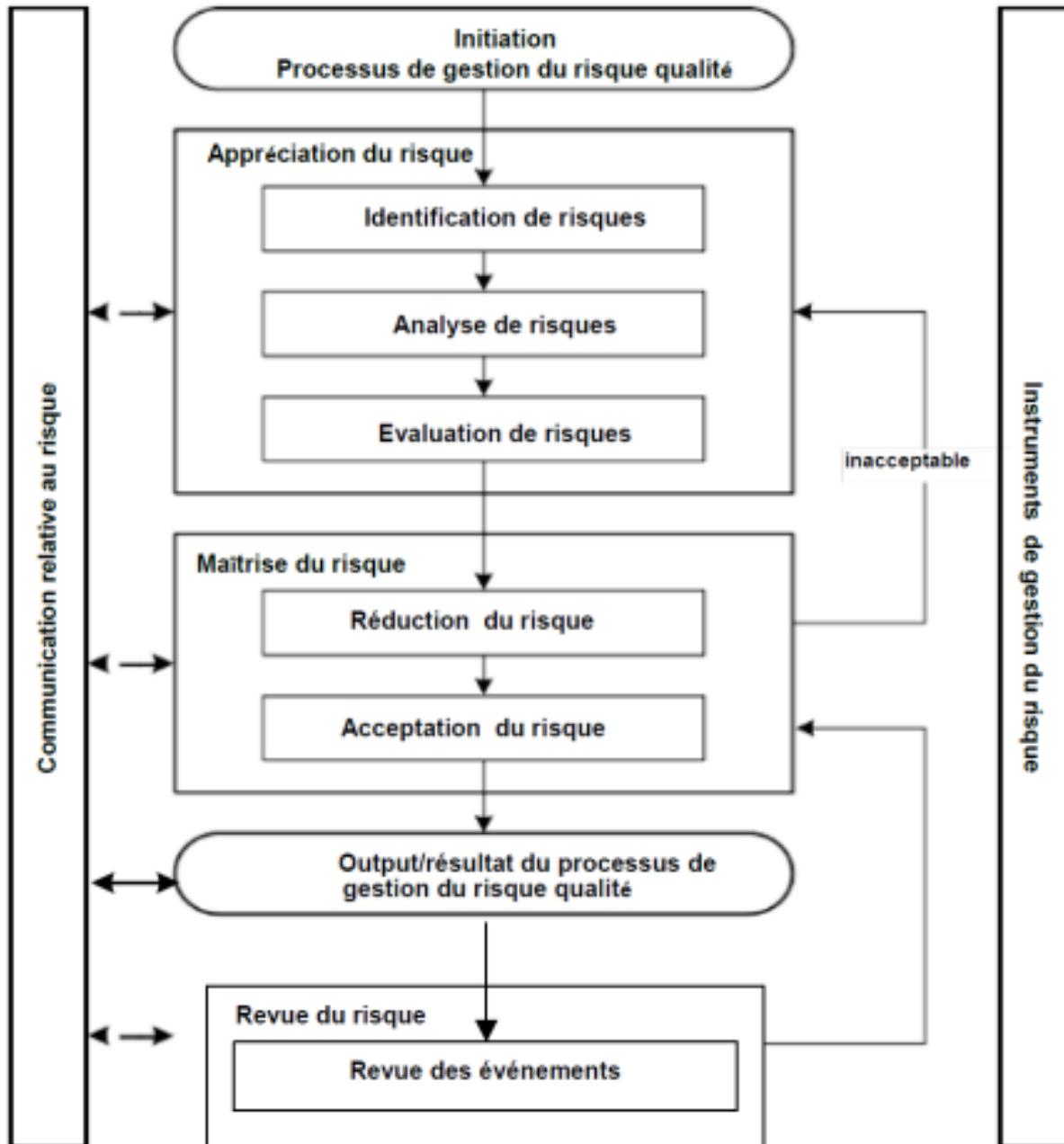


Figure 7 – Schéma de l'analyse de risque selon l'ICH Q9 (50)

1.3.2.1 L'initiation

Cette étape permet de définir le champ d'action du projet, ainsi que d'apporter une définition des sujets étudiés, comme ici les TUP. D'un point de vue plus pratique, cette étape permet de définir les ressources allouées à un projet ainsi que des dates d'échéances.

1.3.2.2 L'appréciation du risque

Divisée en trois sous-étapes, l'appréciation du risque permet d'identifier les dangers et les risques associés, ainsi que de procéder à l'analyse et l'évaluation de ces risques. Pour se faire, il est essentiel de lister l'ensemble des dangers concernés par le champ d'action de l'étude, ici la génération de particules. Pour procéder à cette étude, plusieurs méthodologies peuvent être utilisées. Nous pouvons notamment citer le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé méthode des 5M, qui permet d'associer des causes et des effets selon cinq sources d'origines (51).

