

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

**Soutenue publiquement le 29/06/2026
Par Monsieur Maxence BETTON**

« L'eau pour préparations injectables dans l'industrie pharmaceutique »

Membres du jury :

Président : Monsieur Bertrand DECAUDIN, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier – Université de Lille et CHU de Lille

Assesseur : Madame Mounira HAMOUDI, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle – Université de Lille.

Directeur, Membre extérieur : Monsieur François DELVAL, Docteur en Pharmacie, Directeur des affaires pharmaceutiques – GSK Saint-Amand-les-Eaux

Université de Lille

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

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

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

Pascal ODOU

Anne GARAT

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

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	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.



Remerciements :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur François DELVAL, Directeur des opérations pharmaceutiques chez GSK, qui a dirigé cette thèse. Son expérience des systèmes d'eau en production pharmaceutique a permis d'approfondir ce travail. Son soutien et ses conseils avisés m'ont accompagné tout au long de ma formation et de la rédaction de cette thèse.

Je remercie Monsieur Bertrand DÉCAUDIN, Professeur des universités-Praticien hospitalier, d'avoir présidé ce jury. L'étendue de son expertise en pharmacie et ses conseils au cours de ce travail ont été très précieux.

Mes remerciements vont également à Madame Mounira HAMOUDI, Maître de Conférences des Universités. Je lui suis reconnaissant pour la confiance qu'elle m'a témoignée au fil de mes études, ainsi que pour son accompagnement constant, qui s'est prolongé jusqu'à la réalisation de cette thèse.

Je remercie chaleureusement les entreprises qui m'ont accueilli en stage au cours de ma formation, ainsi que les anciens collègues et toutes les personnes qui ont accepté de me consacrer du temps. Leurs échanges, leurs conseils et leurs retours d'expérience ont eu une place importante dans mon parcours et dans la construction de cette thèse.

Enfin, je tiens à remercier sincèrement ma famille, mes proches et mes amis pour leur soutien constant tout au long de mes années d'études. Leur présence, leur patience et leur confiance ont compté à chaque étape de ce parcours, jusqu'à l'aboutissement de cette thèse. Je leur suis profondément reconnaissant pour tout ce qu'ils m'ont apporté, sur le plan personnel comme dans les moments les plus exigeants de ma formation.

Abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANVISA	Agence nationale de surveillance sanitaire brésilienne
API	Água para Injeção / Eau pour préparations injectables
AQ	Assurance Qualité
ARS	Agences régionales de santé
AUP	Água Ultrapurificada / Eau ultrapurifiée
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective and Preventive Actions / Actions correctives et préventives
CFR	Code of Federal Regulations
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
DQ	Qualification de design
EMA	European Medicines Agency / Agence européenne du médicament
EPDM	Éthylène-propylène-diène monomère
EPPI /PPI	Eau pour préparations injectables
FAT	Acceptation des équipements chez les fournisseurs
FDA	Food and Drug Administration
FMEA	Analyse des modes de défaillance et de leurs effets
ICH	International Council for Harmonisation
NF	Nanofiltration
OMS	Organisation mondiale de la santé
PEHD	Polyéthylène haute densité
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
PNRM	Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux
PVDF	Polyfluorure de vinylidène
QP	Qualification des performances
QO	Qualification opérationnelle
RO	Osmose inverse
RQP	Revue qualité produit
SAT	Acceptation des équipements sur le site
SOP	Standard Operating Procedure
UF	Ultrafiltration
URS	Cahier des charges utilisateur
USP	Pharmacopée américaine
VC	Compression de vapeur
VMP	Plan de validation

Liste des figures

Figure 1 : Représentation de Lewis et 3D de la molécule d'eau	18
Figure 2 : Liaisons hydrogène entre molécules d'eau.....	20
Figure 3 : Les cycles de l'eau	24
Figure 4 : Répartition de la masse hydrique totale du corps entre les compartiments	30
Figure 5 : Influence de l'osmolarité sur les érythrocytes	32
Figure 6 : Tableau récapitulatif des exigences des pharmacopées pour l'eau purifiée	46
Figure 7 : Tableau récapitulatif des exigences des pharmacopées pour l'eau PPI...	48
Figure 8 : Les trois types de rouging	54
Figure 9 : Illustration de la production de l'eau potable.....	58
Figure 10 : Schéma du prétraitement de l'eau	61
Figure 11 : Principe de fonctionnement d'un adoucisseur	62
Figure 12 : Principe de l'osmose inverse	64
Figure 13 : Principe de l'électrodéionisation	65
Figure 14 : Schéma d'une installation classique d'eau PPI	71
Figure 15 : Tableau récapitulatif des maintenances d'une installation d'eau PPI	76
Figure 16 : Cycle de vie d'un biofilm	85
Figure 17 : Particules de verre en suspension dans un flacon	86
Figure 18 : Altération du verre en milieu aqueux	87

Table des matières

Remerciements :	12
Abréviations	13
Introduction	17
1 Contexte et usage de l'eau	18
1.1 Propriétés chimiques et physiques	18
1.1.1 La molécule H ₂ O	18
1.1.2 Interactions et structure	20
1.2 Usages quotidiens et industriels	22
1.2.1 Histoire de l'accès à l'eau et de sa purification	22
1.2.2 Cycles de l'eau	24
1.2.3 Usages pharmaceutiques	27
1.3 Rôle biologique et propriétés physiologiques critiques	30
1.3.1 Rôle biologique	30
1.3.2 Propriétés physiologiques critiques	32
2 Règlementation et référentiels qualité	35
2.1 Cadre réglementaire	35
2.1.1 Pharmacopées	35
2.1.2 Bonnes pratiques	40
2.1.3 Harmonisation des pratiques	42
2.1.4 Formations	43
2.2 Spécifications des eaux pharmaceutiques	44
2.2.1 Eau potable	44
2.2.2 Eau purifiée	45
2.2.3 Eau pour préparations injectables	47
3 Production et maîtrise	49
3.1 Risques qualité et conséquences cliniques	49
3.1.1 Contaminations	49
3.1.2 Interactions avec les matériaux	53
3.2 Production et distribution	57
3.2.1 Production amont de l'eau potable	57
3.2.2 Prétraitements	59
3.2.3 Purification	63
3.2.4 Stockage et distribution	69
3.3 Maîtrise des installations	72
3.3.1 Surveillance continue	72
3.3.2 Maintenance	75
3.3.3 Gestion des déviations	77

3.4	Validation	78
3.4.1	Contraintes de conception et cahier des charges	78
3.4.2	Qualification	80
3.5	Contrôles avant libération.....	82
4	Incidents qualité et rôle du pharmacien.....	83
4.1	Historique des incidents qualité.....	83
4.1.1	Cas de contamination par biofilm	84
4.1.2	Cas de contamination particulaire	86
4.2	Missions du pharmacien.....	89
4.2.1	Maitrise des risques	89
4.2.2	Libération des lots	91
4.2.3	Déclaration des défauts qualité	92
	Conclusion	93
	Bibliographie	94
	Annexe 1 : Schema explicatif des qualités d'eaux décrites dans la pharmacopée américaine (USP 1231)	100
	Annexe 2 : Liste des spécialités concernées par le retrait de lot LFB en 2018.....	101

Introduction

L'eau représente environ 60 % (1) du poids de notre corps, c'est notre principal constituant. Elle est également l'ingrédient principal de la plupart des médicaments sous forme liquide. On la retrouve dans quasiment tous les procédés de fabrication comme excipient, solvant de synthèse ou agent de mise en forme. Son usage s'étend jusqu'au lavage et à la stérilisation des équipements. Elle intervient ainsi à toutes les étapes du cycle de vie d'un médicament. Depuis la synthèse des principes actifs jusqu'à la fabrication, au contrôle et à la reconstitution des formes pharmaceutiques.

