Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025 UFR3S-Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 30 octobre 2025

Par Mme. NOYELLE Florine

Le rôle de l'Assurance Qualité Opérationnelle dans la purification des médicaments dérivés du plasma

---

Membres du jury :

Président : Professeur SIEPMANN Juergen, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Assesseur(s) : Professeur SIEPMANN Florence, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur EL OUASSAIDI Youssef, Adjoint Responsable Assurance Qualité Opérationnelle au Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	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	ALIOUAT	Cécile-Marie	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 bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
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
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
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
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
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
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.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	87
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.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
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	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
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
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
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	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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

UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - https://pharmacie.univ-lille.fr

Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance aux différentes personnes ayant participé, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

À Monsieur Juergen Siepmann,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci également pour votre bienveillance durant toutes mes années d'étude ainsi que votre pédagogie.

À Madame Florence Siepmann,

Merci d'avoir dirigé ce travail de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité et vos précieux conseils, non seulement durant l'élaboration de la thèse mais également pendant toutes mes années à la faculté. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accepté dans votre Master et d'avoir toujours su nous encourager.

À Monsieur Youssef El Ouassaidi,

Merci d'avoir été mon tuteur. C'est ta gentillesse, ton accompagnement et ton soutien qui m'ont permis de me développer et de prendre confiance en moi tout au long de l'alternance. Je suis heureuse que tu fasses partie de mon jury.

À Madame Marine Méron,

Merci pour ta relecture attentive ainsi que la confiance que tu m'accordes. Je te remercie particulièrement pour m'avoir encouragée à l'élaboration de cette thèse et pour m'avoir accompagnée dans mon évolution professionnelle.

À ma famille,

Pour son amour, sa patience et sa présence constante durant mes études.

À Enola,

Pour son soutien moral lors de l'écriture de cette thèse.

À l'ensemble de mes collègues du LFB,

Pour leur accueil et leur bonne humeur au quotidien malgré les quelques difficultés que l'on peut rencontrer.

Sommaire

Remerciements 14

Sommaire 15

Table des Figures 17

Listes des abréviations utilisées 18

1. INTRODUCTION 19

2. LA PURIFICATION ET LA SECURISATION BIOLOGIQUE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG 25

2.1 La Purification 25

2.1.1 Précipitation éthanolique 25

2.1.2 Le Traitement à l'Acide Caprylique 26

2.1.3 Centrifugation 27

2.1.4 La Chromatographie 27

2.1.5 La Filtration 28

2.2 La Sécurisation biologique 29

2.2.1 L'Inactivation virale 30

2.2.2 L'Élimination des virus et des ATNC 31

3. LES MISSIONS DE L'ASSURANCE QUALITE OPERATIONNELLE 33

3.1 Le traitement des déviations 33

3.1.1 Les outils d'investigation 34

3.1.2 Évaluation d'impact 39

3.1.3 Actions issues de déviation 40

3.1.4 Exemple d'un flux possible de traitement d'une déviation 41

3.2 La gestion des Change Control 46

3.2.1 Définition d'un Change Control 46

3.2.2 Exemple d'un flux 47
3.3 La Revue Qualité Produit 50
3.4 La gestion de la documentation 51
3.4.1 Vérification 52
3.4.2 Approbation 52
3.5 Revue des dossiers de lot 53
3.5.1 Le dossier de lot 53
3.5.2 Revue du dossier 54
3.5.3 Certification 54
3.6 Participation aux analyses de risque 55
3.7 La Présence terrain 58
3.7.1 En routine 59
3.7.2 Arrêt de Production et Arrêt Technique 61
4. CONCLUSION 65

Table des Figures

Figure 1: Composition du plasma 19
Figure 2: Molécule d'acide caprylique..... 26
Figure 3: Schéma de fonctionnement d’une centrifugeuse..... 27
Figure 4: Questions du QQOQCCP..... 35
Figure 5: Exemple d'un schéma de comparaison des situations sur un test de filtre non conforme..... 36
Figure 6: Exemple Diagramme Ishikawa dans le cadre d’une contamination environnementale 38
Figure 7: Exemple d'un "5 Pourquoi" dans le cadre d'un temps à l'état sale dépassé 39
Figure 8: Exemple d'une matrice de classification et de priorisation des déviations. 43
Figure 9: Diagramme du traitement d'une déviation environnement HCA 45
Figure 10:Matrice Criticité..... 58

Listes des abréviations utilisées

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence National de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AQ (OP) = Assurance Qualité (Opérationnelle)

AP = Arrêt de Production

AT = Arrêt Technique

ATNC = Agent Transmissible Non Conventionnel : Prions

BPF = Bonne Pratique de Fabrication

CAPA = Action Corrective et Action Préventive

CTA = Centrale de Traitement d'Air

CC = Change Control

DIT = Demande d'Intervention de Travaux

ERP = Enterprise Resource Planning = Planification des ressources d'entreprise

HCA = Hors Critère d'Acceptation

HK = Housekeeping

HLA = Hors Limite d'Alerte

IP = Instruction Particulière

ISO = International Standardisation Organisation

NEP = Nettoyage en Place

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

QQOQCCP = Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

SOP = Standard Operating Procedure

1. INTRODUCTION

Selon l'article 1 de la directive 2001/83/CE, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains sont des « *médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés.* ». Ce sang est récolté grâce à des dons du sang. L'OMS a ainsi estimé que 118,5 millions de dons de sang ont été effectués dans 171 pays entre 2014 et 2018. Parmi ceux-ci, 106,1 millions étaient des dons de sang total et 12,4 millions étaient des dons d'aphérèse (c'est-à-dire un prélèvement de certains composants particulier du sang, les composants non prélevés sont réinjectés au donneur). [1].

Le sang est composé d'éléments figurés (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes) et d'un liquide appelé « plasma ». Les médicaments dérivés du plasma humain sont fabriqués à partir de ce plasma, dit « pour fractionnement », qui a été séparé des éléments figurés du sang grâce à un anticoagulant, une filtration continue ou durant une aphérèse, par centrifugation du sang. La composition de ce plasma est complexe : il comprend notamment de l'eau, des électrolytes, des hormones et des protéines. Ces composants vont ensuite être séparés par diverse méthodes, physiques et chimiques : c'est ce que l'on appelle le « fractionnement ».

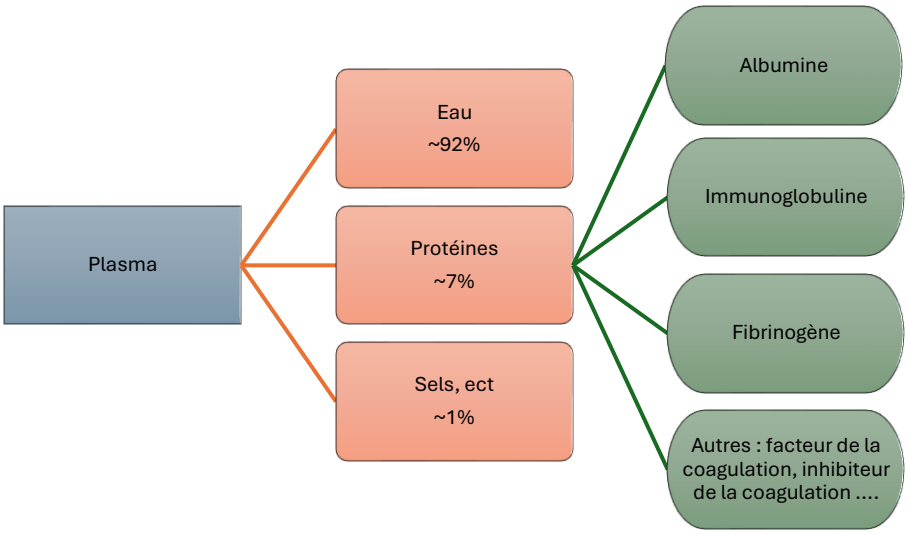


Figure 1: Composition du plasma

Dans le cadre des médicaments dérivés du plasma les éléments d'intérêt que l'on souhaite isoler sont les protéines. Chaque protéine a son propre intérêt :

- L'**albumine**, synthétisée par le foie, est la protéine majoritaire présente dans le plasma. Elle participe donc physiologiquement à la pression oncotique du sang, c'est-à-dire à la pression osmotique exercée par les protéines attirant l'eau dans le système circulatoire, permettant de stabiliser le volume du sang circulant. Elle assure également un rôle de transporteur d'hormones, d'enzymes, de médicaments et de toxines. Dans le cadre de traitements, elle peut être utilisée pour :
    - Une hyperbilirubinémie = Excès de la bilirubine (pigment jaune produit lors de la dégradation de l'hémoglobine) dans le plasma
    - Une hypoalbuminémie = Manque d'albumine dans le plasma
    - Une hypovolémie = Déficit en plasma sanguin [2]
- L'immunoglobuline humaine normale contient principalement des immunoglobulines G qui présentent un large spectre d'anticorps dirigés contre les agents infectieux. Ces **immunoglobulines polyvalentes** sont utilisées comme :
    - Immunosubstituts = Pour les déficits immunitaires primitifs c'est-à-dire génétiques ou secondaires liés à des infections sévères et/ou récurrentes
    - Immunomodulateurs : Pour réguler le système immunitaire (ex : *Maladie de Kawasaki, Purpura thrombopénique idiopathique*…)
- Il est également possible d'isoler des **immunoglobuline G spécifiques** contre certaines maladies :
    - Antitétanique : Contre la toxine *Clostridium tetani* pour le traitement curatif ou préventif du tétanos
    - Anti-hépatite B : Contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Hbs) pour le traitement préventif de l'hépatite B [3]
- Le **fibrinogène,** également appelé « Facteur de la coagulation I » est une protéine produite par le foie qui se transforme en fibrine sous l'action de la

thrombine et participe à la formation du réseau de fibrine tridimensionnel, stable, qui assure la coagulation du sang en cas d'hémorragie. Elle est utilisée en cas d'hémorragie des hypofibrinogénémies.[4]

- D'autres **facteurs de la coagulation** sont également présents dans le plasma en quantité moindre. Une déficience en facteur de coagulation est à l'origine de certaines maladies, comme l'hémophilie. L'injection du facteur de la coagulation déficient (Facteur von Willebrand, Facteur VII/IX/XI) est indiquée en cas d'hémorragie.
- A l'inverse, il existe des **inhibiteurs de la coagulation** (antithrombine/protéine C) qui permettent d'arrêter/ralentir le process de coagulation. Leur déficit entraîne donc la formation de caillots dans le système veineux ou artériel. Des injections en intraveineuse de l'inhibiteur de la coagulation manquant permettent de compenser ce déficit.

L'**alpha-1-antitrypsine** est l'inhibiteur physiologique de l'élastase ainsi que de la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine et les protéases bactériennes. Elle protège donc les tissus des enzymes produites par des cellules inflammatoires afin de contrôler la dégradation des tissus. Elle a un rôle fondamental dans le maintien des structures anatomiques normales du poumon. Tout comme les autres protéines présentes dans le plasma, un déficit génétique est possible. [5]

Afin de mettre sur le marché ces différents médicaments, une entreprise ne peut se contenter d'isoler ces protéines et de les mettre en forme pharmaceutique sans contrainte. En effet, une industrie pharmaceutique se doit de produire des médicaments de qualité. La qualité est définie comme « *l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites* » selon la norme ISO 8402.
Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication « *la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit* ». Le Système Qualité Pharmaceutique se doit d'englober toutes les activités destinées à assurer la qualité des produits pharmaceutiques depuis la fabrication des médicaments pour les études cliniques jusqu'à l'arrêt de commercialisation du produit.