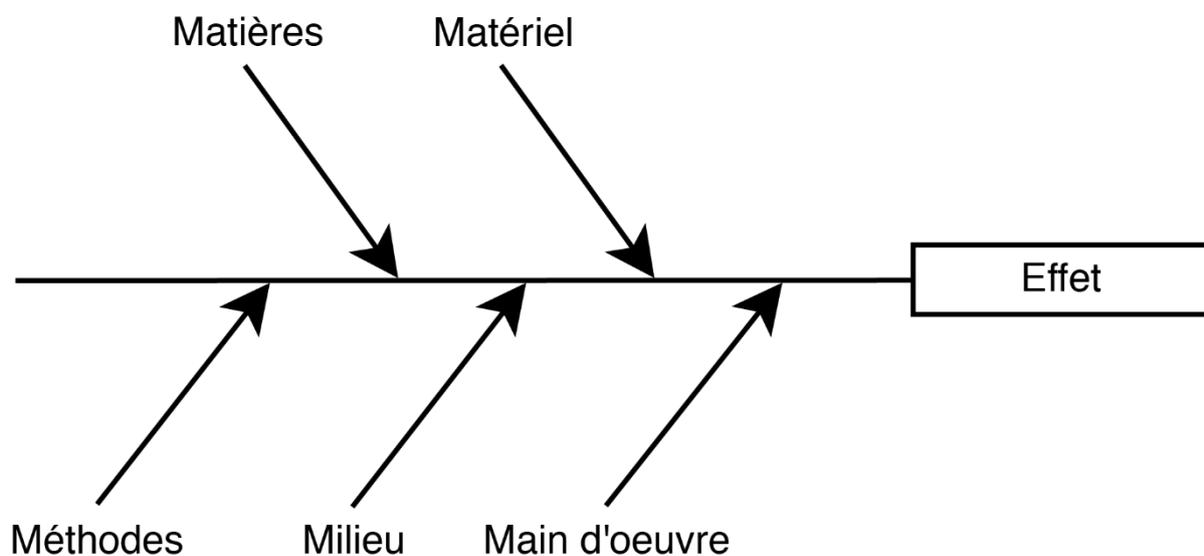


Figure 8 – Représentation schématique du diagramme d'Ishikawa (51)

Comme présenté par la figure 8, le principe du diagramme d'Ishikawa est d'identifier toutes les causes pouvant mener à un effet donné, ici la génération de particules. Afin d'être exhaustif ce diagramme identifie 5 sources.

Dans le cadre d'une étude TUP, qui se centre sur un processus de fabrication, les éléments suivants identifiés plus tôt (cf 1.2.3) peuvent être associés aux cinq sources du diagramme :

- Les **matières** : Présence de particules dans les matières premières ou intrants dans le processus (air, eau).
- Le **matériel** : Génération de particules par les équipements (équipement métalliques, joints).
- Les **méthodes** : Génération lors de méthode spécifique au processus : atomisation, compression.
- Le **milieu** : Génération de particules dans l'atelier de fabrication des produits.
- La **main-d'œuvre** : Apport de particules par l'intervention humaine.

Suite à cette étape d'identification des risques, il est indispensable d'appliquer une cotation du risque, qui prend en compte la probabilité de d'occurrence d'un événement ainsi que sa gravité. La détectabilité de cet événement peut également être pris en compte puisqu'elle peut influencer sur la gravité d'un événement.

Suite à l'identification des risques, ainsi que leur analyse, l'évaluation du risque devient possible. Cette évaluation peut se traduire par une évaluation quantitative, par l'utilisation de scores sur une échelle normée et définie ou une évaluation qualitative, traduite elle, par la description de l'étendue du risque.

1.3.2.3 Maitrise du risque

Après cette étape d'identification et d'évaluation, il convient de réduire une partie du risque déterminé préalablement grâce aux mesures de prévention en place sur la chaîne de production. En effet, il est impératif que l'ensemble des risques déterminés, après correction, atteigne un niveau acceptable.

Certains éléments vont permettre de supprimer totalement un risque, par exemple pour un intrant tel que l'air, des solutions de filtration très efficace existent. En effet, les filtres sont régis par plusieurs normes. Si l'on prend la norme « High Efficiency Particulate Air » (HEPA), soit haute efficacité pour les particules de l'air en français. Ce type de filtre a la capacité de retenir au moins 99,97% des particules de plus de 3 µm (52).

Lorsque nous reprenons la définition d'une particule visible, nous observons que celle-ci est de 50 micromètres minimum. Pour cet exemple au niveau de l'air, le risque de TUP peut être considéré comme complètement maîtrisé. Il existe néanmoins une condition à l'annihilation de ce risque : l'intégrité et le bon fonctionnement des filtres qui de fait devront être pilotés.

Au contraire, il n'est parfois pas possible de réduire totalement le risque. Si nous reprenons la liste des particules identifiées comme TUP, et nous nous intéressons par exemple aux particules brûlées, il paraît complexe de supprimer totalement ces particules. En effet, malgré la disposition de barrières physiques tel que des tamis dans le processus de fabrication, les particules brûlées pouvant être de même taille que le produit, il n'est pas possible de les retenir. Dans ces conditions, il n'est pas possible d'assurer une absence de particules brûlées, même si des plans de contrôles sont mis en place, tel qu'un suivi de la température des équipements chauds ou la réalisation de contrôle de propreté du produit.

Nous pouvons donc voir que l'approche par l'analyse de risque permet donc de déceler les éventuels étapes critiques sur la génération de TUP. Cette identification permet, au-delà de l'aspect du caractère inévitable de l'apparition des particules, de démontrer par les mesures en œuvre que les particules n'ont pas d'impact sur la santé des patients. En effet, les mesures de réduction du risque et leurs plans d'actions associés doivent permettre de prouver que la particule est sans danger.

En reprenant la liste des TUP généralement identifiable, plusieurs mesures peuvent être mise en place. Nous pouvons par exemple citer :

- La mise en place de tamis de sécurité préalablement à l'étape finale de conditionnement. Ces tamis doivent empêcher les particules dures de plus de deux millimètres d'atteindre le produit fini pour être considérées comme sans danger pour l'ensemble de la population (cf. partie 1.2.2.3).



Figure 9 - Exemple d'un tamis de filtration (53)

-Pour lutter contre les particules métalliques, plusieurs installations peuvent être implantées. Au-delà d'un tamis physique, il est possible de disposer de barreaux magnétiques, pouvant capter les particules, ou bien faire passer le produit fini au travers d'un détecteur de particules métalliques pouvant atteindre un seuil de détection de deux millimètres.



Figure 10 - Exemple d'un détecteur de métaux « en ligne » (54)

-Pour l'utilisation des huiles et lubrifiants en contact direct avec le produit, il existe la notion de produit à contact alimentaire fortuit, classifié « H1 ». Pour être accepté, les produits doivent être composés d'ingrédients listés par la FDA (55). Ils font ensuite l'objet d'une demande d'accréditation « H1 » auprès de la National Sanitation Foundation (NSF), qui base son schéma décisionnel sur l'ISO 21469 (56).