Son omniprésence s'explique par son innocuité pour l'Homme, mais également par sa capacité à dissoudre les éléments chimiques grâce à une forte polarité. Cette molécule simple en apparence porte en réalité un enjeu majeur pour la santé mondiale. En effet, elle permet la transmission de nombreux virus, bactéries et parasites. Sa capacité à transporter d'autres molécules peut aussi apporter des contaminations chimiques, radioactives et particulières.

Dans la vie quotidienne, nos barrières corporelles et nos défenses immunitaires permettent de se satisfaire d'une eau de qualité dite potable. Pourtant, dans le monde 26 % (2) de la population n'y a pas accès.

Pour un usage en production de médicaments injectables ou stériles, l'eau potable ne suffit plus car nos barrières et défenses sont outrepassées. La qualité nécessaire est une eau pour préparation injectable qui se doit d'être d'une innocuité absolue pour le patient. Bien plus complexe à produire et à distribuer, elle doit respecter des normes strictes.

Les pratiques de fabrication et de distribution ne cessent d'évoluer motivées par l'évolution des exigences réglementaires. Cette dynamique n'est pas vaine, car des exemples récents de rappels de lots nous montrent que la maîtrise de l'eau pour préparation injectable est complexe. Ces événements ne parviennent pas dans l'immense majorité des cas jusqu'aux patients, mais constituent un véritable défi quotidien pour les industriels du médicament. Ils placent le pharmacien au cœur de l'enjeu de maîtrise de la qualité au service du patient.

1 Contexte et usage de l'eau

1.1 Propriétés chimiques et physiques

1.1.1 La molécule H₂O

L'eau est le nom commun du monoxyde de dihydrogène, c'est une molécule composée de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène.

Les deux doublets non-liants de l'oxygène forment en repoussant les atomes d'hydrogène une molécule de forme tétraédrique de type AX₂E₂. Cette asymétrie est visible sur la Figure 1



Figure 1 : Représentation de Lewis et 3D de la molécule d'eau

L'atome d'oxygène est fortement électronégatif, ce qui n'est pas le cas des deux atomes d'hydrogène avec lesquels il forme des liaisons covalentes polaires. Cette différence crée des charges partielles négatives pour l'oxygène et positive pour les hydrogènes. Les deux moments dipolaires ne sont pas compensés en raison de la dissymétrie de la structure. La molécule est donc polaire.

Sur terre l'eau est présente dans tous les états, sous forme de solide avec la glace, de liquide ou encore de gaz appelé vapeur. À pression atmosphérique l'eau possède un point de fusion à 0 °C et un point d'ébullition à 100 °C. La sublimation est possible à basse pression et basse température permettant des procédés de lyophilisation.

La capacité thermique massique de l'eau est environ de 4,18 J.g⁻¹.K (3) sous forme liquide. C'est donc un liquide qui permet le stockage et le transfert efficace d'énergie sous forme de chaleur. Dans l'industrie pharmaceutique cette propriété est utile pour l'utilisation comme agent de stérilisation par la chaleur.

En-dehors de la forme classique H_2O qui est la plus fréquemment trouvée à l'état naturel, d'autres formes sont possibles.

C'est le cas de l'eau avec des atomes de deutérium à la place des hydrogènes. Ce qui donne de l'eau lourde utilisée en recherche ou de l'eau semi-lourde avec un seul deutérium. Sous forme naturelle l'eau semi-lourde représente 0,03 % (4) des molécules ce qui la rend négligeable.

Pour la production de médicaments radiopharmaceutiques, une eau enrichie en oxygène 18 est utilisée comme précurseur du Fluor 18 en étant la cible d'un cyclotron. L'usage de l'eau sous cette forme reste très limité.

1.1.2 Interactions et structure

La présence d'un atome fortement électronégatif possédant deux doublets non-liants comme l'oxygène forme un accepteur de liaison hydrogène. L'eau possède également deux atomes d'hydrogène qui sont des donneurs. Avec des donneurs et des receveurs sur la même molécule, l'eau a la capacité de former des liaisons hydrogène entre plusieurs molécules. La structure permet un maximum de 4 liaisons par molécule. En pratique l'instabilité des liaisons conduit à une moyenne de 3,5 liaisons par molécule. Ces liaisons sont illustrées dans la Figure 2 pour une molécule avec 4 liaisons H.

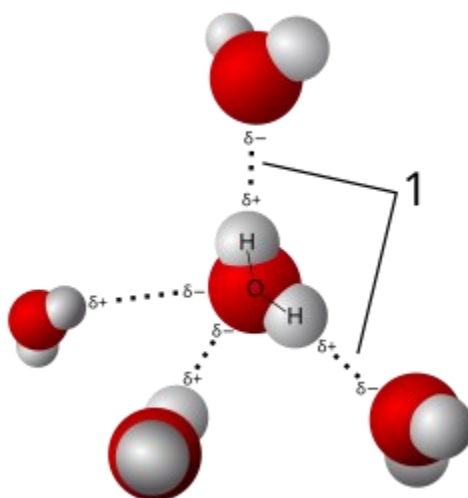


Figure 2 : Liaisons hydrogène entre molécules d'eau

Ces liaisons sont instables lors d'un état gazeux ou liquide, mais deviennent plus stables en phase solide. Elles demandent beaucoup d'énergie pour se défaire, ce qui explique ainsi la température élevée de fusion et d'ébullition de l'eau comparée aux autres molécules de masse molaire proche.

Si les liaisons sont suffisamment stables, les molécules forment un réseau de cristaux qui organise de façon structurée les molécules dans l'espace. D'un point de vue macroscopique ce réseau est ce que l'on appelle de la glace. C'est la forme solide de l'eau qui a pour particularité d'avoir une densité inférieure à la forme liquide.

L'eau est un solvant universel, c'est une conséquence de la polarité de la molécule et de sa capacité à former des liaisons H. Elle peut interagir avec toutes les substances ioniques, que ce soit des molécules polaires ou des ions en solution. Mais aussi avec toutes les molécules qui comportent un donneur ou accepteur de liaison H. Les

molécules et espèces chimiques qui comportent au moins un de ces critères sont nombreuses et justifient l'appellation « universel ».

Dans l'industrie pharmaceutique, cette propriété en fait le solvant idéal pour les formulations liquides. C'est néanmoins un risque, car c'est aussi un solvant pour les contaminants chimiques et biologiques si sa pureté n'est pas maîtrisée.

1.2 Usages quotidiens et industriels

1.2.1 Histoire de l'accès à l'eau et de sa purification

L'accès à l'eau était et reste un critère important dans le choix du lieu d'implantation des populations. À l'origine, en dehors de toute avancée technologique, nous avons besoin d'un cours d'eau ou d'une source proche du lieu d'habitation. Puis des avancées hydrologiques ont permis un accès plus facile à l'eau, on trouve les premières traces d'ouvrages destinés à l'irrigation dans la civilisation antique égyptienne. Ces avancées se poursuivent avec des systèmes de transport et de captage de plus en plus sophistiqués. Pour exemple voici des réalisations dont nous avons la preuve (5) :

- 6000 av J.C. : trace de puits en Mésopotamie,
- 2500 av J.C. : pose de tuyaux en terre cuite par les Crétois pour amener l'eau aux habitations,
- 1600 av J.C. : réalisation d'une citerne en mélèze en Suisse,
- 300 av J.C. : l'aqueduc Aqua Appia amène l'eau dans Rome après la réalisation de canaux maçonnés,
- 250 av J.C. : invention de la vis comme système de relevage de l'eau,
- 100 av J.C. : mise en place de norias sur les puits pour monter l'eau à l'aide de godets.

Jusqu'au XIXe siècle, l'eau est accessible, mais sa pureté n'est pas considérée comme un élément de santé publique. Des systèmes de filtration rudimentaire existent comme la décoloration par l'hypochlorite de sodium ou le filtre à charbon, ils sont utilisés pour la purification des eaux de teintures. Ce sont des découvertes de Claude Louis Berthollet (6), chimiste et médecin du XIXe siècle. Elles sont à la base des systèmes de purification modernes.