Ainsi, dans le cadre spécifique de la fabrication commerciale, ce système qualité inclut, sans s'y limiter :

- L'**installation des utilités et des équipements**, et notamment leur validation qui permet de démontrer que les procédés et les méthodes donnent un résultat fiable et reproductible
- La **production** du médicament
- Le **contrôle qualité** qui permet de vérifier l'ensemble des caractéristiques des matières premières, des produits en cours de fabrication et des produits finis via des méthodes analytiques validés. Cependant, certains de ces tests étant destructifs, il est impossible de les réaliser sur l'ensemble des lots.
- L'**assurance qualité**, qui est le système proactif permettant de garantir la qualité. Selon l'International Standardisation Organisation (ISO) il s'agit de « *la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites* », elle a notamment pour objectif d'assurer la conformité aux différentes exigences réglementaire (Autorisation de Mise sur le Marché, Bonnes Pratiques de Fabrication…) et interne (Procédures…)
- La **libération** du lot qui est effectuée après une revue complète du dossier de lot (dossiers de fabrication, contrôle du laboratoire…) [6]

Tous les établissements pharmaceutiques sont ainsi tenu de respecter les BPF, le Code de la Santé Publique (CSP) et à leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Au vu de la nature spécifique des médicaments dérivés du sang, certaines lignes directrices/annexes spécifiques des BPF doivent être appliquées.

Ainsi, les médicaments dérivés du plasma sont destinés à être injectés aux patients, ils doivent donc suivre la **ligne directrice 1** concernant la fabrication des médicaments stériles qui impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

La fabrication des médicaments dérivés du plasma doit également répondre aux exigences de **l'annexe 14** « Fabrication des médicaments dérivés du sang ou du

plasma humains » notamment vis à vis de la gestion de la qualité qui doit couvrir toutes les étapes, depuis la sélection du donneur jusqu'à la livraison du produit fini.

Le respect de ces réglementations est vérifié par les autorités de santé. En France, c'est l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité des médicaments et des produits de santé) qui remplit ce rôle. Il s'agit d'un établissement public français qui permet, au nom de l'État, l'accès aux produits de santé en France et qui s'assure que les produits de santé disponibles en France soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés [7]. Pour veiller à tout cela, elle peut ainsi effectuer des inspections, inopinées ou non [8]. Ces inspections sont réalisées à minima de manière triennale afin de renouveler le certificat BPF. Cependant, elles peuvent être plus régulières en fonction d'une cartographie des risques qui prend en compte la nature des activités exercées et l'historique des inspections passées. L'ANSM envoie ensuite un rapport préliminaire d'inspection qui liste l'ensemble des écarts constatés vis-à-vis des référentiels. L'industriel peut répondre à ce rapport en indiquant l'ensemble des actions préventives ou correctives qu'il va mettre en place afin de remédier aux écarts constatés. Sur la base de ces réponses, le rapport définitif est établi et permet de conclure à la conformité du site ou de prendre les décisions adaptées en cas de non-conformité :

- Injonctions publiées sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée
- Décisions de police sanitaire
- Suspension de l'activité à l'origine du risque (Suspension, retrait d'autorisation ou d'agrément…)
- Sanction financière

Dans le cadre de cette thèse, nous allons dans un premier temps, nous concentrer sur les différentes méthodes de purification (centrifugation, chromatographie, filtration, précipitation…) et de sécurisation biologique (processus d'inactivation et d'élimination virale)

Ensuite, nous nous attarderons sur différentes missions opérationnelles clés de l'assurance qualité :

- La gestion des déviations et des change control, indispensables pour maintenir la maîtrise des procédés.

- L’importance de la documentation : approbation documentaire, analyses de risque et revue du dossier de fabrication.
- La conduite des revues qualité produit, assurant à la fois la conformité continue des lots aux exigences réglementaires et assurant la maîtrise du procédé sur l’année
- Enfin, nous insisterons sur la présence terrain, pilier de l’efficacité de l’assurance qualité, à la fois pendant les périodes de production et lors des arrêts techniques

2. LA PURIFICATION ET LA SECURISATION BIOLOGIQUE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

Il est indiqué dans l'annexe 14 des BPF que la préparation du plasma intègre habituellement des étapes de fractionnement ainsi que d'inactivation/élimination des virus.

2.1 La Purification

Selon le dictionnaire, la purification est l'action de purifier quelque chose en le débarrassant de ses impuretés [9]. Dans le cadre des médicaments dérivés du sang, l'objectif des étapes de purifications est d'isoler la protéine d'intérêt avec un critère de pureté élevé. Pour cela, différentes techniques peuvent être utilisées.

2.1.1 Précipitation éthanolique

La précipitation éthanolique, également appelée le « procédé de Cohn », est une méthode de purification qui, comme son nom l'indique, se base sur le principe de la « précipitation ». La précipitation est un phénomène physico-chimique à la suite duquel un corps solide insoluble, appelé précipité, se forme dans un liquide sous l'effet d'un réactif. La précipitation éthanolique est effectuée à basse température afin de préserver la stabilité des protéines sensibles.
Comme évoqué en introduction, le plasma est essentiellement composé d'eau, qui est un solvant polaire. L'éthanol étant un solvant moins polaire que l'eau (présence d'une chaîne carbonée éthyle), ce dernier va interférer avec les liaisons hydrogène entre les molécules d'eau, diminuant ainsi sa polarité. Les protéines, qui présentent des groupes hydrophiles, vont également former moins de liaisons hydrogène avec l'eau, ce qui va diminuer leur solubilité.
Plusieurs paramètres peuvent être ajustés afin de cibler les protéines à précipiter :

- Le pH qui va modifier la charge des protéines et donc les interactions avec le solvant

- La concentration en sel, permettant de faire varier les forces ioniques et neutraliser les charges électrostatiques à la surface des protéines
- La température va également influencer indirectement en modifiant la solubilité des sels
- La concentration en éthanol rendant le solvant plus ou moins polaire [10]

2.1.2 Le Traitement à l'Acide Caprylique

L'étapes de traitement à l'acide caprylique (également appelé acide octanoïque) permet la purification par précipitation des contaminants protéiques (acides nucléiques…), tout en laissant les protéines d'intérêt en solution (ex : *Immunoglobulines*).

Il agit selon un mécanisme d'interaction hydrophobe direct. En effet, l'acide caprylique est une molécule amphiphile, c'est-à-dire qu'elle possède une partie hydrophile (groupe -COOH) et une partie hydrophobe (chaîne linéaire de 8 carbones).

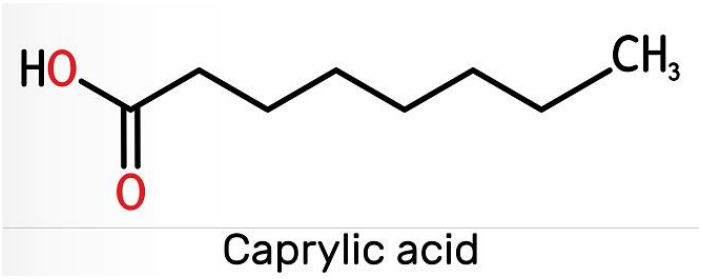


Figure 2: Molécule d'acide caprylique

Cette structure va permettre que :

- La queue se fixe sur les surfaces hydrophobes exposées des protéines dîtes « contaminantes », favorisant la liaison des différentes protéines entre elles et donc leur précipitation
- La tête hydrophile se lie électrostatiquement aux protéines riches en charge positive, neutralisant leur charge et favorisant leur agrégation

Un pH acide, entre 4 et 5, permet d'optimiser la combinaison de charge et d'hydrophobicité. [11]

2.1.3 Centrifugation

La centrifugation est une étape de séparation mécanique qui s'applique à une suspension composée de deux phases, une solide et une liquide, par action de la force centrifuge entraînée dans un mouvement de rotation.
Si on laisse reposer une phase solide dans une phase liquide, on observe que les particules, sous l'action de différentes forces (pesanteur, poussée d'Archimède…) tendent à tomber vers le fond ou à remonter vers la surface selon leur densité et leur taille. Ce procédé de séparation de phase est relativement lent mais peut être accéléré par une augmentation de la force centrifuge : le bol de la centrifugeuse, en rotation à grande vitesse autour d'un axe, permet aux particules de s'accumuler sur les parois qu'elles rencontrent en fuyant l'axe de rotation

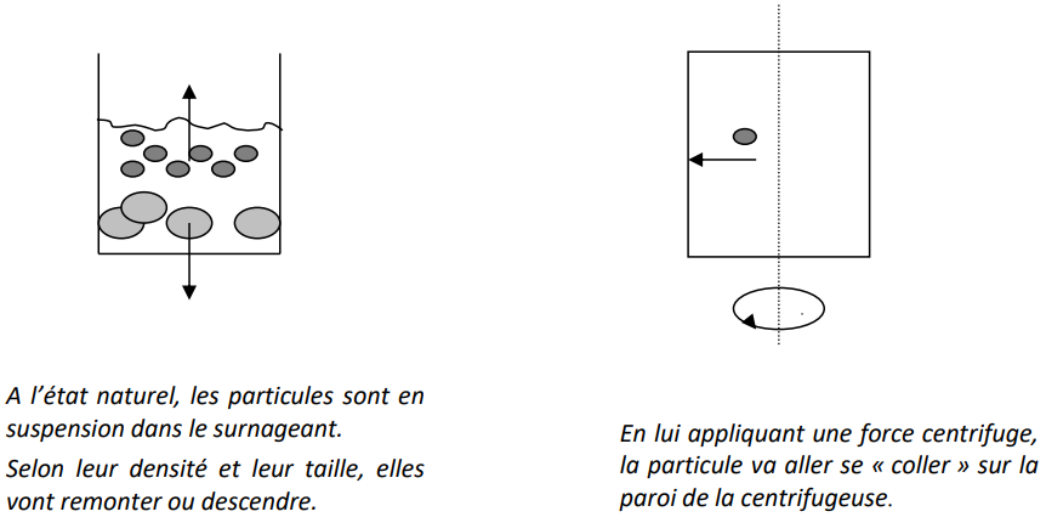


Figure 3: Schéma de fonctionnement d'une centrifugeuse

Cette étape de centrifugation permet d'obtenir une pâte (phase solide) et un surnageant (phase liquide) enrichis chacun en protéines différentes.
Plusieurs étapes de centrifugations peuvent être réalisées selon la protéine désirée.

2.1.4 La Chromatographie

La chromatographie est une technique de séparation des composés basée sur la différence d'affinité existant entre ces composés, la phase mobile, qui entraîne les

composés, et la phase stationnaire. Deux modes de fonctionnement sont possibles : soit la protéine d'intérêt est adsorbée sur la phase stationnaire et les contaminants élués, soit la protéine d'intérêt n'interagit pas ou peu avec la phase stationnaire et elle sera récupérée dans la phase non-retenue tandis que les contaminants seront adsorbés. En fonction des supports, l'adsorption des composés sur la phase stationnaire se fait selon différents paramètres :

- La **charge électrique** dans le cas de la ***chromatographie par échange d'ion***. Le point isoélectrique est le moment où une protéine porte autant de charges positives que de charges négatives, sa charge globale nette est donc nulle. La majorité des protéines plasmatiques atteignent leur point isoélectrique à un pH acide et sont donc chargées négativement à un pH neutre ou basique. Les chromatographies échangeuses d'anion vont ainsi avoir un gel chargé positivement, ce qui va leur permettre de capter les protéines chargées négativement.
- Des **interactions spécifiques** dans le cas de la ***chromatographie d'affinité***. Une protéine est capable de reconnaître et de se fixer de manière réversible à un ligand spécifique.
- La **conformation de la protéine** dans le cas des ***chromatographies par exclusions stérique***. Les molécules de petites tailles vont passer au travers des billes macroporeuses du gel, ce qui va augmenter le temps de passage dans le gel tandis que les molécules de grandes tailles vont passer entrer les billes, le cheminement sera donc plus court ainsi que le temps de résidence.