-En ce qui concerne l'usure des joints, il existe également une notion de contact alimentaire fortuit. Cette notion est définie à la fois par la FDA au travers de l'agrément CFR 177.1550 (57) ainsi que par l'Union Européenne avec le règlement CE No. 1935/2004 (58). Ces deux textes de loi définissent les matériaux pouvant composer les joints en contact avec un produit alimentaire, qui en cas de perte fortuite, pourrait ne pas poser de danger chez le consommateur.

-Toujours dans la même optique, il existe un référentiel légal pour la composition des éléments de conditionnement primaire (qui est en contact

direct avec le produit). Il s'agit à nouveau du règlement CE No. 1935/2004 en Europe, et sont évoqués par plusieurs textes par la FDA (59).

1.3.2.4 La revue du risque

Après une discussion avec les différentes parties concernées par l'étude des risques, le document définitif établi peut intégrer l'ensemble du dossier qualité relatif aux produits. Ces documents doivent faire l'objet de suivi et de revue planifiée et régulière ainsi qu'en cas de changement. Si des changements sont établis sur le processus, une nouvelle étude de risque doit être réalisée et peut nécessiter de nouvelles mesures de réduction des risques.

1.3.3 L'utilisation de l'existant pour établir un TUPP

Au travers l'étude de cette méthodologie et de ces exemples, nous pouvons faire le lien avec les notions évoquées par l'ISO 22000 et les études HACCP. En effet, nous retrouvons ici la notion d'étapes critiques (CCP) pour la génération de particules ainsi que de PRPo, qui se traduisent par la nécessité d'un protocole de surveillance opérationnel.

Au vu de la similarité de principe d'étude, il ne peut être que recommandé d'utiliser les études déjà menées et établies dans le cadre de la sécurité alimentaire comme base de projet. Même si la finalité n'est pas la même, les études HACCP peuvent constituer cette base de réflexion, qui permet notamment l'identification des étapes critiques génératrices de particules, ainsi que les plans en mesures pour maîtriser ce risque. Cette analyse apporte également la notion d'absence de danger pour le consommateur.

Les études HACCP ne sont pas les seules sources d'inspirations pour la mise en place d'une étude TUPP. En effet, l'ensemble des données du domaine de la qualité peuvent être employées, tel que :

- La revue des CAPA existantes au niveau d'un produit. Un précédent problème peut avoir décelé une source de génération de particules, qui a pu faire par la suite l'objet d'action renforçant la maîtrise du risque.
- Lors d'incidents qualité, des investigations sont menées. Ces investigations visent à déterminer l'origine du problème, ainsi que ses conséquences. C'est notamment suite à ces investigations que des CAPA sont mises en place. Les investigations qui ne mènent pas à des CAPA peuvent également être employées car peuvent déceler des particules inévitables.
- Comme évoqué plus tôt par notre étude du cadre légal, des contrôles sont en place à plusieurs niveaux du processus de fabrication du produit, ainsi que sur le produit fini. L'ensemble de ces contrôles peut orienter l'édition du TUPP en permettant d'établir une possible récurrence de la détection de certaines particules.
- Les réclamations clients d'un produit sont généralement traitées de manière précises, et conduisent à d'importantes investigations. Ces recherches peuvent aider à caractériser certaines particules dans le TUPP.

Ce principe d'étude de l'existant est notamment promu par l'entreprise Merck. En effet, l'entreprise a présenté en 2020 dans un article sa méthodologie de réalisation de TUPP (60). Comme le montre la figure 11, la démarche suivie est semblable au schéma de réflexion proposé par l'ICH Q9. Au-delà du processus de réflexion, l'origine des données pouvant être utilisée pour construire le TUPP sont détaillées.

L'entreprise propose également un webinar, qui est un module de présentation vidéo, qui reprend la définition d'un TUP, ainsi que la méthodologie présentée dans leur article (61).

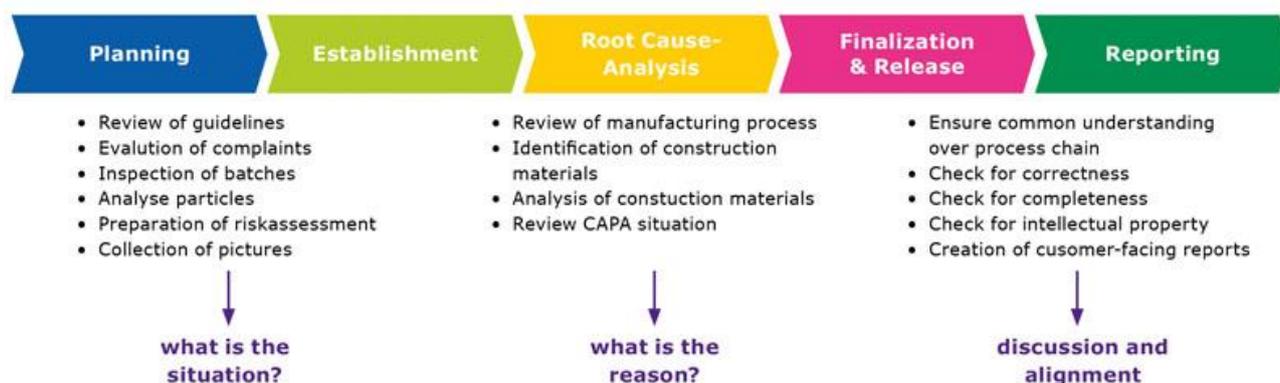


Figure 11 – Méthodologie de construction des TUPP par l'industriel Merck (61)

1.3.4 Intérêt de l'édition d'un TUPP

Comme nous l'avons détaillé, les TUPP sont des documents représentant une analyse de risque. En ce sens, un TUPP présente des intérêts importants et intéressants, plus que s'il n'était qu'une description des TUP pouvant être retrouvés dans un produit.

Nous pouvons notamment citer comme intérêts :

-L'établissement de ce document nécessitant une revue entière du processus sous un œil différent des documents existant tel que l'HACCP, il peut amener à déceler des points qui pourraient être améliorés ou modifiés dans le processus. Même si ces changements peuvent être minimes, ils participent à l'amélioration globale de la qualité du produit, conduisant à une amélioration de la satisfaction client.