En 1854, une épidémie de choléra fait de nombreuses victimes à Londres, la cause est alors inconnue (7). John Snow, médecin britannique enquête et détermine grâce à la cartographie des malades du quartier que la source de la contamination est une pompe d'eau publique. La fermeture du point d'eau met fin à l'épidémie. C'est ainsi que l'on découvre le lien entre la consommation d'eau et la transmission de maladies.

« Nous buvons 90 % de nos maladies »

Louis Pasteur

L'eau est maintenant un enjeu de santé publique et la loi du 19 février 1902 relative à la protection de la santé publique (8) détermine un cadre réglementaire concernant l'accès à l'eau potable et la protection de sa qualité. On voit apparaître la première forme de surveillance des tendances de mortalité dans l'article 9 : « *Lorsque pendant trois années consécutives le nombre des décès dans une commune a dépassé le chiffre de la mortalité moyenne de la France, le préfet est tenu (...) à une enquête sur les conditions sanitaires de la commune* ».

Au cours du XXe siècle les techniques de traitement de l'eau se sont améliorées grâce à des progrès en chimie amenant la première chloration des eaux de Paris en 1911. Puis de nouvelles techniques de filtrations rapides et biologiques ont encore augmenté la qualité de l'eau distribuée. Le cas de la France n'est pas une généralité et l'accès à l'eau potable ne concernait que les trois quarts des humains en 2023.

Dans le domaine médical la purification de l'eau remonte à l'invention du manchon hippocratique fait de toile et de sable par le célèbre médecin grec Hippocrate vers - 500 av J.C. La première apparition d'une eau s'approchant de la qualité d'une eau PPI se trouve dans le Codex Medicamentarius Gallicus (9). La formulation des injections comporte de l'eau distillée comme excipient. Ce document marque la première standardisation officielle de l'eau pure destinée à usage pharmaceutique, notamment pour les dilutions et les injectables. Bien qu'il ne prévoyait pas les contrôles de stérilité et d'endotoxines, il pose les bases de ce qui deviendra plus tard la véritable eau pour préparations injectables.

Les techniques ont par la suite évolué pour apporter une première définition moderne de l'eau pour préparation injectable plus précise que la simple distillation. Elle est définie actuellement par l'agence européenne du médicament comme une eau destinée à la préparation de médicaments destinés à l'administration parentérale lorsque l'eau est utilisée comme véhicule (eau pour injections en vrac) et pour dissoudre ou diluer des substances ou des préparations destinées à l'administration parentérale (eau stérilisée pour injections) (Traduit de (10)).

1.2.2 Cycles de l'eau

L'eau disponible à l'état naturel n'est jamais complètement pure. Elle se charge de beaucoup d'éléments avec lesquelles elle entre en contact. Ce sont par exemple des ions, des molécules organiques, des gaz, des organismes vivants.

Les forces de la gravité et de rayonnement solaire provoquent le mouvement de l'eau sur terre en la faisant couler à travers les fleuves et rivières, en la faisant s'évaporer vers l'atmosphère. Tous ces mouvements entraînent le changement de composition de l'eau en fonction de sa localisation et des milieux traversés.

Pour mieux comprendre ces mouvements, on découpe le cycle de l'eau en parlant du grand cycle pour la partie naturelle entraînée par les énergies solaires et terrestres. Ainsi que du petit cycle de l'eau pour les mouvements dus à l'activité humaine. Toutes ces étapes sont illustrées dans le schéma de la Figure 3¹.

Le grand cycle de l'eau est dépendant de l'énergie solaire pour l'évaporation et de l'énergie de la gravité qui anime les écoulements. On peut décrire ce cycle en commençant par l'évaporation, c'est le passage de la forme liquide à la phase

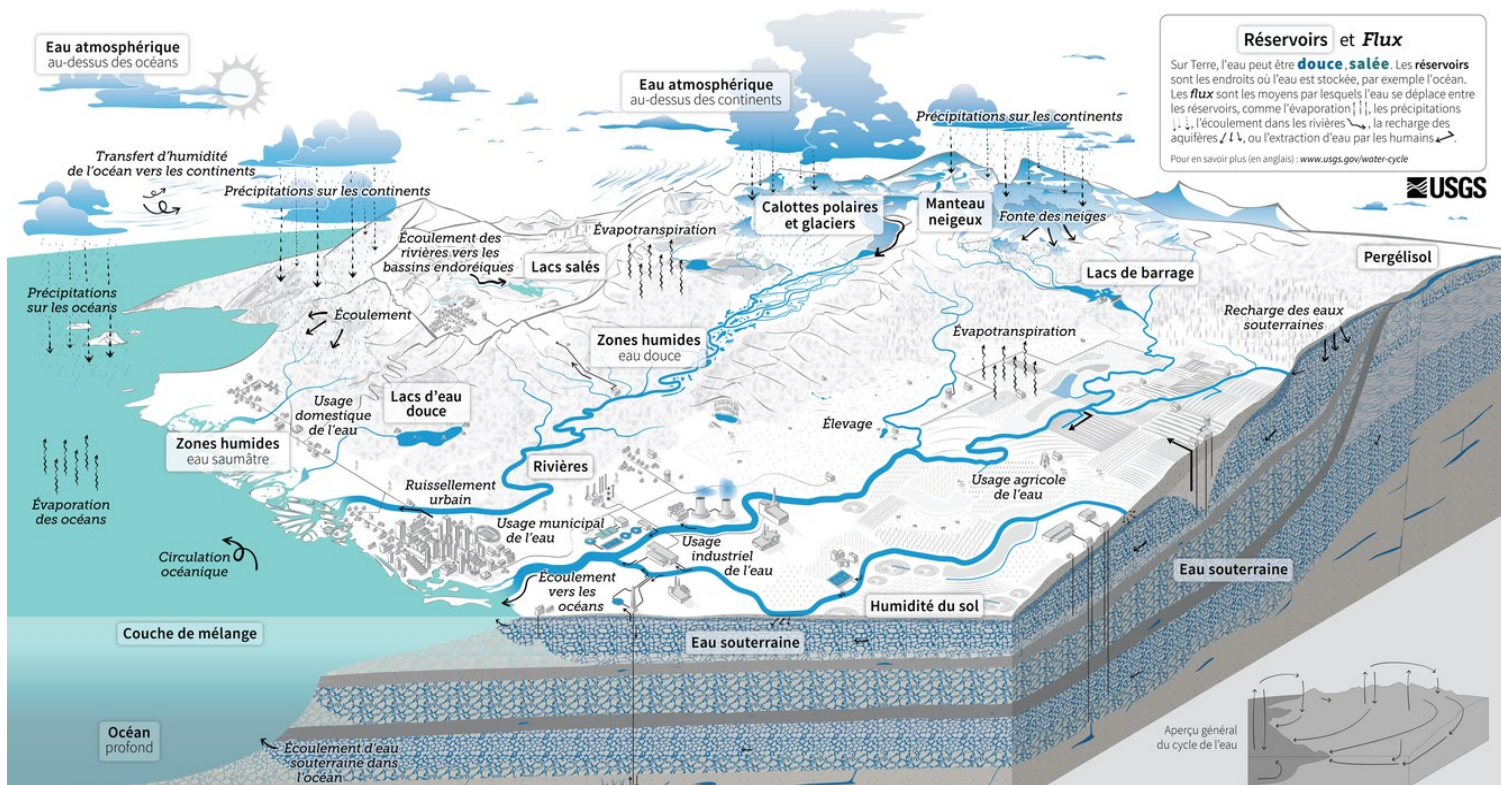


Figure 3 : Les cycles de l'eau¹

¹ Source Figure 3 : <https://www.usgs.gov/media/images/le-cycle-de-leau-water-cycle-french-png> (11)

gazeuse. L'évaporation est à l'œuvre dans les océans et sur le sol terrestre, elle permet le passage de l'eau dans l'atmosphère. Lors de cette étape l'eau perd une grande partie des éléments qu'elle transporte, car ils ne peuvent pas tous s'évaporer ou rester liés à l'eau.