Le « package », c'est à dire l'action d'introduire et de comprimer une quantité définie de gel dans la colonne jusqu'à une hauteur définie, est une étape très importante pour la purification. En effet, lors du package il est important de garantir l'homogénéité du gel et donc ses performances.

2.1.5 La Filtration

Un autre moyen de purifier le produit est d'utiliser une filtration. La filtration consiste à retenir à l'aide d'un réseau poreux, d'une substance filtrante ou d'un filtre, des particules solides en suspension dans un liquide ou un gaz. Il existe par exemple

la filtration clarifiante qui va permettre la rétention des particules visibles afin d'obtenir un liquide limpide.
L'ultrafiltration quant à elle permet de séparer le solvant et les solutés de faibles masses moléculaires des macromolécules (protéine d'intérêt). Le flux de la solution est tangentiel à la membrane microporeuse de filtration - membrane microporeuse dont les diamètres de pores sont compris entre 1 et 100 nm - tandis que la pression sera exercée de manière perpendiculaire. Elle va ainsi permettre de concentrer la protéine d'intérêt en éliminant le solvant mais également de remplacer le solvant par un autre. Cela va permettre d'éliminer des contaminants de faible poids moléculaire tel que des sels, des ions métalliques, des résidus de solvant-détergeant… [12]

La filtration en profondeur permet de retenir les particules à éliminer dans tout le média, pas uniquement à sa surface. En général, les filtres en profondeur comprennent un minimum de trois composants, dont chacun peut contribuer à l'élimination des impuretés. Des fibres, de cellulose ou de polypropylène, servent le plus souvent de matériau de base et constituent un réseau fibreux qui permet de filtrer les particules en fonction de leur taille. S'ajoute à cela un adjuvant de filtration, généralement des matériaux siliceux tels que la terre de diatomées, qui fournissent une surface supplémentaire au filtre permettant d'augmenter le débit et contribuent à la capture des impuretés. Le dernier composant du filtre en profondeur est un liant polymérique, qui présente des niveaux variables de charge cationique. [13].

2.2 La Sécurisation biologique

Les médicaments dérivés du plasma sont considérés comme des médicaments biologiques. Ces « biomédicaments » sont des médicaments dont le principe actif provient d'une source biologique et non d'une synthèse chimique [14]. La matière première étant de nature biologique, une contamination par des agents infectieux (virus, bactéries, prions…), est possible. La qualité et la sécurité de ces produits reposent donc à la fois sur le contrôle des matières de départ et de leur origine, mais aussi sur les procédés de fabrication qui incluent des contrôles des marqueurs infectieux, l'élimination et/ou l'inactivation des agents pathogènes [15]. Il faut cependant faire attention à ce que ces étapes de sécurisation biologique n'altèrent pas la pureté du produit. En effet, certains procédés utilisant de très hautes températures

ou des pH extrêmes par exemple, peuvent modifier les propriétés structurales et fonctionnelles des protéines d'intérêts.

2.2.1 L'Inactivation virale

Des étapes spécialisées dans l'inactivation virale vont être mises en place. Ces étapes font intervenir des procédés physiques ou chimiques qui vont faire perdre leur pouvoir infectieux aux virus. Plusieurs procédés peuvent être utilisés

2.2.1.1 Le Traitement « Solvant-Détergent »

Comme son nom l'indique, ce traitement associe l'action d'un solvant de lipides (Tri-n-butyl phosphate...) et d'un détergent (Span...) afin de solubiliser l'enveloppe virale, constituée en majorité de lipides, des virus enveloppé (virus de l'hépatite B et C, VIH...) et d'ainsi leur faire perdre toute infectiosité. Ce traitement est sans effet sur les virus nus, d'autres étapes spécifiques doivent donc être mises en place. [16]

2.2.1.2 Le Traitement Enzymatique

Ce traitement combine l'action d'une enzyme, la pepsine, qui est une endoprotéase digestive du suc gastrique avec un pH acide qui vont avoir une action inactivante sur certains virus, notamment les virus enveloppés les plus fragiles. Ces traitements sont cependant également moins efficaces sur les virus nus, en particulier les entérovirus qui sont résistants à pH acide. [16]

2.2.1.3 L'Inactivation par la chaleur

Trois types d'inactivations par la chaleur sont possibles pour les médicaments dérivés du plasma

- La pasteurisation = Utilisable pour les produits en solution, il s'agit d'un chauffage en milieu liquide, vers 60°C, durant une dizaine d'heure

- Le chauffage sous tension de vapeur = le concentré lyophilisé est exposé à la chaleur sous pression de la vapeur et à des températures variables selon le produit
- Le chauffage à sec = application à des fractions lyophilisées de températures variant de 60 à 80 C° pendant des durées de 24 à 96h

A noter que les différentes familles virales sont plus ou moins thermostables, les virus enveloppés étant en général plus sensibles à la chaleur que les virus nus (ex : *les parvovirus sont particulièrement thermorésistant*). Cependant, certains virus enveloppés sont plus thermostables que d'autres (ex : *pestivirus*). [16]

2.2.2 L'Élimination des virus et des ATNC

Les différentes étapes de purification sont contributives de la sécurisation biologique. En effet, lors de ces étapes, les agents pathogènes peuvent être séparés du principe actif. Ce sont des étapes dîtes de « partition ». D'autres étapes, spécifiques à l'élimination des virus et des ATNC peuvent également être mises en place.

2.2.2.1 La Chromatographie

Les différentes étapes de chromatographie vont être contributives pour l'élimination des virus et des ATNC (Agents Transmissibles Non Conventionnels) lorsque ces derniers ne sont pas élués avec le principe actif. Il faut cependant faire attention lors de la réutilisation des supports de chromatographie : certains virus peuvent s'adsorber sur le gel. Il est donc indispensable de procéder à une sanitisation, un traitement par la soude, de la colonne de chromatographie avant réutilisation.

2.2.2.2 Le Traitement à l'acide caprylique

Outre son rôle dans la purification, l'acide caprylique sous forme non ionisée agit également comme un agent capable d'inactiver les virus enveloppés de lipides via la

rupture de la bicouche lipidique présente sur les virus enveloppés : grâce à sa structure amphiphile ce dernier va s'insérer dans la membrane provoquant la création de pores et une fuite du contenu cellulaire

2.2.2.3 La Nanofiltration

La nanofiltration est un procédé d'élimination physique qui consiste à filtrer le produit sur des membranes de porosités extrêmement réduites (15-50 nm). Le flux est perpendiculaire à la membrane (filtration frontale), ainsi tout agent pathogène de taille supérieur sera retenu et ainsi éliminé. Il faut donc faire attention lors du choix de la porosité afin que le maximum d'agents pathogènes soient éliminés mais que le principe actif ne soit pas retenu et puisse tout de même passer à travers le filtre, afin d'affecter un minimum le rendement de l'étape. Il faudra également vérifier pour chaque production l'intégrité des filtres avant et après utilisation. [16].

3. LES MISSIONS DE L'ASSURANCE QUALITE OPERATIONNELLE

Un assureur qualité opérationnelle est la personne du service qualité qui va se situer au plus proche de la production. Cela va lui permettre de surveiller la maîtrise des procédés de production et de s'assurer que toutes les précautions soient prises afin d'avoir un produit de qualité pour le patient. Pour cela il se voit confier un ensemble de missions.

La nature et l'étendue de ces missions dépendent de plusieurs facteurs tels que la taille de l'entreprise, le secteur d'activité ou bien encore l'organisation interne des services. Cependant, cette prochaine partie va permettre de fournir un aperçu général des principales responsabilités qui peuvent être confiées au service d'assurance qualité.

3.1 Le traitement des déviations

Une déviation est un fait inattendu susceptible de perturber le déroulement d'une activité par rapport :

-A un référentiel qualité réglementaire applicable (AMM, BPF)

-Et/ou un référentiel qualité interne (mode opératoire, instruction de fabrication, procédure, cahier des charges, protocoles…).

Selon les BPF, « *Toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées* ». Ces déviations vont donc être investiguées afin d'évaluer leur impact sur le produit, s'il y a un écart réglementaire et d'identifier, a minima, les causes probables (« *Dans les cas où la véritable cause principale (ou les) du problème ne peut être trouvée, l'attention doit être portée sur l'identification de la (les) cause(s) la (les) plus probable(s) en vue de la (les) traiter.* ») en vue de mettre en place des actions préventives afin d'éviter de potentielles nouvelles déviations dans le futur. Lors de la libération des lots, les pharmaciens

libérateurs vont étudier ces déviations avant de se prononcer sur la certification du lot. Le traitement de ces déviations est donc primordial pour l'avenir du lot.

Le bon fonctionnement du processus de gestion des déviations repose sur un travail collaboratif, en temps réel, entre les personnes qui constatent les déviations, leur hiérarchie, leurs interlocuteurs qualité et les experts.

3.1.1 Les outils d'investigation

Afin de faciliter la recherche de causes, il existe des outils dit « d'investigation ». Il s'agit de méthodes/techniques utilisés pour analyser, comprendre et identifier les causes profondes de la non-conformité. Selon la complexité de la déviation ou sa gravité, ces différents outils seront utilisés seuls ou de manière combinée.

3.1.1.1 Le QQOQCCP

Le QQOQCCP est une démarche méthodique de questionnement. Elle permet notamment de rassembler toutes les informations disponibles afin de comprendre la problématique dans son entièreté et de l'analyser de façon précise et exhaustive. Cette méthode daterait du premier siècle de notre ère : le rhéteur Marcus Fabius Quitilianus se posait le questionnement « Qui, quoi, où, avec quels moyens, pourquoi, comment, quand ? » pour comprendre une situation.

Lettre	Question	Sous Question	Exemple
Q	Qui ?	De qui, avec qui …	*Responsable, Observateur*
Q	Quoi ?	Avec quoi, en relation avec quoi...	*Matériel, Résultat*
O	Où ?	Où, par où, venant d'où	*Local*
Q	Quand ?	Tous les..., à partir de..., jusqu'à…	*Date de détection, de l'événement*
C	Comment ?	De quelle façon, dans quelles conditions, par quel procédé…	*Lors de la revue du dossier*
C	Combien ?	Dans quelle mesure, valeurs en cause	*Lot(s) concerné(s)*
P	Pourquoi ?	Cause, facteur déclenchant	*Procédure non respectée, impact*

Figure 4: Questions du QQOQCCP

3.1.1.2 Comparaison des situations

Après avoir récolté les informations nécessaires, une analyse des écarts peut être effectuée en comparant la situation normale attendue à la situation réellement observée. Cette mise en parallèle, point par point, va permettre d'identifier l'ensemble des écarts réels et les premières hypothèses de cause.