-Ce sujet étant récent, peu développé, et ne faisant l'objet d'aucune obligation légale, il peut servir d'argument commercial innovant auprès de clients. Il permet également de montrer une veille de pointe sur les recommandations publiées par des groupes de renom international (ici l'IPEC).

-L'étude TUPP, qui est détaillée et relate l'ensemble de l'analyse de risque, peut être ajoutée à l'ensemble des documents qualifiés relatif au produit comme les études HACCP. Ce document peut servir en cas d'audit par le client, qui permet de plus de détailler la méthodologie, mais également en cas de communication avec les autorités régulatrices telles que l'ANSM. Il peut être intéressant de créer un second document, plus succinct pouvant servir en tant que communication auprès des clients

1.3.5 Exemple de mise en application de TUPP

1.3.5.1 Etude d'un TUPP

L'entreprise BioSpectra, basée aux Etats-Unis, a dévoilé le TUPP réalisé sur l'un de ses produits, la Guanidine Hydrochloride, qui est un bio-excipient. Nous allons pouvoir détailler ce document, et comparer son développement par rapport aux recommandations du guide IPEC, recommandations qui sont suivies dans ce document TUPP (62).

La première partie de ce document est composée du but de l'étude, ainsi que son champ d'action, c'est-à-dire les sites de production ainsi que le(s) produit(s) concerné(s). La définition des différents termes techniques tels que TUP ou TUPP est également donnée. La liste des TUP reprend les exemples généraux du guide IPEC.

Suite à cette partie généraliste, un schéma simplifié du processus de fabrication est disposé avant l'analyse de risques, qui se présente sous forme d'un tableau, comme illustré par la figure 12 :

Identity	Characterization	Origin	How Removed	How Prevented	Picture	Typical Sizes	Typical Levels
316 Stainless Steel	Metallic Shaving	Portable Sprayer Tank, Tray Sifter, Zeta Filter Housing and piping, Cartridge Filter Lid, Centrifugal Pump Impeller / Pump Head / Back Plate	Inspection of the product (Post-Filtration)	Pre-Process Inspection, Preventative Maintenance and Centrifugal Pump Pre and Post Filtration		≤0.5mm	Not Expected – Low Level
Carbon	Black or Gray Fragments	Centrifugal Pump Shaft Seal	Inspection of the product	Pre-Process Inspection, Preventative Maintenance		≤0.5mm	Not Expected – Low Level
Cellulose	Brown like cardboard	Zeta filter media/ Poly Liner Packaging	Inspection of the product	Filter inspection, caps for liner rolls		≤2mm	Not Expected – Low Level
Silicon Carbide	Ceramic Fragment	Centrifugal Pump Shaft Seal	Inspection of the product	Pre-Process Inspection, Preventative Maintenance and Centrifugal Pump Pre and Post Filtration		≤0.5mm	Not Expected – Low Level
CLPE	Semi-translucent Plastic	Cold Tank - Tank	2 Step Purification, Inspection of the product	Pre-Process Inspection, Preventative Maintenance	Not Applicable	≤2mm	Not Expected – Low Level

Figure 12 – Tableau d'analyse de risque TUPP par BioSpectra (62)

Ce tableau liste l'ensemble des particules pouvant être retrouvées dans le produit. On retrouve ici la logique de l'identification, notamment en décrivant l'origine des particules ainsi que leur description physique. Les images présentées ne reflètent cependant pas toujours les particules telles que pouvant être trouvées et correspondent parfois à l'équipement dans son intégralité. Enfin, on retrouve les tailles attendues pour les particules.

L'aspect maîtrise du risque est abordé par la description des méthodes de préventions et de retraits des dites particules. Bien que ces moyens ne soient pas toujours extrêmement détaillés, tels que la taille des filtres, l'annonce de limite de taille de particules donne implicitement de plus larges informations.

Nous pouvons tout de même remarquer qu'aucune notion relative au caractère inévitable des particules n'apparaît, ainsi que pour l'aspect sans danger. De plus, aucune information concernant des identifications analytiques tels que des spectres infra-rouges n'apparaissent. Cela peut être lié au fait que le processus de fabrication est une propriété industrielle brevetée qui ne peut pas être explicité. L'ensemble de ces données manquantes, pour un lecteur lambda, peuvent potentiellement se retrouver dans un document interne, comme nous avons pu l'évoquer préalablement.

1.3.5.2 Application commercial

Sans dévoiler de TUPP de manière publique, l'entreprise Dupont, fabricant d'excipients pharmaceutiques, commercialise un produit, l'Avicel® LS, certifié « *low TUP* », c'est-à-dire avec un très faible taux de TUP. En comparant son produit avec des équivalences sur le marché, l'entreprise affirme que la probabilité d'apparition de TUP sur ses produits a été réduite de 73% par rapport aux concurrents (63).

Cette réduction est possible grâce à la mise en œuvre d'une approche particulière dans le processus de fabrication du produit, en intégrant des étapes clés de contrôle tout au long du processus, de la matière première au produit fini.

De plus, grâce à l'usage de l'intelligence artificielle, l'entreprise a développé l'application « TUPs Calculator™ », qui permet de calculer la probabilité d'apparition de TUP à la surface d'un comprimé en impliquant plusieurs données telles que le poids du comprimé ou sa superficie (64).

Toutefois, l'aspect de l'innocuité vis-à-vis du patient n'est pas abordé au cours de cette communication, ni même l'aspect inévitable.