L'eau est ensuite sous forme de vapeur ou de microgouttelettes dans l'atmosphère. Elle se déplace en suivant les mouvements des masses d'air puis se condense lorsque la concentration de vapeur et la température sont suffisantes. Les condensats forment des gouttes qui s'agglomèrent et retombent sur terre sous forme de précipitations. Lors du passage dans l'atmosphère l'eau se charge des éléments en suspensions tels que des virus, des pollens et des particules fines. La dissolution de CO₂ dans l'eau lors de la chute rend les gouttes légèrement acides et donc plus aptes à dissoudre des éléments une fois le sol atteint.

Sur la surface l'eau ruisselle et s'infiltre dans le sol toujours en emportant avec elle divers composés. Une part de l'eau reste stockée dans les nappes phréatiques qui sont de poches d'eau sous la surface terrestre. Une autre part se retrouve immobilisée sous forme de glace.

Enfin le cycle recommence lorsque la glace fond ou que l'eau refait surface.

Le petit cycle de l'eau vient interagir avec le grand cycle. Il est animé par des technologies humaines à des fins agricoles, de consommation ou industriels. La première étape est le captage de l'eau, pour la simplicité de traitement, on préfère des eaux peu chargées, c'est-à-dire sans sel et avec le moins de composées en suspension possible. Le captage est réalisé le plus souvent en surface dans des lacs et rivières, plus rarement directement grâce à des forages dans la nappe phréatique.

Pour un usage humain l'eau est traitée pour répondre aux normes décrites pour l'eau potable. Ces traitements comprennent des étapes de filtration, décantation et abaissement de la charge biologique par chloration et traitement UV.

Quand l'eau est considérée potable, elle est distribuée via un réseau de tuyaux. À défaut par des contenants adaptés, comme des bouteilles ou camion-citerne.

L'usage de cette eau est extrêmement large, il comprend la consommation des foyers pour l'alimentation et la cuisine, ainsi que pour le réseau domestique. Cette distribution fournit également les industriels de tous les domaines. C'est à partir de cette eau que les industries du médicament vont pouvoir adapter la qualité pour des usages pharmaceutiques.

Après usage l'eau est parfois traitée par le consommateur industriel afin de limiter les rejets de composés nocifs pour les personnes ou l'environnement. Dans le cas général l'eau est collectée directement et rejoint le réseau des eaux usées.

La fin du réseau des eaux usées débouche dans des stations d'épuration qui ont pour mission de traiter les eaux en les rendant inoffensives pour l'écosystème. Le retour dans le milieu naturel permet une dernière filtration biologique, car certains composés résistent aux traitements, c'est notamment le cas des médicaments. Dans le milieu naturel l'eau retourne dans le grand cycle de l'eau.

L'eau fonctionne sous forme de cycle, il est donc important de contrôler la qualité de captage et de rejet afin de ne pas contaminer les écosystèmes et d'abaisser la qualité au fur et à mesure des cycles effectués. La présence principe actif dans l'eau peut contribuer à l'antibiorésistance et à l'effondrement des écosystèmes. En 2022, un quart des rivières du monde contenait au moins un composé pharmaceutique à un taux supérieur au seuil de nocivité pour les organismes aquatiques (12).

En France les résidus de médicaments présents dans les eaux usées sont surveillés, notamment ceux des établissements de santé. En 2010, le Plan National sur les Résidus de Médicaments dans les Eaux (PNRM) (13) a été lancé afin de mieux connaître cette pollution et anticiper un risque éventuel pour l'Homme. Les données obtenues indiquent que les établissements de santé contribuent pour 10 à 20% à la charge totale de micropolluants rejetée.

1.2.3 Usages pharmaceutiques

Dans l'industrie pharmaceutique, l'eau a de nombreux usages suivant sa forme et sa pureté. Elle est omniprésente dans les procédés de production et les formulations. D'après une étude de l'A3P, la consommation d'eau se distribue selon les étapes de fabrication avec la fabrication des principes actifs 25-35%, la formulation des médicaments 5-30%, le nettoyage et la stérilisation 15-20%, et les utilités techniques 15-20%.

Pour les médicaments stériles, le besoin est souvent plus important et la répartition est différente. Le process et le nettoyage constituent les deux postes majeurs avec 30% chacun, tandis que EPPI représente 15% de la consommation. Le refroidissement 12%, la production de vapeur 5%, et les locaux sanitaires 5%.

Excipient :

L'Eau Pour Préparations Injectables est utilisée comme solvant principal pour les formes stériles injectables, représentant souvent plus de 90 % du volume et assurant la dissolution des principes, le reste des excipients servent à l'isotonie, au contrôle du pH ou à la stabilité du produit. Pour usages non stériles (orales, topiques), l'Eau Purifiée suffit.

L'eau PPI est aussi utilisée pour la reconstitution des lyophilisats comme dans le cas des vaccins.

L'utilisation peut aussi se faire comme cosolvant avec du propylène glycol ou de l'éthanol pour solubiliser les composés lipophiles et éviter la précipitation, on retrouve cet usage dans le diazépam injectable (14).

Procédés de Fabrication :

Dans les procédés de fabrication, l'eau pour préparations injectables est surtout utilisée aux étapes les plus sensibles, là où la moindre impureté pourrait avoir un impact sur la stérilité du médicament. Pour la synthèse des principes actifs, l'eau purifiée suffit en général, sauf dans quelques réactions ultrasensibles nécessitant une absence totale d'endotoxines. L'eau PPI devient indispensable en fin de process comme solvant principal pour les formes injectables stériles, pour la dissolution des principes actifs ou la préparation d'extraits standardisés telle que décrite dans la Pharmacopée européenne. La vapeur utilisée en autoclave pour la stérilisation provient également d'eau PPI, ce qui évite de laisser des résidus pyrogènes. Enfin,

elle intervient dans des procédés spécialisés comme la formulation finale des radiopharmaceutiques ou la reconstitution et dilution des lyophilisats stériles.

Nettoyage :

Dans les opérations de nettoyage pharmaceutique, l'utilisation de l'eau pour préparations injectables est limitée au rinçage final des éléments entrant en contact direct avec le produit. Elle est ainsi employée en dernière étape de lavage des équipements de production, des surfaces de salles blanches et des emballages primaires comme les flacons injectables, afin de garantir l'absence de résidus ou de contamination avant le remplissage aseptique.

Pour les étapes amont de nettoyage et de dégraissage, l'utilisation d'eau purifiée est jugée suffisante, l'eau pour préparations injectables étant strictement réservée aux rinçages terminaux des circuits critiques et des contenants primaires avant contact produit.

Analyses et Contrôles Qualité :

Dans les activités d'analyses et de contrôle qualité, l'eau pour préparations injectables est utilisée lorsque la qualité de l'eau peut influencer directement le résultat des essais sur les formes injectables. Elle peut servir de milieu de dissolution pour certains essais de pharmacopée, de phase aqueuse dans des méthodes chromatographiques, de diluant stérile pour les analyses microbiologiques ou encore de blanc dans certaines techniques spectroscopiques.

Sa pureté, en particulier l'absence d'endotoxines et de métaux lourds, permet de limiter les interférences analytiques et de garantir la fiabilité des résultats obtenus lors de la libération des lots. Pour les autres analyses ne concernant pas directement les produits parentéraux, l'eau purifiée est généralement suffisante et couramment utilisée dans les laboratoires de contrôle qualité.

Utilités :

Dans les utilités techniques dites « black utilities » l'eau pour préparations injectables n'est pas utilisée, car trop coûteuse. Elle reste réservée aux usages en lien direct avec le produit. Le refroidissement et le chauffage des équipements sont assurés par de l'eau déminéralisée ou adoucie, tandis que l'humidification des systèmes de traitement d'air repose sur de l'eau purifiée filtrée.