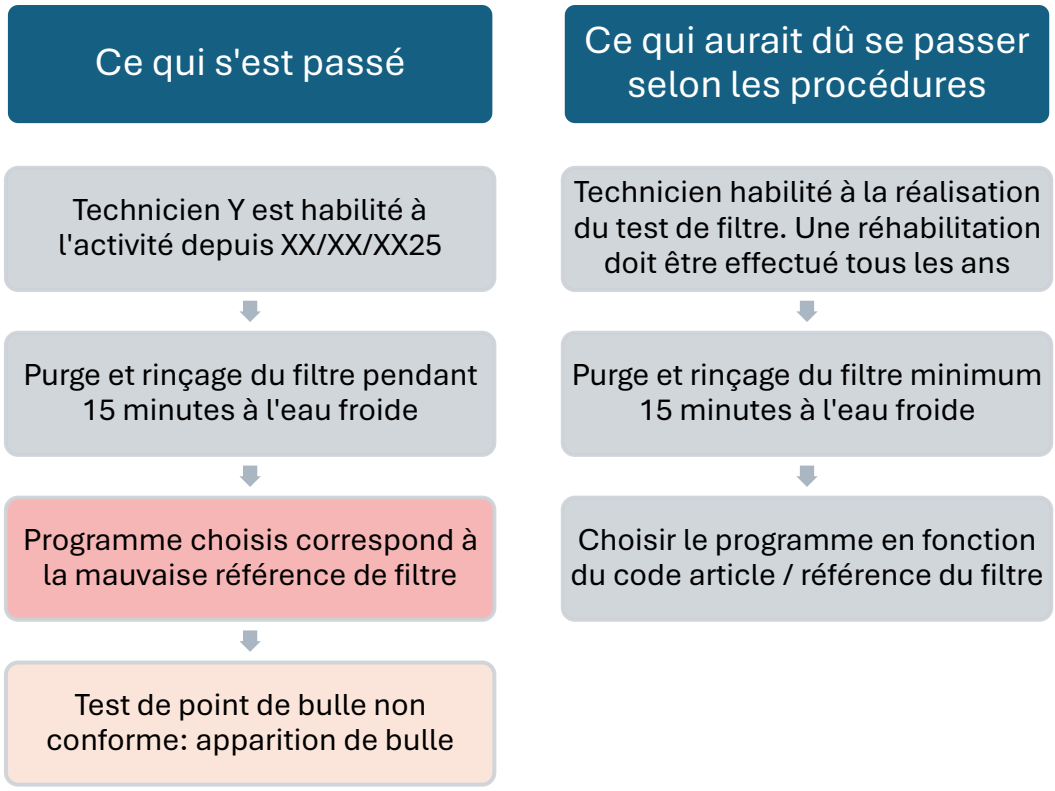


Figure 5: Exemple d'un schéma de comparaison des situations sur un test de filtre non conforme

3.1.1.3 Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa est un outil qualité développé par Kaoru Ishikawa dans les années 1960 afin de rechercher et de représenter de manière synthétique toutes les différentes causes potentielles d'un problème. Il est représenté sous forme d'un diagramme en arête de poisson qui permet de décrire de manière structurée le lien entre les causes et leur effet. C'est pour cela qu'il est également appelé diagramme de causes ou en arête de poisson [17]. Ce diagramme est composé d'un tronc principal, au bout duquel est indiqué l'effet étudié, et de 5 branches correspondant à 5 familles de causes :

- **Milieu** = Il correspond à l'environnement de réalisation de la tâche, les locaux devant être adaptés et spécifiques aux activités réalisées. On doit donc y contrôler la température, la luminosité, l'humidité, la pression...

- **Matériel** = Ce sont les outils utilisés afin de réaliser les tâches (machine, outils, équipement, mobilier…). L'ensemble des équipements doit être conçu, qualifié, utilisé, entretenu, nettoyé dans le respect des BPF
- **Matière** = Ce sont les matières premières plasmatique ou non plasmatique, ainsi que toutes les autres matières utilisées (les produits intermédiaires, les articles de conditionnement, les réactifs chimiques, les produits de nettoyage, utilité…).

  Avant toute utilisation, le personnel doit donc faire attention à leur aspect visuel et à leur intégrité, à la date de péremption ainsi qu'à leur statut (accepté, en quarantaine ou refusé). Ces matières doivent être identifiées via des numéros de lot, d'article afin d'en permettre la traçabilité.
- **Méthode** = C'est la méthode de réalisation de la tâche. Afin de s'assurer de la reproductibilité de l'ensemble des opérations pharmaceutiques, la documentation doit être écrite, organisée, complète, disponible, mise à jour et lisible. Ces documents correspondent à des procédures, des modes opératoires, des descriptions de tâche...
- **Main d'œuvre** = Il s'agit de l'ensemble du personnel qui intervient dans toutes les opérations pharmaceutiques. Selon les BPF ils doivent être qualifiés et formés, en nombre suffisant et avoir des responsabilités clairement définies. Il leur est demandé de respecter les procédures écrites et d'avoir une hygiène irréprochable, les mains étant le principal vecteur de contamination microbienne.

Afin d'identifier l'intégralité des causes susceptibles d'avoir causé le problème, un échange avec au minimum le témoin de l'anomalie et les personnes concernées de l'équipe, et au mieux avec des experts, doit être effectué. Ces causes identifiées sont ensuite classées selon leur probabilité : probable, peu probable ou improbable. Les causes classées comme « probable » ou « peu probable » seront investiguées afin de définir des arguments permettant de conclure sur leur contribution à l'‘apparition du problème : ne contribue pas au problème, facteur aggravant qui contribue au problème ou cause directe du problème.

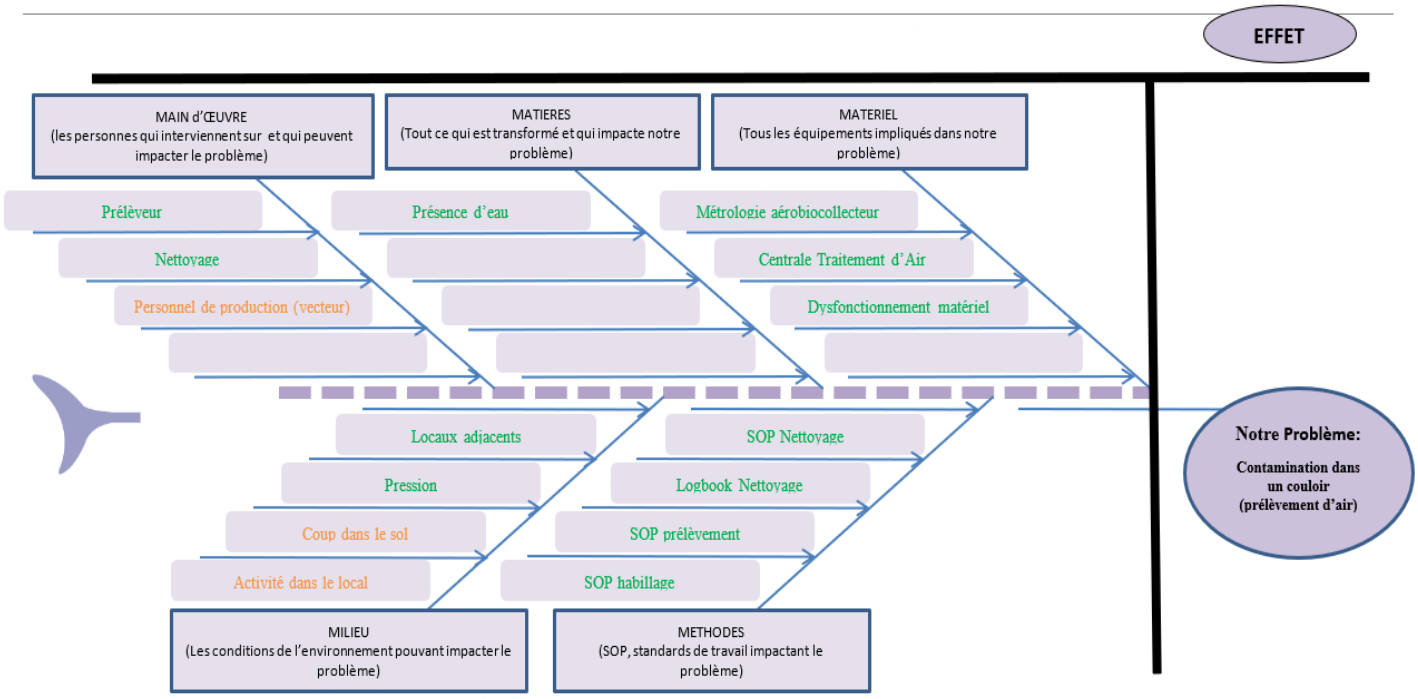


Figure 6: Exemple Diagramme Ishikawa dans le cadre d'une contamination environnementale

3.1.1.4 Les 5 Pourquoi

Souvent la cause en surface qui paraît logique, aussi appelée cause directe, n'est que la conséquence d'autres dysfonctionnements sous-jacents. Si la cause racine n'est pas identifiée, les actions mises en place par la suite ne seront pas suffisante afin d'empêcher la réapparition de l'écart. Une fois que la cause directe a été identifiée, la méthode des « 5 Pourquoi » peut être utilisée afin d'arriver à la cause racine. Cette technique, développée par Sakichi Toyoda, consiste à poser 5 questions pertinentes commençant par « Pourquoi » afin de trouver les raisons les plus importantes ayant provoqué la défaillance pour aboutir à la cause principale [17].

Pourquoi le temps à l'état sale de la cuve a été dépassé ?
Le NEP (Nettoyage en Place) de la cuve a été mis en pause.

Pourquoi le NEP de la cuve a été mis en pause ?
L'alimentation en soude pour le NEP était en défaut.

Pourquoi l'alimentation en soude était en défaut ?
Parce que la cuve de soude était vide.

Pourquoi la cuve de soude était vide ?
Parce que la pompe qui alimente la cuve de soude était désamorcée.

Pourquoi la pompe était désamorcée ?
La pompe n'a pas été utilisée durant l'Arrêt technique.

Figure 7: Exemple d'un "5 Pourquoi" dans le cadre d'un temps à l'état sale dépassé

3.1.2 Évaluation d'impact

Après l'investigation, l'évaluation d'impact est également une étape primordiale dans le traitement des déviations. En effet elle va permettre d'identifier chaque facteur favorable ou défavorable à la maîtrise du risque et donc d'évaluer le devenir du lot. Si des risques résiduels sont retenus, il sera nécessaire d'évaluer si les moyens de contrôler de ces risques sont suffisant.
L'impact produit peut concerner des écarts réglementaires (AMM) et/ou des impact « SQIPP » :

- la **S**écurité biologique et/ou microbiologique avec la présence de virus, prion, bactéries, moisissures, endotoxines...
- la **Q**ualité avec le respect ou non des Paramètres Procédés Critiques (CPP) et des Attributs Qualités Critique (CQA)
- l'**I**dentité, non seulement du principe actif, mais aussi du produit fini, des excipients, des matières premières, des articles de conditionnement, des consommables
- la **P**ureté avec une contamination par des impuretés, des produits de dégradation, des contaminants exogènes, des corps étrangers, des relargables… On doit également vérifier que le produit ait conservé ses caractéristiques physico-chimiques et/ou son activité spécifique.

- **P**otency = l'Activité, elle concerne la structure, les fonctions, la concentration, la stabilité du principe actif.

Pour argumenter chacun de ces risques, l'AQ peut se servir de diverses données : la documentation applicable, les résultats des contrôles en cours de process ou d'analyses complémentaires, des avis d'experts (procédé, sécurité biologique, réglementaire…), des données de stabilités, l'état de formation des techniciens, l'état qualifié/validé/métrologique des équipement et procédés, etc....
A noter qu'en cas d'impact sur un attribut qualité critique ou un paramètre critique, une évaluation de la nécessité de mise en stabilité du lot est à effectuer avec les laboratoires.

3.1.3 Actions issues de déviation

Pendant le traitement d'une déviation, il est possible de mettre en place rapidement des actions dîtes « immédiates » afin d'éliminer la non-conformité ou de limiter son impact. Ces actions ne sont parfois pas suffisantes et la mise en place d'autres actions, plus longues à réaliser (ex : *mises à jour de procédures…),* sont nécessaires.

La décision de mise en place ou non d'actions peut se baser sur plusieurs critères :

- La récurrence de la déviation, c'est-à-dire s'il existe des déviations similaires où la même cause racine avaient déjà été identifiés
- La « gravité » de la déviation, notamment si cette dernière a amené à la destruction d'un lot
- L'effort de mise en place de l'action

Deux types d'actions existent. Les **actions correctives** qui vont s'attaquer à la cause racine de notre déviation et les **actions préventives** qui permettent d'éviter l'apparition d'un défaut qui n'est pas encore survenu. Ce dernier peut, par exemple, être imaginé par transposition sur un autre produit utilisant des équipements similaires. Ces actions peuvent être réalisées après la clôture de la déviation, mais leur demande de réalisation a été faite durant l'investigation.