How to minimize TUPs

World class approach to integrate product manufacturing, testing and support

- Specifications for pulps on allowed dirt and resin levels

- Monitoring of TUPs level via in-process and finished product sample testing

- Product which meets internal limits for TUPs is released for shipping

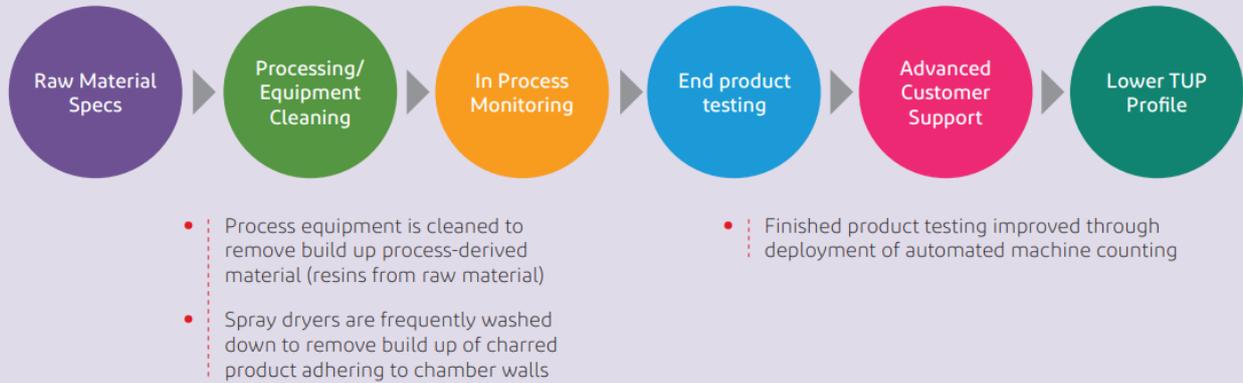


Figure 13 - Publicité pour le produit Avicel® LS « low TUP » (63)

Case Comparison: Common Competitive MCC vs. Avicel® LS

Tablet: 500 MG w/ 20% MCC Inclusion

Example Competitor: Standard Grades

TUPs Calculator™

Specks/20g: 26

Mass Tablet (mg): 500

Tablet MCC (%): 20

Radius of Tablet (mm): 3

Height of Tablet (mm): 2

Radius of Specs (µm): 75



Probability of Seeing a Speck
2.91%

Face Area	: 28.3mm ²
Face Particles	: 1451 spheres
Side Area	: 37.7mm ²
Side Particles	: 1676 spheres
Probability Spec in Pill	: 13%
Probability on Surface	: 22.36%

Avicel® LS Grades

TUPs Calculator™

Specks/20g: 7

Mass Tablet (mg): 500

Tablet MCC (%): 20

Radius of Tablet (mm): 3

Height of Tablet (mm): 2

Radius of Specs (µm): 75



Probability of Seeing a Speck
0.78%

Face Area	: 28.3mm ²
Face Particles	: 1451 spheres
Side Area	: 37.7mm ²
Side Particles	: 1676 spheres
Probability Spec in Pill	: 3.5%
Probability on Surface	: 22.36%

Switching to Avicel® LS would likely result in a 73% reduction in the probability of a TUP showing up on surface of tablet, generating huge savings from the reduction of failed product and batches.

Figure 14 - Publicité pour l'outil TUPs Calculator™ (63)

Au-delà de la promotion de produits avec un profil TUP, les entreprises gravitant autour du monde de la fabrication d'excipients s'emparent également de ce sujet. L'entreprise Foamtec international, spécialisée dans les processus de nettoyage industriel

propose une technologie dédiée aux entreprises pharmaceutiques souhaitant maîtriser le niveau de TUP dans leur produit. (65)

Leur gamme se compose de deux produits :

- **PolyCHECK®** : Il s'agit de lingettes noires, composées de fibres hautement électrostatiques. Ces lingettes permettent lors du nettoyage des équipements de captées plus facilement les particules. Leur fond noir permet également de distinguer plus facilement les particules de couleur claire (notamment blanche). Cela permet également d'être utiliser en tant que fond pour la détection de particules avec une technologie ultraviolet
- **MiraWIPE®** : Ces lingettes en microfibre sont conçues de manière à résister à l'abrasion qu'exerce les surfaces nettoyées. De ce fait, le risque de contamination par des fibres de lingettes sont plus rares.

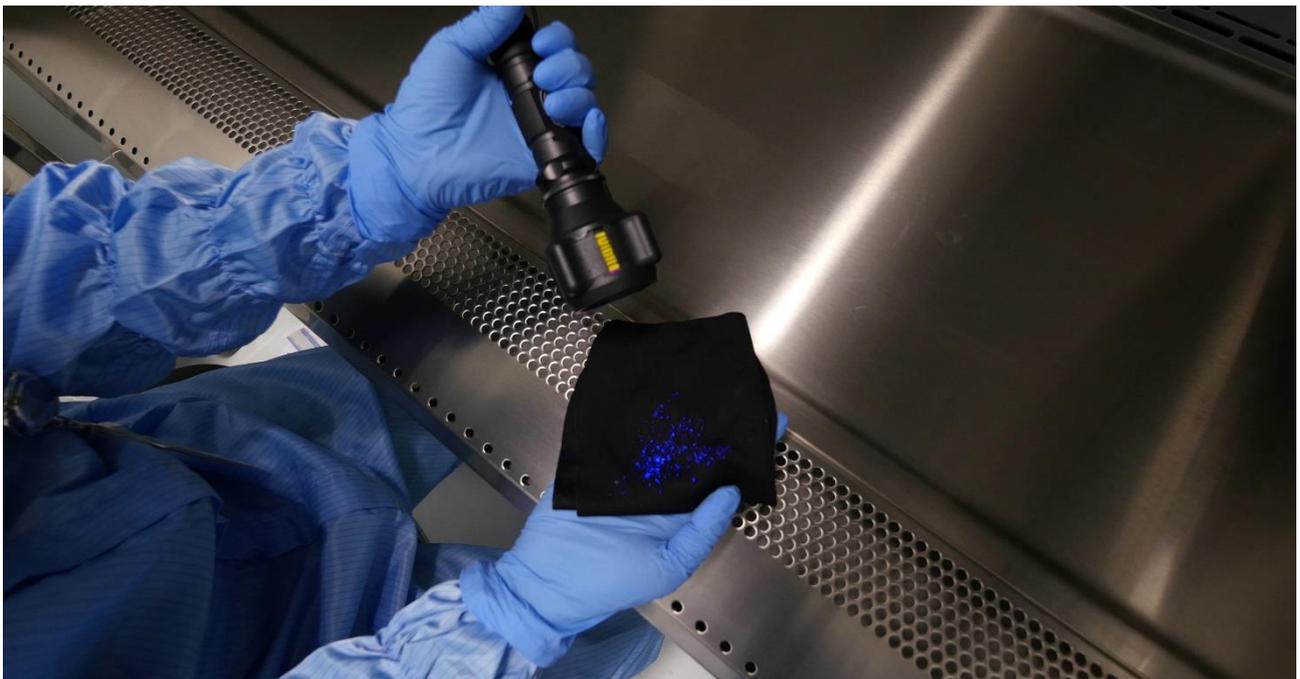


Figure 15 - Démonstration de la technologie PolyCHECK® (65)