Seule la production de vapeur pure pour les autoclaves stériles peut être réalisée à partir d'une eau de qualité injectable.

Solutions pour dialyse :

L'eau pour hémodialyse est utilisée pour la préparation du dialysa. Elle doit répondre à des exigences de pureté microbiologique rigoureuses en raison de son contact direct avec le système vasculaire (15). Elle a sa propre monographie (1167) dans la Pharmacopée Européenne (16). Les spécifications sont légèrement différentes de celles de l'eau PPI, elle ne requiert pas systématiquement une stérilisation finale mais doit être maintenue sous contrôle microbiologique.

1.3 Rôle biologique et propriétés physiologiques critiques

1.3.1 Rôle biologique

L'eau est le composé majoritaire de notre corps, environ 60 % de la masse adulte. Cette proportion diminue avec l'âge, passant de 75 % chez le nourrisson à 55 % chez la personne âgée. La répartition est inégale comprenant 83 % dans le sang, 75 % dans les organes et 22 % dans le squelette, comme le montre la Figure 4². (1) Sa présence dans l'ensemble du corps en fait le véhicule idéal pour les composés pharmaceutiques.

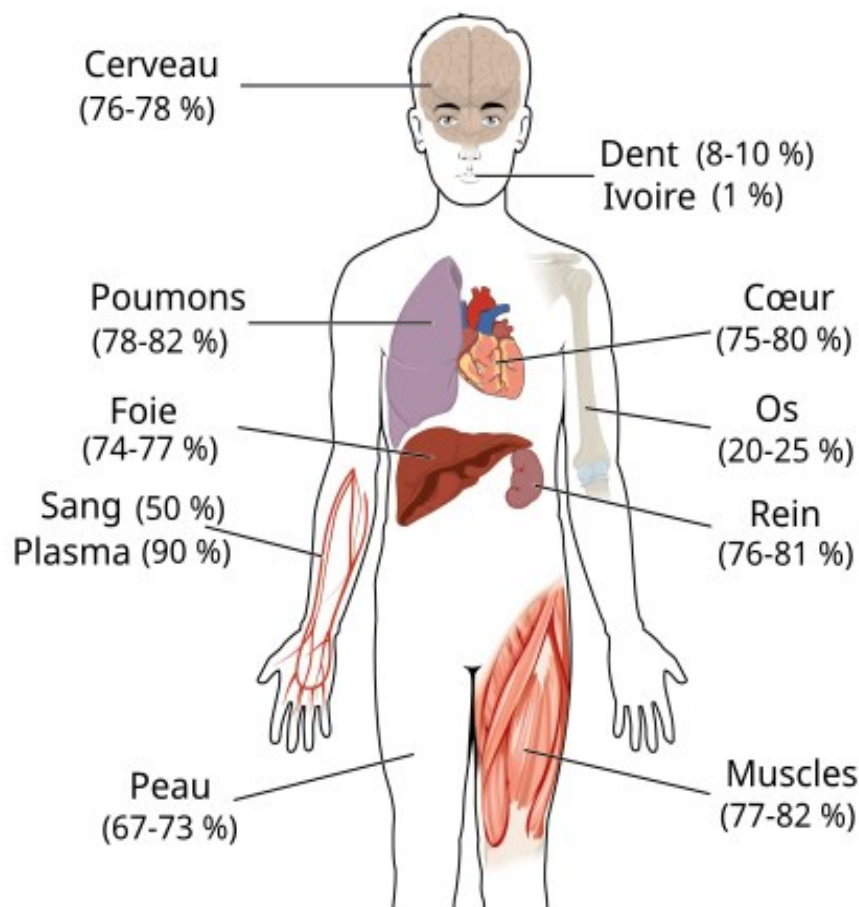


Figure 4 : Répartition de la masse hydrique totale du corps entre les compartiments

Au-delà de la répartition par organe, l'eau se divise en deux grands compartiments intra et extracellulaire. Par exemple, chez un adulte de 70 kg, ces 42 litres d'eau se répartissent en 28 litres intracellulaires et 14 litres extracellulaires. La partie extracellulaire comprenant 3 litres de plasma sanguin et 11 litres de liquide interstitiel. Cette répartition exige que les solutions injectables s'intègrent au milieu voulu sans provoquer de déplacements osmotiques brutaux entre les compartiments.

² Source Figure 4 : <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/preface> (17)

Le transport de nombreux nutriments dépend de l'eau présente dans notre corps. Ils sont dissous dans les milieux intra et extracellulaires ou dans le sang. La diffusion dans ces milieux liquides et leur circulation acheminent les nutriments. Les déchets métaboliques utilisent ces mêmes mécanismes pour être excrétés ou dégradés.

L'eau participe aux réactions biochimiques telles que l'hydrolyse et la glycolyse. Elle agit comme tampon pH pour réguler le métabolisme acido-basique.

La structure cellulaire repose également sur l'eau. Son incompressibilité assure une résistance mécanique à la pression. Elle maintient la fluidité des membranes et des tissus.

À la surface du corps, l'eau joue un rôle dans la thermorégulation. Son évaporation demande beaucoup d'énergie pour permettre le changement d'état, ce qui permet de faire baisser la température de la peau.

La localisation de l'eau dans le corps dépend de membranes plus ou moins perméables et de l'influence de la pression osmotique et oncotique. Lorsqu'un milieu comprend des ions ou des protéines, il attire de l'eau par un phénomène appelé osmolarité. Les deux cotés d'une membrane semi-perméable doivent donc se compenser, en pression ou en concentration de composés. Si ce n'est pas le cas l'eau migre pour retourner à l'équilibre osmotique.

Avec l'ensemble de ces rôles l'eau est partout dans le corps et intervient dans d'innombrables réactions et mécanismes physiologiques. Ces usages reposent sur un socle fragile qu'il ne faut pas perturber. La composition de l'eau et ses propriétés physico-chimiques doivent être stables.

1.3.2 Propriétés physiologiques critiques

Le but de l'eau pour préparation injectable est d'être toléré par le corps humain. Selon la localisation et le type d'injection, on cherchera des propriétés différentes pour la solution injectable. Généralement, il faut que ces paramètres soient le plus proche possible des paramètres physiologiques. L'eau pour préparation injectable n'est pas injectée seule et ce sont donc les propriétés de l'ensemble de l'injection qui sont critiques. Néanmoins, il existe des caractéristiques à suivre pour l'eau.

pH :

En premier lieu, le pH qui représente le côté acide, neutre ou basique de l'eau. Sa valeur peut aller de 0 à 14, le neutre étant un pH égal à 7. Il n'existe pas de limites définies pour l'eau PPI car cela dépend du lieu d'administration et de la tolérance de celui-ci. Le pH physiologique sanguin est situé entre 7,35 et 7,45. L'eau PPI doit donc s'approcher de ces valeurs pour ne pas aggraver le lieu d'injection.

Osmolarité :

Une autre propriété physique de l'eau est son osmolarité, cela correspond à la concentration de molécules et d'ions dissous dans la solution. Plus la valeur est élevée et plus la solution aura la capacité d'attirer et de retenir l'eau. Cela signifie également que la solution transporte de nombreux composés en dehors de l' H_2O . L'intégrité des cellules dépend de l'osmolarité, c'est aussi le cas des érythrocytes. Un changement brutal peut donc amener les cellules à se contracter en perdant leur eau ou au contraire à absorber l'eau environnante jusqu'à l'éclatement. Ces phénomènes sont illustrés dans la Figure 5³.