L'AQ va participer à la définition du plan CAPA, en vérifiant entre autres que les actions proposées sont en lien avec la causée identifiée de l'écart et pertinentes. Pour être pertinent un CAPA doit être « SMART » c'est à dire : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste et défini dans le Temps.
Après l'élaboration de ce plan, qui a été partagé avec les équipes pluridisciplinaires compétentes, les actions pourront être saisies dans le logiciel de suivi des actions.
Chaque étape de réalisation d'une action sera documentée dans le logiciel au fur et à mesure de l'avancement et des preuves documentées seront jointes. Grâce à cela, l'AQ va pouvoir approuver ces actions après évaluation de leur bonne réalisation.
Afin que ces actions soient efficaces, il est nécessaire d'avoir identifiée la/les causes racines. Ces actions vont donc être couplées à une étape de vérification d'efficacité. Cette vérification d'efficacité doit être pensée dès le plan d'action afin de déterminer une période de mesure acceptable (ex : *nombre de lot, durée*) et un critère d'acceptation précis et mesurable (ex : *moins de X déviations avec la même problématique et cause racine pendant Y mois*). En cas de non-conformité lors de la mesure d'efficacité, une nouvelle investigation pourra être effectuée concernant la cause racine et un nouveau plan d'action devra être mis en place.

3.1.4 Exemple d'un flux possible de traitement d'une déviation

1. Constat d'un fait inattendu par un observateur.

L'observateur va ouvrir une fiche qui va décrire les événements le plus précisément possibles en utilisant un QQOQCCP, les actions correctives immédiates qui ont pu être prises au besoin ainsi eue l'ensemble des annexes nécessaire à sa compréhension (graphique, photocopie du dossier de lot, photos…)

2. Évaluation de ce constat entre métier et AQ

La production et le service d'assurance qualité vont étudier les différents évènements. L'objectif est de statuer sur la criticité de l'évènement, la pertinence des actions immédiates mises en œuvre et le nécessité d'en initier d'autres, et l'ouverture ou non d'une déviation. Une primo-classification de la déviation sera proposée au vu des éléments exposés.

3. Saisie des informations dans l'outil de traitement des déviations

Si la déviation est confirmée, le déclarant va renseigner dans le logiciel de gestion de la qualité le QQOQCCP, la description des actions immédiates et lier les documents preuves associés.

Le délai entre la détection du problème et l'enregistrement de la déviation dans le logiciel doit être le plus court possible afin de garantir l'exhaustivité des informations et d'éviter la perte de données.

4. Classification

Un binôme de travail production-AQ va être désigné afin de travailler ensemble sur le traitement de la déviation. Après une vérification du QQOQCCP, le renseignement des possibles actions curatives complémentaires et un inventaire des lots concernés, une première investigation de niveau 1 sera menée par le binôme. Cette investigation consiste à :

- Vérifier le nombre d'occurrence de la déviation, combien de déviation ont déjà été ouvertes vis à vis du problème identifié sur une période de temps cohérente ;
- Vérifier la détectabilité, c'est-à-dire si des moyens de détection sont mis en place et si ces derniers ont été efficaces dans le cadre de notre évènement. Cela permettra également d'identifier plus précisément les lots concernés ;
- Identifier s'il y a un possible impact « SQIPP » sur le ou les lots ;
- Vérifier s'il y a un possible impact réglementaire (AMM…) ;
- Vérifier s'il y un possible impact patient, c'est à dire si des lots possiblement impactés sont déjà libérés et en cours de distribution.

A partir de ces éléments, une classification, mineure, majeure ou critique, sera proposée par la production et validée par l'AQ.

Cette classification va permettre à la fois de moduler l'effort nécessaire pour l'investigation (« *Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité.* »), de prioriser dans le traitement des déviations et de déterminer le niveau de communication au management (pharmacien responsable, cellule d'alerte

spécialisée…), notamment en cas de déviation touchant des lots dits « hors du périmètre de l'entreprise » et avec un impact SQIPP potentiel.

	Critère	Priorisation
Mineure	Déviation **sans impact produit** (SQIPP ou réglementaire)	Déviation qui ne revêt pas de caractère de priorité **Pas d'escalade**
Majeure	Déviation avec **un impact produit** potentiel ou avéré mais dont **le lot est sous contrôle**	Requiert une mobilisation rapide des ressources pour évaluer le plus rapidement possibles les impacts de la déviation. Un processus d'escalade devra être mis en place **selon le devenir du lot**
Critique	Déviation avec **un impact produit** potentiel ou avéré pour un **lot hors contrôle** (lot libéré et/ou en cours de distribution)	Requiert une mobilisation immédiate des équipes et entraine un processus d'**escalade systématique**

Figure 8: Exemple d'une matrice de classification et de priorisation des déviations

5. Traitement de la déviation

Après la confirmation de la classification, le binôme production-AQ va mener une investigation plus poussée, afin de rechercher les causes probables, et si possible la cause racine de la déviation. Cette recherche de cause peut être menée grâce aux outils d'investigations cités plus haut.

Suite à cette enquête, le duo va évaluer l'impact. Afin que cette évaluation d'impact soit pertinente, ils vont tout d'abord vérifier si le périmètre d'impact de la déviation n'a pas été modifié suite aux dernières informations. Ils vont donc confirmer les locaux, équipements, organisation et/ou lot impactés. Ils pourront ainsi identifier de manière exhaustive, car prenant en compte la/les cause(s) identifiée(s), les risques possibles, qu'ils soient réglementaires ou produit. Il est possible que le niveau de classification soit ainsi augmenté, si ce dernier a été sous-évalué lors de la

confirmation de la classification, afin d'adapter le niveau d'investigation et d'information au management. A noter qu'au contraire, il n'est pas possible de baisser le niveau de classification d'une déviation à partir du moment où cette dernière a été confirmée par l'AQ.

6. Clôture

Lors de la clôture, l'AQ va vérifier la complétude et la cohérence de la déviation et statuer sur l'impact de la déviation.
De l'ouverture à la clôture de la déviation, il est en général demandé qu'un maximum de 30 jours ne soit pas dépassé.

Application pour une déviation environnementale :

Les médicaments dérivés du plasma sont des médicaments injectables, ils se doivent donc d'être stériles, apyrogènes et aparticulaires. Ainsi, la maîtrise des contaminations microbiologique et particulaire des locaux est essentielle et des prélèvements de contrôle des surfaces et de l'air des locaux sont réalisés régulièrement, leur fréquence dépendant de la criticité du local. Les résultats obtenus, après incubation pour les contrôles microbiologique, vont être comparés aux critères internes. En cas de résultat hors critère d'acceptation, une déviation est ouverte.
Ci-dessous un exemple possible de diagramme de traitement de déviation environnementale :

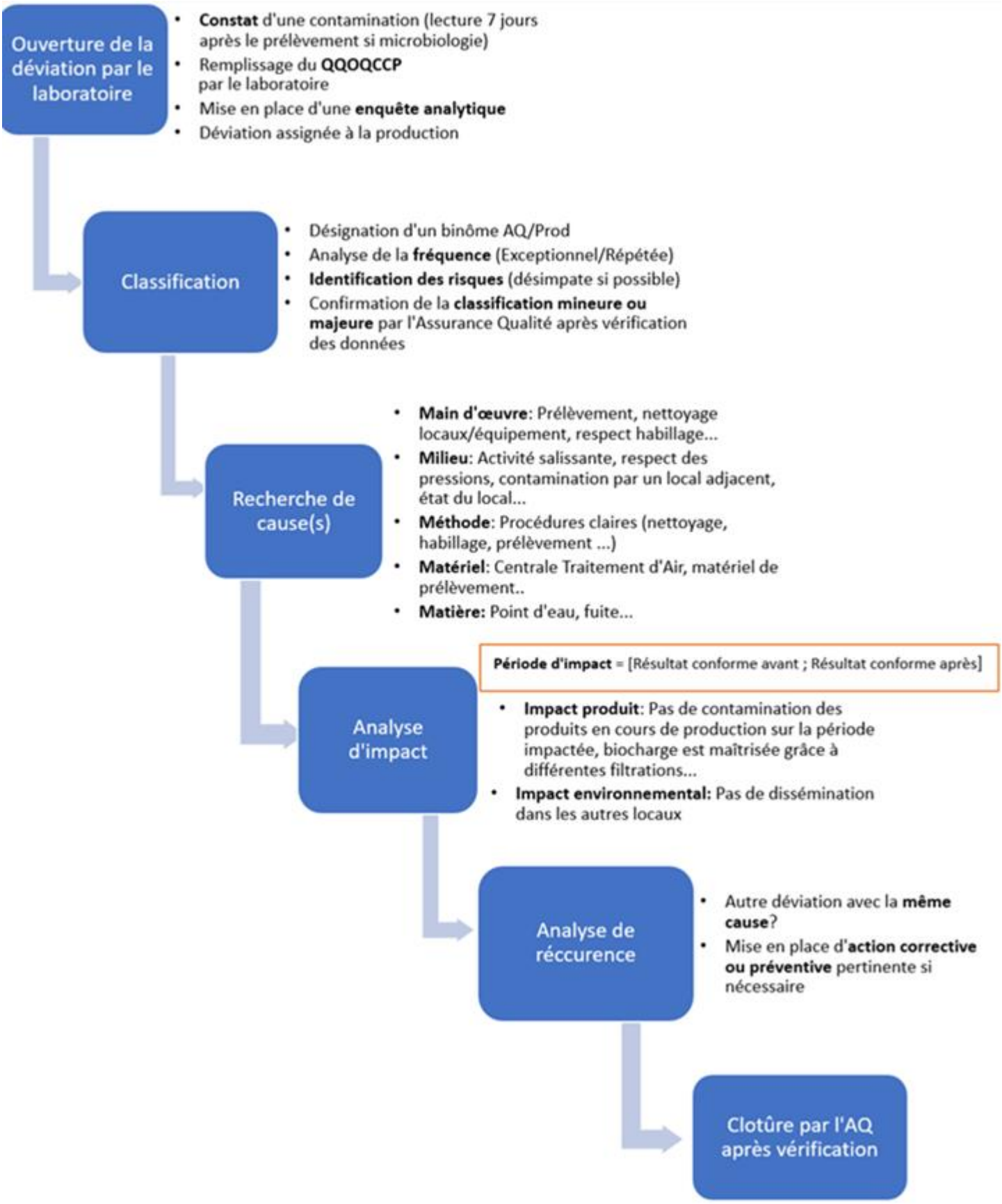


Figure 9: Diagramme du traitement d'une déviation environnement HCA

3.2 La gestion des Change Control

3.2.1 Définition d'un Change Control

Certaines actions d'amélioration peuvent nécessiter l'ouverture d'un « change control ».

Un changement est un ajout, une suppression ou une modification volontaire et anticipée susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des produits, ou sur leur traçabilité. Il peut affecter :

- Les licences (AMM, dossiers d'enregistrement à l'export…)
- La qualification et/ou la validation,
- Les installations,
- Les systèmes,
- Les équipements, les procédés

Ces changements peuvent être effectués pour diverses raisons liées à la qualité (*récurrence de non-conformité, écart post inspection, révision des BPF*.) mais également à la sécurité (*accidents du travail*), ou à la production (*diminution des coûts, augmentation de la* productivité, innovation technologique*, remplacement de matériaux*…).

Ils vont être classifiés en fonction du type d'impacts qu'ils génèrent :

- **Niveau 1 :** Impact réglementaire et impact état qualifié / validé
- **Niveau 2 :** Impact réglementaire sans impact état qualifié / validé.
- **Niveau 3 :** Impact qualification/validation sans impact réglementaire.
- **Niveau 4 :** Changements autres (par exemple : systèmes internes ; procédés internes…).