Finalement, et pour preuve de l'engouement autour de la thématique des TUP dans le milieu de l'industrie pharmaceutique, Nishka Research, entreprise de conseil dans le milieu de la science, a développé un service de prestation pour l'étude des TUP. L'entreprise propose en effet une formule d'étude et d'édition de TUPP « prêt à l'emploi » pour les industriels. (66)

1.4 Conclusion

Comme nous avons pu l'étudier, les références légales encadrant la qualité, opposables ou non, sont très nombreuses. Malgré cette montagne d'information et d'obligation, plusieurs sujets ont des contours plutôt flous, c'est notamment le cas de la présence des particules dans les produits. Si les autorités légales ont conscience qu'un produit ne peut pas être exempt de toute contamination par des particules visibles, elles souhaitent avant tout protéger les consommateurs.

C'est dans cette optique que l'IPEC a défini les TUP, des particules visibles, inévitables qui sont sans danger pour le patient. Ces particules ne sont néanmoins pas à confondre avec des incidents qualités ou des contaminations liées aux non-respects des BPF. L'enjeu autour de ces particules est de préalablement les identifier, les caractériser et de s'assurer de leur inévitabilité et innocuité.

Cet enjeu peut être atteint grâce à la réalisation d'un TUPP, qui est une analyse de risque organisée. Cette analyse de risque suit un schéma qui permet d'identifier les particules grâce à la revue du processus de fabrication complet du produit, ainsi qu'à l'analyse de la maîtrise du risque, prouvant que ces particules sont difficilement évitables et ne présente pas de danger.

Comme nous avons pu le préciser à plusieurs reprises, le guide publié par l'IPEC a pour champ d'action le domaine des excipients. Nous pourrions donc penser que l'étude des TUP se limite à ce domaine. Or, inspiré du guide IPEC, l'Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC) a dévoilé son propre guide, nommé « *Guidance on Handling of Insoluble Matter and Foreign Particles in APIs* » (67), qui reprend le principe de l'étude des TUP appliqué aux substances actives.

Cette extension d'application nous montre que ce sujet concerne l'intégralité du secteur pharmaceutique. Néanmoins, ces principes restent pour le moment peu exploités. L'absence de réglementation autour de la réalisation d'étude TUPP n'encourage pas leur réalisation. De plus, le sujet somme toute récent peut être considéré comme étant toujours en développement. En effet, aucun guide ne propose de documentation sur l'étude des TUP dans les produits injectables par exemple.

Enfin, un acteur majeur de la chaîne des produits de santé n'est jamais mentionné : le patient. Bien que ces études soient réalisées pour montrer que la présence de particules peut ne présenter aucun risque pour ce dernier, il n'est jamais fait mention de l'attitude à

adopter auprès du patient. En effet, faut-il éduquer le patient à la possibilité de la présence de particules dans les produits pharmaceutiques ? Cela passerait-il par l'édition d'un document légal, ou d'un chapitre intégré à la notice des produits ?

La mise en œuvre pratique de ces idées paraît complexe, il n'est en effet pas imaginable de laisser un patient consommer un comprimé avec une particule dessus sans s'être assuré par des analyses que la particule est un TUP, et est donc sans danger. De plus, la méfiance d'une partie de la population vis-à-vis des industries pharmaceutiques et les décennies passées à promouvoir la nécessité d'avoir des comprimés uniformes, sans aspérités ou particules auprès du grand public pourraient faire que, malgré la garantie d'une sécurité, le comprimé ne serait pas pris par le patient.

1.5 Bibliographie

1. ANSM [Internet]. [cité 31 déc 2024]. Information de sécurité - Cyclo 3 Fort Gélule - Laboratoire Pie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/cyclo-3-fort-gelule-laboratoire-pierre-fabre-medicament>
2. Atypical Visible Particles [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/atypical-visible-particles>
3. tuppguide2015-1539615522.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/tuppguide2015-1539615522.pdf>
4. Wayback Machine [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://web.archive.org/web/20171105111900/https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/CDERFOIAElectronicReadingRoom/UCM574767.pdf>
5. Affairs O of R. FDA Form 483 Frequently Asked Questions. FDA [Internet]. 11 févr 2022 [cité 2 janv 2025]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions>
6. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 2 janv 2025]. Autorisation de mise sur le marché (AMM). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>
7. Feroyard A. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe.
8. TEXTE consolidé: 32008R1234 — FR — 13.05.2021 [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1234/2021-05-13/eng>
9. Processus et rapports d'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/\(offset\)/1](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/1)

10. ANSM [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Nos missions - Inspecter les produits et les pratiques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>
11. Processus de sanctions financières - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-de-sanctions-financieres/Processus-de-sanctions-financieres/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Processus-de-sanctions-financieres/Processus-de-sanctions-financieres/(offset)/0)
12. ANSM [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Actualité - L'ANSM engagée dans une coordination internationale pour l'inspection des fabricants de substances actives. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-engagee-dans-une-coordination-internationale-pour-linspection-des-fabricants-de-substances-actives>
13. Nouvelle L. Inspections : accord entre l'EMA et la FDA. 12 mars 2017 [cité 2 janv 2025]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/inspections-accord-entre-l-ema-et-la-fda.N1471057>
14. ANSM [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Signaler un défaut qualité sur un médicament. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament>
15. Signaler les effets indésirables d'un médicament - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/article/signaler-les-effets-indesirables-d-un-medicament>
16. Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit (Formulaire 10011*07) [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R14404>
17. Article R5124-55 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018087977/2012-04-30
18. 20210721-enquete-signalement-dqrs-2.docx.
19. Guide d'aide a la declaration des signalements de defauts de qualite sur un medicament. 2019;4.