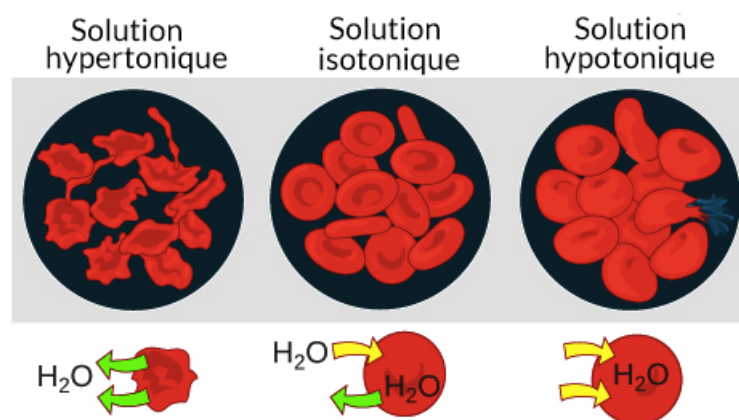


Figure 5 : Influence de l'osmolarité sur les érythrocytes

³ Source Figure 5 : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Osmotic_pressure_on_blood_cells_diagram.svg (18)

L'osmolarité plasmatique est d'environ 290 mOsm/L ce qui est aussi généralement la valeur pour les cellules. L'eau PPI ne contient pas beaucoup d'éléments, elle possède donc une osmolarité faible qui est par la suite complétée par les autres constituants de l'injection. Cette valeur n'est pas suivie précisément pour la production de l'eau PPI, on préférera l'utilisation de la conductivité qui reflète mieux la quantité d'ions dans la solution.

Endotoxines et stérilité :

Le corps humain est sensible à la présence d'autres espèces comme les bactéries et les virus. Ils peuvent s'ils se trouvent au mauvais endroit provoquer de graves réactions immunitaires et attaquer les cellules avoisinantes. En-dehors de quelques zones précises comme le tube digestif, l'intérieur de notre corps est stérile, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de bactéries, virus ni champignons présents. L'eau pour préparations injectables ne doit pas apporter de microorganismes, elle doit respecter la stérilité du milieu. C'est en pratique le paramètre le plus compliqué à maîtriser.

Le danger peut aussi venir de microorganismes morts. Le système immunitaire réagit à la présence des endotoxines, ce sont des débris provenant de bactéries et qui sont responsables d'effets généraux sur l'organisme, fièvre, inflammation, pouvant aller jusqu'au choc septique. Dans la pharmacopée européenne, la limite est de 0,25 UI/ml.

Métaux lourds :

Les métaux lourds représentent une classe d'impuretés critiques pour l'eau PPI en raison de leur toxicité élevée, même à l'état de traces. Ces éléments tels que le plomb, le mercure, l'arsenic et le cadmium peuvent se fixer aux protéines cellulaires, inhiber des enzymes ou catalyser des réactions oxydatives. Ces perturbations peuvent provoquer une cytotoxicité locale ou systémique. Leur présence dans les solutions injectables est dangereuse, car elles accèdent directement à la circulation sanguine.

Dans la Pharmacopée européenne, la teneur globale en métaux lourds est limitée à moins de 0,1 ppm, ce seuil est extrêmement faible, ce qui garantit l'innocuité même pour des volumes importants ou des administrations répétées. Les contrôles reposent sur des méthodes analytiques très sensibles. Afin d'éviter la contamination de l'eau, les matériaux des équipements de production sont surveillés. La majeure partie étant

en acier inoxydable passivé, avec des circuits sans points morts et validation des matériaux au contact.

Le suivi continu des métaux lourds permet de détecter les contaminations liées à la corrosion des installations, à l'usure des membranes ou à des impuretés venant de l'eau d'alimentation.

Ainsi, les propriétés biologiques de l'eau qui permettent le transport des nutriments, la stabilité des structures cellulaires et le maintien de l'homéostasie ionique deviennent des contraintes majeures lors de l'administration de solutions pharmaceutiques par voie parentérale. Les milieux injectables doivent reproduire autant que possible ces conditions physiologiques en termes de pH, d'osmolarité, de composition ionique et de pureté microbiologique, faute de quoi l'eau qui les véhicule peut perturber les équilibres hydriques et métaboliques qu'elle est censée préserver.

2 Règlementation et référentiels qualité

2.1 Cadre réglementaire

2.1.1 Pharmacopées

Les pharmacopées constituent le socle réglementaire de la qualité pharmaceutique. Elles établissent les spécifications, méthodes d'essai et contrôles applicables aux matières premières, excipients et produits finis, y compris les différentes qualités d'eau à usage pharmaceutique. Chaque pays ou union de pays peut avoir sa pharmacopée, les plus utilisées sont la Pharmacopée européenne et la Pharmacopée américaine (USP), il faut néanmoins s'adapter selon le marché visé.

Malgré les harmonisations successives, les pharmacopées présentent encore des divergences notables. L'appellation des différentes qualités d'eau n'est pas commune ce qui complexifie encore les comparaisons. Les écarts concernent également les seuils limites comme la conductivité, les endotoxines, la charge bactérienne. De même pour les méthodes analytiques employés pour l'analyse.

Pour les fabricants cette situation demande de comparer les textes pour s'y adapter. Le choix retenu est souvent la réglementation la plus stricte ce qui complique la conception des installations, les routines de contrôle et la validation des lots.

Dans les établissements pharmaceutiques français la pharmacopée européenne est la référence. La pharmacopée française ne contient pas d'indications sur les qualités d'eau dans sa 11^e version.

Pharmacopée Européenne :

La Pharmacopée européenne est le référentiel opposable en Europe pour les eaux pharmaceutiques, elle est harmonisée via l'ICH et appliquée en France sous le contrôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

L'eau pharmaceutique est abordée dans plusieurs monographies, ce sont des textes qui décrivent les exigences et les tests à réaliser pour un produit. Les monographies clés de la 11^e version sont la 0008 pour l'eau purifiée et la 0169 pour l'eau pour préparations injectables. On peut également noter la présence de la monographie

2249 concernant l'eau pour préparation des extraits. Ce qui représente un cas d'utilisation particulier qui ne sera pas abordé ici.

L'eau purifiée (19) est définie comme « *eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.* ». Elle doit être fabriquée à partir d'eau destinée à la consommation humaine. Son utilisation n'est pas destinée aux médicaments injectables qui sont stériles et apyrogènes, elle peut néanmoins être utilisée indirectement lors de la production de ceux-ci. Les exigences sont moins élevées que celles concernant l'eau pour préparation injectable.

La monographie décrit deux présentations de l'eau purifiée, un conditionnement en vrac et un en récipients. Le conditionnement en récipient est plus exigeant et de nombreux tests viennent compléter ceux faits pour le vrac, c'est le cas des chlorures, sulfates, ammonium...

L'eau de la plus haute qualité est l'eau pour préparations injectables (20), elle est définie comme « *Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).* » C'est la seule compatible avec une administration parentérale, sa production et ses caractéristiques sont donc particulièrement strictes et suivies.

Cette monographie se découpe également en deux parties. La première concerne l'eau pour préparations injectables en vrac qui est utilisé lors de la production et comme excipient dans les médicaments. La seconde est pour l'eau stérilisée pour préparations injectables, utilisée principalement pour la reconstitution de poudres et lyophilisats. Produite à partir d'eau en vrac, elle doit satisfaire des contrôles supplémentaires ainsi qu'une stérilisation finale.

L'eau est parfois utilisée pour les dialyses, une monographie lui est dédiée la définissant comme « *L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est préparée à l'aide de différentes méthodes permettant d'atteindre la qualité appropriée à l'usage qui en est visé.* »(16). Cette eau doit respecter des spécifications généralement comprises entre celles de l'eau PPI et celles de l'eau purifiée.

Une dernière eau existait précédemment sous l'appellation d'eau hautement purifiée étant définie comme « *Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'Eau pour préparations injectables est requis.* »

Historiquement, la pharmacopée européenne imposait la distillation pour l'eau PPI alignée sur la pharmacopée américaine. C'était la seule technique acceptable pour certifier la destruction des endotoxines et la pureté de l'eau.