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, «*afin d'évaluer, améliorer et mettre en place correctement ces changements, une entreprise doit bénéficier d'un système efficace de gestion des changements* ». Ainsi, les changes control sont des processus formalisés permettant à la fois d'assurer la traçabilité de ces changements, d'évaluer les impacts et de déterminer les actions nécessaires pour garantir l'état validé des

installations et des systèmes, équipements et procédés, la qualité des produits et le maintien des dossiers réglementaires.

L'assurance qualité est garant du respect du flux, elle va intervenir à chaque jalon afin d'approuver les actions réalisées et permettre le passage à l'étape suivant.

3.2.2 Exemple d'un flux

1. Réunion pluridisciplinaire

La mise en place d'un changement est un travail collaboratif. La première étape est donc de réaliser une réunion pluridisciplinaire afin d'identifier tous les impacts du changement, déterminer le plan d'action mais également les interlocuteurs ainsi que les dates prévisionnelles de réalisation des actions.

Lors de cette réunion sont présents :

- Le responsable du changement : il s'agit du demandeur du changement qui va travailler en binôme avec l'AQ
- Les experts métiers qui évaluer les impacts et analyser le risque du changement sur leur domaine d'expertise ; ils vont également aider à déterminer à la fois les livrables associés pour la constitution du plan d'action et les responsables d'action.

  Un expert métier doit être présent pour chaque impact possible : réglementaire, certification, qualification/validation, informatique industrielle, laboratoire, production, service technique, pôle hygiène, sécurité, formation, logistique….
- L'Assurance Qualité des secteurs concernés (opérationnel, fournisseur…)
- Le Coordinateur Change Control : il s'agit de la personne de l'assurance qualité système qui est garant de la méthodologie et de la traçabilité du changement ; il va permette notamment d'évaluer le nombre de CC actuellement en cours sur le secteur, leur retard, et de statuer sur l'ouverture ou non du change control en fonction de son impact et des indicateurs du secteur

2.. Ouverture du change control et approbation du plan d'action

Après avoir effectué la réunion pluridisciplinaire et avoir reçu l'autorisation d'effectuer le changement, le responsable du changement peut ouvrir le change control dans le système afin que le coordinateur change control puisse encoder le plan d'action qui a été défini lors de la réunion pluridisciplinaire.

A cette étape l'assurance qualité va vérifier les informations encodées dans le système :

- La date de déroulement de la réunion pluridisciplinaire, avec la présence des interlocuteurs nécessaires et l'autorisation d'ouverture du changement ;
- La description de la situation actuelle et de la situation future avec l'objectif du changement ; cette description doit être complète et claire ;
- La pertinence du critère d'atteinte d'objectif du changement ;
- Selon le changement, un URS (User Requirement Specification soit Spécification des Besoins Utilisateurs) accompagne la description de la situation future. Il s'agit d'un document qui définit les besoins et les exigences des utilisateurs pour un système donné ;
- L'ensemble des impacts identifiés lors de la réunion sont reportés ; à chaque impact une action doit être associée. Une vérification de la cohérence des dates des actions et de clôture du changement est également réalisée ;
- La classification du changement ;
- Les produits impactés par le changement.

Après approbation du change par l'assurance qualité le responsable du changement va coordonner le plan d'action. Ainsi, il va s'assurer du respect des délais fixés et de la communication interne sur le changement.

3. Autorisation d'Implémentation du changement

Les actions d'implémentation sont les prérequis nécessaires pour préparer le changement. On retrouve en action d'implémentation les qualifications d'installation

(QI) et opérationnelle (QO), la création de nouveaux codes articles, le retour des autorités…

Ces actions d'implémentation vont être réalisées et complétées dans le système par les responsables d'action qui vont ensuite les soumettre au responsable du changement.

Le responsable de changement va vérifier une à une la complétude de chaque action et les valider. Après validation de l'ensemble des actions d'implémentation, l'assurance qualité est responsable de vérifier les livrables de ces dernières, le respect du flux et d'autoriser l'implémentation.

4. Autorisation de Mise en Exploitation

Il s'agit des actions identifiées pour assurer la mise en exploitation du changement et donc sa mise en œuvre en routine. Il peut s'agir par exemple de qualification de performance, l'approbation de formule de consommation dans l'ERP, la modification de procédure, la formation du personnel…

Les attendus des différents acteurs sont similaires à l'autorisation d'implémentation.

5. Clôture du changement

Après que l'AQ ait autorisé la mise en exploitation du changement, le premier lot commercial pourra être produit. Après production de ce premier lot, l'AQ pourra clôturer le changement après vérification :

- Du numéro du premier lot commerciale et sa date de fabrication
- Du renseignement des lots de validation
- Du respect du flux de changement
- De l'atteinte des critères de l'objectif du changement

6. Action de surveillance

Une action de surveillance est une action facultative intervenant après la clôture du changement permettant de vérifier l'efficacité de ce dernier dans le temps. Le responsable du changement en coordonne la réalisation, les responsables d'actions

la réalise et la documente selon les délais impartis tandis que l'AQ vérifie la complétude pour clôture.

3.3 La Revue Qualité Produit

Les revues qualité produit (PQR) sont des bilans synthétiques annuels retraçant toutes les informations relatives à un produit et les comparant avec la revue de l'année précédente. Ces PQR ont été intégrée en 2005 dans le chapitre 1 « Système Qualité Pharmaceutique » des BPF. Il y est spécifié qu'elles doivent comprendre :

- Une revue des matières premières et des articles de conditionnement
- Une revue des contrôles en cours de fabrication critiques et des contrôles des produits finis
- Une revue de tous les lots non conformes avec les investigations correspondantes
- Une revue de toutes les déviations significatives, de leur investigation et l'efficacité des CAPAs correspondants
- Une revue de tous les changements sur les procédés ou sur les méthodes d'analyse
- Une revue des variations d'autorisation de mise sur le marché déposées, octroyées ou refusées
- Une revue des résultats du programme de suivi de stabilité
- Une revue de tous les retours, les réclamations et rappels liés à des problèmes de qualité avec les investigations correspondantes
- Une revue de la pertinence de toute mesure corrective antérieure relative au procédé de fabrication du produit ou aux équipements
- Dans le cas de nouvelles autorisations de mise sur le marché et de variations, une revue des engagements pris après mise sur le marché
- Le statut de qualification des principaux équipements et des utilités
- Une revue des contrats et/ou cahier des charges techniques

Les PQR sont des outils d'amélioration continue car elles permettent d'avoir une vision globale de la production, de mettre en évidence toute évolution, d'identifier des axes d'amélioration à apporter au produit et aux procédés mais également des outils de

communication aux autorités, permettant d'instaurer un niveau de confiance acceptable dans la qualité des produits.

L'assurance qualité opérationnelle intervenant en tant qu'approbateur dans différents système qualité, elle peut être sollicitée dans l'évaluation des données.

Par exemple, elle peut se charger du bilan des déviations de son secteur. En triant les déviations sur un an, selon leur thème, l'assurance qualité va pouvoir mettre en évidence les déviations « significatives » s'il y en a : les critiques, les récurrences et les répétitions. A ces déviations vont être associées les actions mises en place et la résolution, ou non du problème. Après identification de ces déviations un bilan global sur le secteur est effectué, en prenant en compte le nombre de lots fabriqués, et en comparant les résultats avec l'année précédente. Au final, l'AQ va statuer sur la maîtrise ou non du procédé, la nécessité de mettre en place de nouvelles actions et des points de vigilance pour l'année suivante. Tout cela sera ensuite renvoyé au service PQR afin qu'il l'intègre au bilan final.
Une revue de consolidation des données de la revue qualité produit sera ensuite réalisée avec tous les services participants et le pharmacien responsable (intérimaire).

3.4 La gestion de la documentation

Dans l'industrie pharmaceutique, la gestion documentaire est un pilier fondamental pour garantir la conformité aux exigences réglementaires, notamment celles imposées par des autorités telles que l'ANSM. Cette gestion des documents doit permettre un suivi rigoureux des révisions et des approbations, incluant un historique complet des modifications et l'identification claire des responsables à chaque étape. La diversité des documents concernés (procédures, protocoles de qualification, rapports de validation de nettoyage…) impose la mise en place de processus fiables.

Après rédaction ou modification du document, deux étapes clés vont intervenir : la vérification et l'approbation. Selon la nature du document, l'assurance qualité peut intervenir en tant que vérificateur (par exemple pour une procédure liée à une activité qualité) ou en tant qu'approbateur (comme pour un mode opératoire en production), cependant ces deux rôles sont distincts et complémentaires.

3.4.1 Vérification

Le rôle du vérificateur d'un document consiste à s'assurer de sa qualité, de sa cohérence et de sa précision. Cette vérification vise à garantir que les informations présentées sont exactes, à jour et conformes aux exigences réglementaires, normatives ainsi qu'aux politiques et procédures internes de l'entreprise. En tant qu'expert du sujet, le vérificateur maîtrise les processus de production documentaire ainsi que les cadres réglementaires applicables. Il dispose également d'une expertise sur le contenu même du document, ce qui lui permet d'en évaluer la pertinence et la cohérence. Son intervention représente un contrôle de qualité approfondi, portant sur chaque détail : exactitude des données, validité des références et conformité globale aux exigences en vigueur.

3.4.2 Approbation

Le rôle de l'approbateur commence après celui de vérificateur. Il consiste à garantir qu'un document a été vérifié et qu'il est conforme aux exigences réglementaires, normatives, ainsi qu'aux politiques et procédures internes de l'entreprise. Il s'assure que le contenu est précis, cohérent et adapté à l'usage prévu. L'approbation marque l'étape finale avant la diffusion et l'utilisation opérationnelle du document. Le niveau hiérarchique requis pour approuver un document dépend de sa nature et de son importance. L'approbateur doit avoir une connaissance approfondie des processus de gestion documentaire, des exigences qualité et du contexte dans lequel le document sera utilisé. Contrairement au vérificateur, il n'est pas tenu d'examiner chaque détail, mais doit s'assurer que les contrôles nécessaires ont été effectués par les personnes compétentes.

Ainsi, le rôle d'approbateur, plus global en matière de qualité, est complémentaire à celui de vérificateur : ensemble, ces deux étapes permettent d'identifier d'éventuelles erreurs, incohérences ou lacunes, contribuant ainsi à prévenir les risques liés à une mauvaise utilisation de l'information.

Leur bon exercice est crucial pour prévenir les erreurs documentaires susceptibles de générer des déviations, voire d'avoir un impact sur la sécurité du produit ou du patient.

3.5 Revue des dossiers de lot

3.5.1 Le dossier de lot

Comme expliqué précédemment, la documentation est un aspect majeur pour un site de production. Le dossier de lot est constitué d'un ensemble de documents permettant de reconstituer l'historique des opérations de fabrication, de conditionnement et de contrôle de chaque lot. Le dossier de lot va notamment contenir les enregistrements, qui font partie des documentations nécessaires selon le guide des BPF. Ces enregistrements sont définis comme les documents qui « […] *apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués y compris du point de vue de leur distribution. Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements.* ». Cela va permettre d'assurer aussi bien la fiabilité que l'intégrité des données.

Le dossier de lot est le reflet de l'AMM, c'est la preuve documentée que les produits sont toujours fabriqués de la même manière au fil du temps, avec les mêmes caractéristiques, notamment grâce à une standardisation des processus. Il sert à garantir la bonne production du lot et donc l'efficacité (protection contre la bonne maladie), la sécurité et la qualité des médicaments. Ainsi, il va apporter les preuves pour la libération du lot en statuant la conformité vis-à-vis de l'AMM et des BPF. Le dossier de lot assure également la traçabilité, un autre élément requis par le guide des BPF. Cependant, le dossier lot ne doit pas être un document immuable : il doit pouvoir être adapté aux changements de réglementation ou amélioré grâce à l'accumulation de nouvelles connaissances vis-à-vis des produits et des processus.