20. WHO_VSQ_97.01_fre.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;sequence=1
21. Bonnes pratiques de fabrication de l’OMS pour les substances actives pharmaceutiques [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-l-oms-des-produits-pharmaceutiques-grands-principes>
22. EudraLex - Volume 4 [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
23. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE) [Internet]. OJ L oct 8, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
24. EUPATI Toolbox [Internet]. 2015 [cité 2 janv 2025]. Pharmacopée européenne : normes de qualité des médicaments. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/pharmacopoee-europeenne-normes-de-qualite-des-medicaments/?lang=fr>
25. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 2 janv 2025]. La Pharmacopée Européenne met à jour le contrôle de la contamination particulaire dans les préparations pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/w/european-pharmacopoeia-updates-testing-for-particulate-contamination-in-pharmaceutical-preparations>
26. ISO [Internet]. [cité 2 janv 2025]. ISO - À propos de l’ISO. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
27. PUB100007_fr.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/files/live/sites/isoorg/files/store/fr/PUB100007_fr.pdf
28. ISO - ISO 9001:2015 - Systèmes de management de la qualité — Exigences [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html>
29. Histoire HACCP - EEat application HACCP [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://eeat-haccp.io/guide-haccp/haccp/histoire-haccp/>

30. Utilisateur S. Keyfood HACCP. [cité 2 janv 2025]. L'étude HACCP. Disponible sur: <https://www.keyfood-haccp.com/accueil/agrement/en-quoi-consiste-l-etude-haccp-pms>
31. <http://www.it4business.ma> MNIM]. LES PROGRAMMES PRÉREQUIS « PRP » ET LES PROGRAMMES PRÉREQUIS OPÉRATIONNELS « PRPo » [Internet]. Cabinet NPM| CONSEIL| ETUDE| FORMATION. 2019 [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://cabinetnpm.com/les-programmes-prerequis-prp-et-les-programmes-prerequis-operationnels-prpo/>
32. Home [Internet]. IPEC Federation. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://ipec-federation.org/>
33. Formation and History of PQG - The Pharmaceutical Quality Group [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.pqg.org/a/the-pqg/formation-and-history-of-pqg/>
34. 20190924-ipec-pqg-gmp-guide-final-fr-format-final-1572536002.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20190924-ipec-pqg-gmp-guide-final-fr-format-final-1572536002.pdf>
35. 342995bb49462bb222543814cb2a97e9.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/342995bb49462bb222543814cb2a97e9.pdf
36. Attestation_ANSM_2017.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://www.stearinerie-dubois.com/wp-content/uploads/2018/01/Attestation_ANSM_2017.pdf
37. Home - Excipact [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.excipact.org/>
38. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
39. Ich guidelines seminar | PPT [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/slideshow/ich-guidelines-seminar/18714764#23>
40. EF13May1HallA3AnnVanMeter(Dow).pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: [https://ipecamericas.org/sites/default/files/EF13May1HallA3AnnVanMeter\(Dow\).pdf](https://ipecamericas.org/sites/default/files/EF13May1HallA3AnnVanMeter(Dow).pdf)

41. L_2013315FR.01008201.xml [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013D0674&from=LT>
42. Glossary [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ipeceurope.org/glossary/t.html>
43. Visible Particles in Injectable Drug Products and Their Medical Risk Assessment [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/visible-particles-injectable-drug-products-medical-risk-sri-bolla>
44. Managing the unavoidable: A practical approach to handling TUPs [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://manufacturingchemist.com/managing-the-unavoidable-a-practical-approach-to-handling-tups-161267>
45. download.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/80342/download>
46. 2005-09_SciCom_Term_Fr.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://www.favv-afsca.be/comitescientifique/publications/brochures/_documents/2005-09_SciCom_Term_Fr.pdf
47. saman. GoAudits. 2023 [cité 2 janv 2025]. HACCP Audits: The Efficient Way to HACCP Compliance. Disponible sur: <https://goaudits.com/blog/haccp-audits/>
48. 079-007f.gif (612x347) [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.ilocis.org/fr/documents/images/079-007f.gif>
49. Managing the unavoidable: A practical approach to handling TUPs [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://manufacturingchemist.com/managing-the-unavoidable-a-practical-approach-to-handling-tups-161267>
50. part_iii-ich_q9_fr_def.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
51. Diagramme d'Ishikawa : ce qu'il faut savoir | 7-Shapes [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.7-shapes.com/diagramme-ishikawa-ce-qu-il-faut-savoir/>
52. Classification des filtres à air - Stop aux particules [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://stopauxparticules.fr/classification-filtres-a-air/>

53. RETSCH test sieve - Tamis de test by Retsch GmbH | DirectIndustry [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.directindustry.fr/prod/retsch-gmbh/product-19308-48684.html>
54. Techni-Contact.com. Détecteur de Métaux Industriel : Devis sur Techni-Contact - Détecteur de métaux industriel [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.techni-contact.com/produits/318736-47922336-detecteur-de-metaux-industriel-pour-l-agro-alimentaire.html>
55. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=178.3570>
56. JELT [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Qu'est-ce que la certification ISO 21469. Disponible sur: <https://www.itwpc.com/news/qu-est-ce-que-la-certification-iso-21469>
57. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=177.1550>
58. PDF.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R1935-20090807&qid=1405606597021&from=FR>
59. Nutrition C for FS and A. FDA. FDA; 2022 [cité 2 janv 2025]. Packaging & Food Contact Substances (FCS). Disponible sur: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/packaging-food-contact-substances-fcs>
60. Managing the unavoidable: A practical approach to handling TUPs [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: https://manufacturingchemist.com/news/article_page/Managing_the_unavoidable_A_practical_approach_to_handling_TUPs/161267
61. Technically Unavoidable Particle Profiles (TUPP) - An Implementation Approach (4PM Session) [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://event.on24.com/eventRegistration/EventLobbyServlet?target=reg20.jsp&partnerref=website&eventid=1914983&sessionid=1&key=7CC7AFD4CC788685A3BB84AAAF98C2CC>
62. Ledergerber A. TUPP Guanidine Hydrochloride. 2021;(1):9.