En avril 2017, une révision majeure a autorisé l'utilisation d'alternatives membranaires : « par distillation ou tout autre procédé de purification équivalent ». Cette modification a permis d'utiliser d'autres techniques comme la double osmose inverse (RO) couplée à l'ultrafiltration (UF), la nanofiltration (NF) ou l'électrodéionisation (EDI). Ces nouvelles méthodes devant prouver l'équivalence avec la distillation concernant les paramètres de l'eau comme la conductivité, le TOC, les endotoxines. Cette évolution réglementaire est une harmonisation initiée par l'ICH avec le changement des pharmacopées américaine et japonaise qui acceptaient la non-distillation.

L'évolution des techniques répond au besoin d'améliorer l'efficacité énergétique des procédés tout en réduisant les coûts de production sans oublier la maîtrise microbiologique via des boucles chaudes ou ozonées. Une étude de l'A3P montre une baisse du coût de production de l'ordre de -54 % €/m³ à -65 % €/m³ pour l'eau PPI en passant d'un système de distillation à un système membranaire avec une production de 3,6 à 10 m³/h. (21)

La monographie 1927 concernant l'eau hautement purifiée a été supprimée le 1er avril 2019 lors de l'édition 9.8 (22) pour ne pas faire de redondance avec la monographie 0169 sur l'eau pour préparations injectables. Le changement est justifié par l'apparition de nouvelles techniques de production de l'eau pour préparation injectable autre que la distillation. Avec ce changement les deux types se rejoignent pour ne former qu'une monographie tel qu'expliqué dans le communiqué du conseil de l'Europe le 5 juin 2018 (23).

Pharmacopée Américaine :

La Pharmacopée américaine est le référentiel opposable aux États-Unis pour les eaux pharmaceutiques, elle est publiée par l'USP Convention et appliquée sous le contrôle

de la FDA (Food and Drug Administration). L'eau pharmaceutique y est décrite dans la monographie 1231 « Water for Pharmaceutical Purposes » sous forme d'un guide d'une trentaine de pages présentant les différentes qualités d'eau, leurs usages, les principes de conception des systèmes ainsi que les principaux essais de contrôle, complété par des chapitres analytiques comme 645 pour la conductivité ou 85 pour les endotoxines (24).

À la différence de la Pharmacopée européenne, qui s'appuie surtout sur des monographies, l'USP développe davantage les aspects pratiques sous forme de schémas de flux, d'exemples de limites d'alerte et de recommandations d'exploitation, ce qui en fait un document pratique très opérationnel pour les industriels. Tout comme la Pharmacopée européenne, elle distingue notamment deux grandes catégories que sont l'eau purifiée et l'eau pour injections. D'autres sous-catégories sont décrites selon l'usage (Sterile Water for Injection, Sterile Water for Inhalation, Sterile Water for Irrigation, Bacteriostatic Water for Injection). Cette organisation est illustrée dans l'Annexe 1. L'ensemble des exigences est similaire aux autres pharmacopées, l'USP agissant comme un acteur majeur de l'harmonisation des pratiques via l'ICH.

Pharmacopée Japonaise :

La Pharmacopée japonaise est le référentiel opposable au Japon pour les eaux pharmaceutiques, elle est publiée par la Société pharmaceutique du Japon (PMDA) et appliquée sous le contrôle du ministère de la Santé.

L'eau pharmaceutique est abordée dans la 18^e édition avec des monographies distinctes pour Water, Purified Water, Purified Water in Containers ainsi que Water for Injection et Sterile Water for Injection in Containers. Cette nomenclature est semblable aux pharmacopées européenne et américaine (25).

La Pharmacopée japonaise accepte depuis JP XVII en 2016 les alternatives membranaires équivalentes à la distillation pour la production de l'eau pour préparations injectables sous validation.

Malgré une harmonisation massive des spécifications qualité, la Pharmacopée japonaise dans sa 18^E version présente des différences mineures avec la

Pharmacopée européenne et l'USP, par exemple la conductivité $\leq 2,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C pour l'eau PPI au Japon contre $\leq 1,3 \mu\text{S}/\text{cm}$ pour l'Europe.

Pharmacopée Brésilienne :

La Pharmacopée brésilienne est le référentiel opposable au Brésil pour les eaux pharmaceutiques, elle est publiée par Agence nationale de surveillance sanitaire (ANVISA). L'eau pharmaceutique y est abordée dans des monographies pour l'eau purifiée (*Água Purificada*), l'eau pour injection (*Água para Injeção – API*) et l'eau ultrapure (*Água Ultrapurificada – AUP*), qui décrivent les exigences et les essais à réaliser (26).

Contrairement aux pharmacopées occidentales qui ont abandonné l'eau hautement purifiée, la version brésilienne garde l'eau ultrapure comme qualité intermédiaire pour les analyses sensibles ou les médicaments non parentéraux.

Pour autant elle accepte depuis la 6^e édition la production d'eau PPI par distillation ou procédé équivalent afin de s'aligner sur les autres pharmacopées.

2.1.2 Bonnes pratiques

Bonnes pratiques de fabrication françaises et européennes :

Les BPF européennes sont le référentiel opposable en Europe pour les installations d'eaux pharmaceutiques, elles sont publiées dans l'Eudralex Volume 4 et transposées puis appliquées en France sous le contrôle de l'ANSM.

Les BPF relatives aux eaux sont abordées dans le Chapitre 4 « Documentation » et l'Annexe 1 « Fabrication de médicaments stériles ». Ces textes décrivent les exigences pour la production, la distribution et le suivi continu des canalisations d'eau, ils définissent des seuils d'action stricts sur les contaminants comme la conductivité ou le TOC.

L'eau purifiée doit utiliser des canalisations dédiées sans points morts, avec un débit turbulent et un suivi continu du débit. La maîtrise biologique doit se faire par sanitisation périodique pour limiter la charge bactérienne.

L'eau pour préparations injectables est soumise à des changements important depuis la mise à jour de l'Annexe 1. Les principaux changements sont le débit turbulent obligatoire, le suivi continu du TOC et la libération des lots post-désinfection avec une vérification microbiologique systématique.

Good manufacturing practices (FDA) :

Les bonnes pratiques américaines sont décrites dans les cGMP (21 CFR Parts 210/211) et interprétées pour les systèmes d'eau à travers le guide d'inspection FDA « High Purity Water Systems » de 1993 (27), qui n'est pas opposable, mais reste une référence pour les audits et la maîtrise microbiologique.

L'approche de la FDA met l'accent sur la preuve que le système reste sous contrôle sur la durée, plutôt que sur des méthodes et des contrôles imposées de manière stricte. Elle se concentre sur les défauts de conception qui favorisent la prolifération bactérienne, comme les bras morts.

Par exemple, une première divergence par rapport aux BPF européennes porte sur le suivi des points d'usage de l'eau. L'Annexe 1 européenne (6.13) (28) exige un échantillonnage couvrant tous les points d'usage à intervalles définis, avec au moins

un échantillon représentatif quotidien pendant les fabrications. De leur côté les GMP américains adaptent la fréquence à la connaissance du système et à l'historique des dérives, sans imposer un programme aussi rigide.

Une seconde différence concerne le suivi en continu de l'eau pour préparations injectables. L'Annexe 1 (6.15) (28) rend obligatoire le suivi en temps réel du TOC et de la conductivité sur les boucles de distribution, alors que le guide FDA encourage ces mesures en ligne sans les rendre obligatoires si les contrôles périodiques démontrent une maîtrise équivalente.

Bien que comportant quelques divergences sur l'approche à adopter, les bonnes pratiques américaines sont proches de celles des autres pays. Notamment, car elles sont à l'origine de beaucoup de textes appliqués par la suite dans les autres territoires.

OMS :

Les bonnes pratiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), publiées dans l'Annex 2 du WHO Technical Report Series : Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use (29) ne sont pas opposables contrairement aux autres bonnes pratiques. Elles sont cependant utilisées comme un guide posant les bases de la qualité de l'eau, elles définissent les exigences pour les trois qualités d'eau (purified water, water for injection, highly purified water). Ce guide constitue également une base pour la production et la distribution de l'eau potable.