Le dossier de lot doit être complété en temps réel par la production, et les diverses problématiques remontées au plus tôt, cependant une erreur ou un oubli étant toujours possible, seule une bonne revue de ce dossier permet de garantir la qualité et la traçabilité voulue.

3.5.2 Revue du dossier

Selon la complexité du procédé, un dossier de lot peut être séparé en différents dossier de fabrication consacré à une étape précise du procédé (ex : *chromatographie*) ou plus générale (ex : *purification/répartition/mirage/conditionnement pour un médicament dérivé du plasma*). L'AQ op va être en charge de la vérification interne et détaillée des dossiers de fabrication de son secteur. Lors de sa revue il va notamment s'assurer que :

- Toutes les étapes de fabrication ont été exécutées conformément aux procédures/l'AMM
- Les enregistrements sont complets, lisibles, datés et visés
- Tout écart ou anomalie a engendré l'ouverture d'une déviation
- Toutes les matières premières consommées et équipements utilisés sont conformes.
- Les résultats de contrôle sont dans les spécifications.

En cas de non-conformité, une déviation sera ouverte.

3.5.3 Certification

Selon la taille de la structure, les fonctions d'assureur qualité et de certification peuvent être regroupées au sein d'un même service. Contrairement à la revue du dossier, les pharmaciens libérateurs vont s'intéresser à l'ensemble du dossier de lot : ils vont vérifier l'ensemble des dossiers de fabrications, des résultats laboratoire et des déviations. Après avoir pris connaissance de l'ensemble des éléments composant la fabrication du produit ils pourront donner leur avis final sur le lot.

Après, avoir déclaré la conformité du lot aux exigences réglementaires, ce dernier pourra être libéré pour la vente ou la distribution.

3.6 Participation aux analyses de risque

3.6.1 Risque et Gestion des risques

La définition du risque est différente de celle du danger. Ainsi, selon le Centre Canadien d'Hygiène et de Sécurité au Travail, le danger pourrait être définit comme « *une source potentielle de dommage, de préjudice ou d'effet nocif à l'égard d'une chose ou d'une personne* » tandis que le risque serait la « *probabilité de subir un préjudice ou des effets nocifs en cas d'exposition à un danger* ». Le risque ferait donc suite à un danger.

La gestion du risque qualité fait partie intégrante du système qualité. Elle est basée sur deux principes fondamentaux :

- L'évaluation du risque qualité qui doit se baser sur la connaissance scientifique et qui est étroitement liée à la protection des patients,
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité qui doit être proportionné au niveau de risque considéré.

Afin de mettre en place une gestion de risque efficace, une équipe pluridisciplinaire, incluant à la fois des experts dans les domaines concernés et des personnes compétentes dans la gestion du risque qualité, doit être constituée [18].

3.6.2 Différents outils d'analyse de risque

3.6.2.1 RRF = Risk Ranking and Filtering

Il s'agit d'un outil d'aide à la décision permettant de traiter la première phase clé du processus de management des risques : l'appréciation des risques.
Il consiste à décomposer le risque initial en plusieurs composantes afin d'identifier les facteurs de risques. Chaque facteur de risque est ensuite évalué et sa contribution au risque total est estimée. La combinaison de ces facteurs de risques va permettre une cotation qui sera utilisée pour classer les risques entre eux. Ce classement selon la criticité va permettre de filtrer ceux nécessitant des attentions prioritaires.

Il va être utilisé plutôt pour des analyses macro des processus, produit ou des procédés.

Cet outil pourra par exemple être utilisé dans le choix d'un worst case pour une validation de nettoyage ou encore l'identification de situations potentiellement dangereuses.

Après avoir établi les priorités au niveau macroscopique, d'autres outils d'analyse plus complexes pourront être utilisés sur des champs plus restreints :

3.6.2.2 AMDE et AMDEC = Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets (et de leur Criticité)

Il s'agit d'un outil qui consiste à identifier l'ensemble des disfonctionnements potentiels, d'évaluer leur effet, les hiérarchiser selon leur risque afin de prioriser les actions.
Selon la norme NF EN IEC 60812, l'AMDE « *vise à établir dans quelle mesure des entités ou des processus sont susceptibles de ne plus s'acquitter de leur fonction, de manière à pouvoir identifier tout traitement exigé. […] Lorsque le classement de la criticité concerne au moins la sévérité des conséquences, et souvent d'autres mesures d'importance, l'analyse est appelée analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).* »
L'outil utilise une démarche dite « inductive », c'est- à-dire qu'elle a pour point de départ l'identification exhaustive des défaillances pour ensuite étudier les causes racines et les effets sur le système. [19]

3.6.2.3 HACCP = Hazard Analysis and Critical Control Point (Analyse des dangers et maîtrise des points critiques)

Il consiste à analyser les risques de contamination à chaque étape, de déterminer les points critiques de rôle, c'est-à-dire les étapes où un contrôle est essentiel pour éliminer ou réduire un risque, d'en déterminer les limites critiques (ex : *pH, durée*). Ces CPP devront ensuite être placés sous surveillance, enregistrés et une méthodologie devra être décrite en cas de dépassement de la limite fixée.
Ces contaminations peuvent être à la fois chimique (résidus de solvant…), biologique (contamination microbiologique…) ou physique (particule…).

3.6.2.4 HAZOP = HAZard and OPerability analysis

Il s'agit d'un outil d'analyse des risques de dérive pour des paramètres mesurables.

Cette méthode consiste à simplifier le processus en petites sections plus faciles à gérer et appelées « nœuds ». L'équipe chargée de l'analyse de risque va ensuite déterminer des mots-clés (ex : *pas de, trop de…*) et les associer aux différents paramètres dont dépend le système et qui représenteront les différents types de dysfonctionnements pouvant être rencontrés (exemple : débit, pression, température…).
Cette identification des dangers nœud par nœud, pousse ainsi à identifier les causes et les conséquences puis permet de réfléchir aux moyens de détection e*t de prévention.*

3.6.3 Exemple d'une analyse de risque

La présence de condensation sur des boucles d'eau en production pourrait favoriser le développement des germes, avoir un impact sur l'environnement du local et donc possiblement sur les produits. Afin de remédier à cette problématique différentes approches techniques peuvent être envisagées (ex : *calorifugeage, modification de la température de la boucle/du local*…), cependant ces dernières ne sont pas forcément réalisables sur l'ensemble des boucles d'eau voir peuvent entrainer d'autres problématiques. Ainsi, si les solutions techniques envisageables selon les contraintes de l'installation existante ont été testées sans succès, la réalisation d'une analyse de risque peut permettre de vérifier que la situation est sous maîtrise.

La première étape de l'analyse de risque est de définir le périmètre de l'analyse et donc de recenser l'ensemble des locaux où une boucle d'eau est présente et de vérifier la présence de condensation sur ces dernières.

Après ce travail de cartographie, la prochaine étape est d'évaluer la criticité par local. Cette criticité est calculée en tenant compte de trois aspects : la gravité, la fréquence et la détectabilité. Une équipe pluridisciplinaire (assurance qualité, assurance de stérilité, production…) est en charge de définir les critères que l'on peut associer à chaque facteur de la criticité :

- Gravité =
    - Type d'activité : Contact produit ou non (cuve ouverte…)

    - Proximité de la boucle vis-à-vis des activités de production réalisées dans le local
  - Fréquence = Tendance environnementale dans le local sur une période d'un an (nombre de prélèvement hors critère d'acceptation/hors limite d'alerte)
  - Détectabilité =
    - Visibilité de la boucle/condensation
    - Fréquence des prélèvements de surface dans les locaux

Chaque critère est associé à une note allant de 1 à 4. Ceux-ci sont ensuite multipliés. A partir de ces 3 facteurs, une matrice a été établie et est reprise ci-dessous. 3 niveaux de risque ont été identifiés :

- Un niveau de **risque faible** en vert représente un risque sous contrôle où aucune action particulière n'est mise en place dans le local
- Un niveau de **risque modéré** en orange signifie qu'une analyse spécifique du local est à réaliser et une action pourra être mise en place
- Un niveau de **risque élevé** en rouge où une action ciblée doit être mise en place

		Fréquence		
		1	4	16
Gravité x Détectabilité	1	1	4	16
	2	2	8	32
	4	4	16	64
	8	8	32	128
	16	16	64	256
	32	32	128	512
	64	64	256	1024
	128	128	512	2048
	256	256	1024	4096

Figure 10:Matrice Criticité

3.7 La Présence terrain

L'assureur qualité opérationnel doit être présent à tout moment pour répondre aux questions de la production. Il est également chargé d'autres missions plus spécifiques lorsqu'il descend en production.

3.7.1 En routine

3.7.1.1 La revue des logbooks

Le chapitre 4 des BPF est consacré à la documentation, c'est donc un aspect majeur pour un site de production. Elles font notamment référence à des « cahiers de routes » des équipements qui doivent mentionner « *par ordre chronologique, et selon les cas, l'utilisation qui en est faite, les opérations d'étalonnage, d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations* ». Ces « cahiers de routes » peuvent également être appelés « logbook ». L'AQ participe à l'ouverture, la revue et à la clôture de ces cahiers d'enregistrements.

Afin de permettre une réconciliation, ces logbooks sont numérotés chronologiquement et transmis par le service documentation à la production. Avant d'autoriser son utilisation, le rôle de l'assurance qualité est de vérifier qu'il s'agit de la bonne version du logbook, de la cohérence des informations (nom de l'équipement…) et qu'aucun autre logbook n'est actuellement ouvert pour l'équipement.

Suite à cela, le logbook est amené dans le local de production. Une revue de ces logbooks présents en zone est réalisée par l'assurance qualité à une fréquence adaptée afin de vérifier :

- Le respect des bonnes pratiques documentaires, c'est-à-dire que toutes les données sont claires, lisibles, attribuables et complètes. Si des corrections ont été apportées elles doivent être datées, visées et expliquées, tout en permettant la lecture de la donnée originale.
- Pour certaines équipements, tels que les balances, la bonne réalisation de la vérification journalière de l'équipement, et notamment la cohérence et la conformité avec le ticket de données brutes joint.

Lorsque l'ensemble des pages a été utilisé, une dernière revue sera réalisée avant archivage.

3.7.1.2 Les instructions particulières

Pour chaque écart prévu à la formule et aux instructions de fabrication, une « Instruction Particulière » (IP) doit être mise en place. Ces demandes d'IP peuvent être faites par divers services (Production, Laboratoire, Validation...) dans le cadre, par

exemple, de lots d'essais, de qualification/validation ou pour la mise en place de mesures compensatoires.

Un des rôles de l'AQ est de s'assurer que ces IP sont correctes avant de les autoriser, c'est-à-dire :

-Qu'elles sont rédigées sur la bonne trame de formulaire, avec la version en vigueur

-Que la demande relève bien d'une instruction particulière : limitée dans le temps et en accord avec les BPF et l'AMM du produit

-Que la demande soit réaliste, claire et complète pour la production

Afin de faciliter leur identification, chaque IP possède un « nom » unique (*par exemple : année en cours + nombre chronologique*).

Lors de la réception des dossiers de fabrication d'un lot, chaque IP va être ajoutée dans le dossier de fabrication associé au lot et à l'étape concernée. Afin de s'assurer de la bonne connaissance de l'instruction, l'AQ va se charger de vérifier que : toutes les IPs ont bien été ajoutées avec leurs annexes si nécessaires, que l'ensemble des pages de l'IP sont présentes, que la bonne version de l'IP a été utilisée et que la production a annoté les pages concernées si nécessaire.