63. Avicel(R) LS White Paper.pdf [Internet]. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: [https://www.pharma.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/nutrition-health/general/pharmaceuticals/documents/Avicel\(R\)%20LS%20White%20Paper.pdf](https://www.pharma.dupont.com/content/dam/dupont/amer/us/en/nutrition-health/general/pharmaceuticals/documents/Avicel(R)%20LS%20White%20Paper.pdf)
64. Nutrition & Biosciences. Avicel® LS - the renowned binder for tablets – now with a lower TUPs profile [Internet]. 2020 [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?reload=9&app=desktop&v=sl6UqRG-t9o&feature=youtu.be>
65. Foamtec. Redefining the Management of Technically Unavoidable Particles(TUPs) with Foamtec’s PolyCHECK® and MiraWIPE® for Pharmaceutical Manufacturing [Internet]. Foamtec WCC. 2023 [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.foamtecintlwcc.com/redefining-the-management-of-technically-unavoidable-particlestups-with-foamtecs-polycheck-and-mirawipe-for-pharmaceutical-manufacturing/>
66. Technically Unavoidable Particle Profiles -TUPPs - Nishka Research [Internet]. <https://nishkaresearch.com/>. [cité 2 janv 2025]. Disponible sur: <https://nishkaresearch.com/services/consulting/technically-unavoidable-particle-profiles-tupps/>
67. 20150626ForeignParticleGuideline_final.pdf [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/20150626ForeignParticleGuideline_final.pdf

1.6 Table des figures

Figure 1 – Représentation pyramidale du dossier d'enregistrement de l'AMM au format CTD (7)	17
Figure 2 - Synthèse des différentes lignes directrices des ICH (39)	29
Figure 3 - Exemple d'une particule visible (44)	32
Figure 4 - Les différents type de danger selon l'analyse HACCP (47)	35
Figure 5 - Schéma général d'un processus de fabrication de comprimés (48)	36
Figure 6 - Typologie possible de TUP dans un processus de fabrication général (49)	37
Figure 7 – Schéma de l'analyse de risque selon l'ICH Q9 (50).....	43
Figure 8 – Représentation schématique du diagramme d'Ishikawa (51)	44
Figure 9 - Exemple d'un tamis de filtration (53)	46
Figure 10 - Exemple d'un détecteur de métaux « en ligne » (54)	47
Figure 11 – Méthodologie de construction des TUPP par l'industriel Merck (61).....	50
Figure 12 – Tableau d'analyse de risque TUPP par BioSpectra (62)	52
Figure 13 - Publicité pour le produit Avicel® LS « low TUP » (63).....	54
Figure 14 - Publicité pour l'outil TUPs Calculator™ (63).....	54
Figure 15 - Démonstration de la technologie PolyCHECK® (65).....	55

1.7 Glossaire

Abréviations françaises :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

IPA : Ingrédient Pharmaceutique Actif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

PRP : Programme prérequis

PRPo : Programme prérequis opérationnel

Abréviations anglaises :

CAPA : Corrective Actions and Preventive Actions (*actions correctives et action préventives*)

CCP : Critical Control Point (*point de contrôle critique*)

CTD : Common Technical Document (*document technique commun*)

EMA : European Medicines Agency (*agence européenne du médicament*)

FDA : Food and Drug Administration (*administration des denrées et des médicaments*)

FAO : Food and Agricultural Organization (*organisation pour l'alimentation et l'agriculture*)

HACCP : Hazard Analysis Critical Control Points (*système d'analyse des dangers et points critiques pour leur maîtrise*)

ICH : International Council for Harmonisation (*conseil international d'harmonisation*)

IPEC : International Pharmaceutical Excipient Council (*conseil international des excipients pharmaceutiques*)

ISO : International Standard Organization (*Organisation internationale de normalisation*)

NSF : National Sanitation Foundation (*Fondation Nationale pour l'Assainissement*)

PQG : Pharmaceutical Quality Group (*Groupe pour la qualité pharmaceutique*)

TUP : Technically Unavoidable Particles (*particules techniquement inévitable*)

TUPP : Technically Unavoidable Particles Profile (*profil de particules techniquement inévitable*)

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Vermeersch
Prénom : Pierre

Titre de la thèse : Intérêt de l'étude des TUP (Technically Unavoidable Particles) dans l'amélioration continue de l'assurance qualité.

Mots-clés : particules visibles ; inévitables ; absence de danger ; TUP

Résumé :

La contamination d'un produit par des **particules visibles** a toujours été un sujet sensible et prioritaire pour les industries du monde pharmaceutique. Au-delà des potentiels dangers présents pour le patient, c'est l'image de la société qui peut être ternie suite à ce type d'événement. Ce risque avait conduit à une règle absolue : l'absence de toutes particules visibles sur le produit est obligatoire.

Néanmoins, il a été constaté que certaines de ces particules sont **inévitables**. Cette inévitabilité est liée aux limites des moyens technologiques disponibles aujourd'hui. La FDA, ayant conscience de l'existence de ces particules inévitables, a déclaré que ces particules pouvaient être acceptées dans le produit si elles avaient été identifiées, caractérisées, et que l'**absence de danger** pour le patient était démontrée.

Afin d'établir un cadre pour l'analyse de ces particules, la fondation IPEC a créé un guide, permettant de définir ces particules, appelé sous l'acronyme anglais **TUP**. Ce guide est étudié et détaillé au travers de cette thèse.

Membres du jury :

Président : Juergen Siepmann, Professor of Pharmaceutical Technology, Université de Lille

Assesseur(s) : Florence Siepmann, Professor of Pharmaceutical Technology, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Anne-Sophie Lacour, head of quality pharma, Roquette