Par essence, les instructions particulières sont des documents temporaires et limités. Une vérification périodique des IP en cours est donc primordiale. Si elles ne sont plus applicables elles devront être clôturées et archivées

3.7.1.3 Housekeeping

Des visites des zones de production par un binôme production/assurance qualité sont organisées : ces visites sont appelées « housekeeping (HK) ». Lors de ces tours des locaux, il s'agit de s'assurer de manière exhaustive de l'état des équipements, des locaux, des procédures... Pour se faire l'outil 5S est utilisé. Il s'agit d'une méthode d'amélioration de l'organisation d'un espace de travail où chaque S correspond à une action :

- **Supprimer** : Jeter ce qui est inutile et rapprocher ce qui est utile
- **Situer** : Trouver une place pour chaque objet en classant de manière pertinente et en vérifiant l'accessibilité
- (Faire) **Scintiller** : Nettoyer

- **Standardiser** : Le tri, le rangement et le nettoyage doivent être maintenus dans le temps
- **Suivre** : Amélioration continue

Au cours de ces visites, une attention particulière va également être portée aux éléments considérés à risques en termes de contamination/dissémination de contamination microbienne.
Suite à ces constats, des actions peuvent être mises en place (ex : *ouverture d'une demande d'intervention technique pour réparer le sol*) et l'efficacité des actions sera vérifiée lors du prochain HK.

3.7.1.4 Gemba

Le terme « Gemba » provient de la langue japonaise où il signifie « l'endroit réel », c'est-à-dire l'endroit où les choses se passent réellement [20]. Dans le cas d'un assureur qualité il s'agit des ateliers de production. Le terme traduit l'idée que les problèmes ne peuvent être réellement compris et résolus qu'en allant sur place pour observer, poser des questions et comprendre les processus. En discutant avec les opérateurs cela permet à la fois de comprendre leurs difficultés mais également d'identifier des pistes afin d'améliorer les processus de manière concrète.
Ces gembas peuvent être réalisés dans le cadre de traitement de déviation mais également suite à la réalisation d'une analyse de risque du process afin d'identifier les étapes les plus à risque.

3.7.2 Arrêt de Production et Arrêt Technique

Des interruptions des unités de productions peuvent être programmées et divisées en deux catégories : l'arrêt technique (AT), durant lequel les centrales de traitement d'air (CTA) sont arrêtées et les locaux déclassés, et l'arrêt de production (AP), sans arrêts des CTA.
Ces différents arrêts permettent notamment :

- Le maintien de l'état qualifié des installations

- L'entretien périodique des locaux et équipements nécessitant des arrêts de production
- La prévention des dysfonctionnements des équipements
- Les vérifications réglementaires
- La réalisation des travaux neufs planifiés.

3.7.2.1 Préparation de l'arrêt

Avant de commencer un arrêt de production il est nécessaire d'établir :

- Le planning définitif
- La liste des demandes de change control devant avoir lieu durant l'arrêt
- Les prérequis et livrables pour la reprise des activités, notamment les check-lists à remplir ainsi que les différents prélèvements, nettoyage/décontamination à effectuer sur les équipements

Avant ces arrêts, une visite des différents ateliers de production par un binôme AQ/Prod va également être effectuée afin de vérifier que les locaux sont préparés. Lors d'un arrêt technique, la mise en sache des consommables et le bâchage des équipements va également être contrôlé afin de limiter leur contamination suite à l'arrêt des CTA.

3.7.2.2 Exemple de gestion d'une reprise d'activité post arrêt

Des réunions sont organisées afin de vérifier le bon déroulement de l'arrêt et le respect du planning.

1. Réception des travaux

Des DIT, Demande d'Intervention de Travaux, sont ouvertes toutes l'année. Certains de ces travaux ne peuvent être effectués qu'en cas d'arrêt de la production. Un binôme AQ/Prod va avoir la charge de vérifier la bonne réalisation de ces travaux, accompagné d'une personne de la maintenance. Cette réception va se dérouler en trois étapes :

- La **pré-réception des travaux** qui va permettre à la fois de vérifier l'avancement des travaux mais également d'identifier les possibles demandes supplémentaires qui n'avaient pas été identifiées par des DIT.

- La **réception finale**, où le trinôme AQ/Prod/Maintenance va vérifier la réalisation de toutes les demandes. A noter que certaines modifications mineures peuvent encore être effectuées durant cette visite (ex : *colmatage de griffe sur le sol à l'aide de silicone*).

- La **rédaction du rapport**, retraçant l'ensemble des demandes de travaux par atelier, leur réalisation ou non, avec justification dans ce dernier cas. Ce rapport va permettre de statuer sur l'acceptation globale des travaux de l'atelier.
  3 statuts sont possibles :
  - Non accepté : Les unités de productions ne pourront pas redémarrer
  - Accepté avec réserve : des travaux supplémentaires sont à prévoir avant ou pendant le prochain arrêt mais n'empêchent pas la reprise de l'atelier
  - Accepté

Une réception de travaux spécifiques aux différents projets peut également être réalisée avec le service ingénierie et la qualification au besoin.

2. Autorisation de circulation dans les zones communes

Avant d'arriver dans les locaux de production des différents ateliers le personnel doit transiter par les locaux dit « communs » du secteur (ex : *vestiaires, couloir…*). Il est donc nécessaire de commencer par l'autorisation de ces zones communes. Cette autorisation va se baser sur une vérification exhaustive de la conformité de :

- La réception des travaux
- L'environnement (différentiels de pression, nettoyage des locaux…)
- Des bilans fluides et métrologie
- Des bilans de qualification et validation
- La visite des zones communes

3. Autorisation de remise en exploitation des ateliers

L’autorisation de l’ensemble des ateliers de production sera également donnée par l’assurance qualité. Les vérifications sont semblables à celles des zones communes, mais certains points sont spécifiques aux locaux de production :

- Bilan des fluides
- Bilan des CC
- Matériel : stockage, transfert et nettoyage extérieur du matériel mobile, courbes de températures des enceintes de stockage …
- Visite de l’atelier : vérification de l’état général du local, la présence des procédures en copie gérée ainsi que leur version, la présence des logbooks des équipements et la présence des étiquettes de métrologie…

  Un plan d’action, à effectuer avant la reprise thérapeutique, pourra être défini en cas d’écart constaté mais non bloquant pour les tests de remise en exploitation.

Les « tests de remise en exploitation », permettant de vérifier le bon fonctionnement de l’atelier, pourront ensuite être lancés par la production.

4. Autorisation de reprise des lots thérapeutique

Pendant les tests de remises en exploitation, un dossier va être rempli par la production. Une revue de la conformité de ce dossier par la production et un assureur qualité est obligatoire avant autorisation de fabrication des lots thérapeutiques.
D’autres éléments seront également suivis, notamment la mise en application du plan d’action défini lors de l’autorisation de remise en exploitation.

4. CONCLUSION

La fabrication de médicaments dérivés du sang représente un véritable défi. En effet, le plasma n'est pas une matière première comme les autres, d'une part pour le risque de contamination biologique inhérent à sa nature, et d'autre part par son obtention reposant sur les dons du sang (plus de 10 000 dons du sang peuvent être nécessaires à la fabrication d'un seul lot). De ce fait, chaque produit refusé suite à la détection d'un risque qualité, ne représente pas uniquement une perte financière mais également un enjeu éthique vis-à-vis du respect et de la valorisation des dons ainsi qu'une véritable perte de chance pour les patients qui sont atteint de maladies graves, souvent rares.

Ainsi, la purification et la sécurisation biologique vont être des étapes essentielles du procédé. En effet, ces dernières vont permettre à la fois l'obtention de la protéine souhaitée tout en garantissant l'élimination des agents pathogènes potentiels. Une maîtrise rigoureuse des paramètres critiques est donc nécessaire pour assurer la qualité, la sécurité et la reproductibilité des lots.

Dans ce contexte, les assureurs qualité opérationnels vont jouer un rôle essentiel afin de garantir la qualité des médicaments. En effet, ils vont être au contact direct de la production afin de veiller à la conformité des opérations et intervenir au plus vite en cas de problèmes. Leur mission ne se limite pas à la résolution des écarts mais également à identifier les axes d'amélioration afin de renforcer en permanence la maîtrise du procédé et la qualité du produit fini.

Références bibliographiques

1. Global status report on blood safety and availability 2021. (s. d.). World Health Organization (WHO). https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240051683
2. *Albumine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL*. (s. d.). VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/albumine-15536.html
3. *Immunoglobulines anti-hépatite B : substance active à effet thérapeutique - VIDAL*. (s. d.). VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/immunoglobulines-anti-hepatite-b-12857.html
4. *Fibrinogène : substance active à effet thérapeutique - VIDAL*. (s. d.). VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fibrinogene-4186.html
5. *Alpha-1-antitrypsine humaine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL*. (s. d.). VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/alpha-1-antitrypsine-humaine-4228.html
6. AFMPS | Vos médicaments et produits de santé. https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf.
7. *Une agence au service des patients - ANSM*. (s. d.). ANSM. https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-engagements/une-agence-au-service-des-patients
8. Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011
9. Définitions : purification - Dictionnaire de français Larousse. (s. d.). Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne. https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/purification/65142
10. Tscheliessnig, A., Satzer, P., Hammerschmidt, N., Schulz, H., Helk, B., & Jungbauer, A. (2014). Ethanol precipitation for purification of recombinant antibodies. Journal of Biotechnology, 188, 17–28. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.07.436
11. Trapp, A., Faude, A., Hörold, N., Schubert, S., Faust, S., Grob, T., & Schmidt, S. (2018). Multiple functions of caprylic acid-induced impurity precipitation for process intensification in monoclonal antibody purification. Journal of Biotechnology, 279, 13–21. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.05.001

12. (s. d.). Le réseau des chimistes - Société Chimique de France (SCF). https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/1978-54-sept-p37-marze.pdf
13. Khanal, O., Xu, X., Singh, N., Traylor, S. J., Huang, C., Ghose, S., Li, Z. J., & Lenhoff, A. M. (2019). DNA retention on depth filters. Journal of Membrane Science, 570-571, 464–471. https://doi.org/10.1016/j.memsci.2018.10.058
14. Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements. (s. d.). Page d'accueil | Leem. https://www.leem.org/les-biomedicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements
15. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM. (s. d.). ANSM. https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain
16. Barin, F. (2008). La sécurité virale des médicaments d'origine biologique. Annales Pharmaceutiques Françaises, 66(3), 129–139. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.05.004
17. Root Cause Analysis : A Step-By-Step Guide to Using the Right Tool at the Right Time. (2014). Productivity Press.
18. ICH guideline Q9 on quality risk management
19. SEVERAC, C. P. T. H. (2022). L'analyse de risque selon la méthode AMDEC et son utilisation dans l'approche Quality by Design. Application au développement d'un nouveau procédé de production de médicaments radiopharmaceutiques https://dumas.ccsd.cnrs.fr/MEM-UNIV-BORDEAUX/dumas-03944571v1
20. *Client Challenge*. (s. d.). Lean Enterprise Institute | Learn Lean Thinking & ; Practice. https://www.lean.org/lexicon-terms/gemba-walk/

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Noyelle

Prénom : Florine

Titre de la thèse : Le rôle de l'Assurance Qualité Opérationnelle dans la purification des médicaments dérivés du plasma

Mots-clés : Assurance qualité ; Purification ; Médicament dérivés du sang ; Déviations

Résumé :

Les médicaments dérivés du plasma nécessitent des procédés de purification et de sécurisation biologique afin de s'assurer de leur qualité, de leur sécurité et de répondre aux différentes exigences réglementaires. Cette thèse s'intéresse plus particulièrement aux différentes missions de l'assurance qualité opérationnelle dans la maîtrise de ces procédés au sein d'un site de production pharmaceutique.

Membres du jury :

Président : Professeur SIEPMANN Juergen, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Assesseur(s) : Professeur SIEPMANN Florence, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille)

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur EL OUASSAIDI Youssef, Adjoint Responsable Assurance Qualité Opérationnelle au Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)