La qualité de l'eau potable est plus amplement abordée dans les Guidelines for drinking-water quality (30) qui décrivent en détail tous les aspects liés à la qualité de l'eau. Les textes de l'OMS sont une base particulièrement pour les pays en développement.

2.1.3 Harmonisation des pratiques

L'harmonisation des pratiques est un enjeu important pour les industriels, en particulier lorsque les installations doivent répondre simultanément à plusieurs marchés ayant des exigences différentes. Elle permet une meilleure maîtrise des installations par le partage des connaissances ainsi qu'une baisse de coût.

Malgré des harmonisations successives entre les grands référentiels, les exigences ne sont pas exactement les mêmes. Le travail d'harmonisation à l'échelle internationale est dirigé par l'International Council for Harmonisation (ICH).

Récemment, l'un des exemples de cette convergence est l'évolution de la monographie européenne de l'eau pour préparations injectables en 2017, qui a autorisé des procédés autres que la distillation pour la production d'EPPI. Pour autant, l'harmonisation n'est pas totale, car certaines pharmacopées imposent toujours la distillation, c'est le cas de la Chine.

À côté des textes réglementaires et des pharmacopées, plusieurs référentiels techniques participent à cette harmonisation comme la norme ISO 22519 (31) pour la conception, les matériaux, la construction et le fonctionnement des installations de production d'eau purifiée et d'eau pour préparations injectables.

À une échelle plus locale, des sociétés savantes et des associations professionnelles comme l'A3P occupent une place importante en permettant l'harmonisation des pratiques et le partage du savoir entre les acteurs d'un même pays. Leurs guides, retours d'expérience et congrès participent à la diffusion d'une culture qualité commune et de pratiques communes concernant la maîtrise de l'eau pharmaceutique.

2.1.4 Formations

La maîtrise de la qualité de l'eau ne dépend pas uniquement de la conception des installations et de la performance des systèmes. Elle repose aussi sur la compétence des personnes qui les exploitent. Les BPF européennes exigent que le fabricant dispose d'un nombre suffisant de personnes possédant les qualifications nécessaires et une expérience pratique adaptée, et que l'ensemble des personnes intervenant en production, en zones de stockage, dans les laboratoires de contrôle, mais aussi en maintenance ou en nettoyage, reçoivent une formation appropriée à ses fonctions. En pratique, le chapitre 2 (32) traitant du personnel impose une formation initiale puis continue, dont l'efficacité doit être évaluée périodiquement.

Pour les systèmes d'eau pharmaceutique, les opérateurs et techniciens doivent connaître le fonctionnement de l'installation ce qui comprend les points sensibles de la boucle, les paramètres critiques suivis en routine et les conséquences possibles d'une intervention technique.

La qualité d'un prélèvement ou l'interprétation d'une dérive dépendent l'expérience du terrain et de la connaissance théorique. La sensibilité des installations demande une compréhension réelle du système, et pas seulement une formation générale aux BPF.

La formation du personnel se fait principalement en interne, c'est une application directe des obligations BPF. Pour les systèmes d'eau pharmaceutique, cette formation doit être focalisée sur les installations présentes en détaillant l'architecture de la boucle, les points de prélèvement, les paramètres critiques, les alarmes et la conduite à tenir en cas d'écart ou de maintenance. L'appropriation locale de la formation permet de transformer l'exigence réglementaire en compétence terrain.

À cette base obligatoire peuvent s'ajouter des formations externes, proposées par des organismes spécialisés, des sociétés privées ou des associations professionnelles. Elles ne se substituent pas à la formation interne, mais peuvent la compléter en apportant une mise à jour réglementaire et des retours d'expérience d'autres sites.

2.2 Spécifications des eaux pharmaceutiques

2.2.1 Eau potable

En France, l'eau destinée à la production pharmaceutique provient généralement de l'eau potable distribuée par le réseau public. Elle est soumise aux exigences des articles R1321-1 à R1321-5 du Code de la santé publique français issu de l'application de la Directive européenne 2020/2184. Leur application est contrôlée par les Agences régionales de santé (ARS). Les seuils précis sont donnés par l'arrêté du 11 janvier 2007 (modifié par l'arrêté du 30 décembre 2022) relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine (33). Ces normes garantissent une eau potable sans danger sanitaire, via des critères microbiologiques, chimiques et physico-chimiques précis.

Sur le plan microbiologique, la réglementation impose l'absence d'*Escherichia coli* et d'entérocoques intestinaux dans 100 mL d'eau. Elle prévoit également des références de qualité, telles que l'absence de bactéries coliformes et la surveillance de la flore aérobie revivifiable, afin de détecter une éventuelle dégradation de la qualité microbiologique de l'eau distribuée. Sur le plan chimique, de nombreux seuils sont à respecter notamment les nitrates, limités à 50 mg/L, les nitrites à 0,50 mg/L, le plomb à 5 µg/L, l'arsenic à 10 µg/L, les pesticides à 0,10 µg/L par substance et 0,50 µg/L pour le total. La qualité de l'eau potable ne se limite pas aux contaminants microbiologiques et chimiques. Elle inclut également des caractéristiques organoleptiques et physico-chimiques, telles que la couleur, l'odeur, la saveur ou la turbidité, ainsi que des paramètres radiologiques comme l'activité alpha globale, l'activité bêta globale résiduelle, la dose indicative, le radon et le tritium.

Ces normes sont celles en vigueur en Europe, mais la notion d'eau potable n'est pas uniforme à l'échelle internationale. D'autres pays appliquent des normes nationales non harmonisées. Généralement, les recommandations de l'OMS servent de référence technique. Le terme d'"eau potable" renvoie donc à une exigence de sécurité sanitaire pour la consommation humaine, mais les paramètres et les seuils ne sont pas strictement identiques d'un pays à l'autre.

2.2.2 Eau purifiée

L'eau purifiée présente des spécifications intermédiaires entre l'eau potable et l'eau pour préparations injectables. Selon la Pharmacopée européenne, elle est obtenue à partir d'une eau destinée à la consommation humaine puis soumise à des procédés de purification. Le passage à cette qualité repose sur l'élimination des espèces dissoutes encore présentes dans l'eau potable. Les étapes successives de traitement vont cibler le chlore, les ions responsables de la dureté, les composés organiques ainsi que la charge microbienne. Cette réduction explique la chute importante des valeurs maximales de conductivité, de carbone organique total et de contamination microbiologique.

Contrairement à l'eau potable où la conformité garantit une innocuité sanitaire globale pour la population, l'eau purifiée répond avant tout à une exigence de stabilité pour l'industrie pharmaceutique. La charge ionique et organique doit y être suffisamment faible pour ne pas interférer avec les principes actifs ou les étapes de fabrication. Comme le détaille la Figure 6 (34), cette nécessité se traduit réglementairement par des spécifications partagées par les grandes pharmacopées, axées principalement sur la conductivité, le COT et la présence bactérienne. En plus de ces marqueurs primaires, la monographie européenne impose des recherches plus ciblées pour confirmer l'absence d'impuretés spécifiques telles que les nitrates ou l'aluminium.

Enfin, bien que cette qualité d'eau ne soit pas conçue pour une administration parentérale, certaines utilisations comme la préparation de solutions pour dialyse requièrent de compléter le traitement par une élimination partielle des endotoxines.

Paramètres	"Pharmacopée Européenne 11ème édition monographie 04/2018: 0008"	"Pharmacopée États-Unis USP 43"
Mode de production	Par distillation, échanges d'ions, osmose inverse ou par tout autre procédé approprié	Suitable process
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente	Complying with the US Environmental Protection Agency National Primary Drinking Water Regulations or with the drinking water regulations of the European Union or of Japan, or with the World Health Organization's Guidelines for Drinking Water Quality.
Aspect	Limpide et incolore	Non applicable
Conductivité (µS/cm à 20°C)	≤ 4,3	≤ 1,1
Conductivité (µS/cm à 25°C)	≤ 5,1	≤ 1,3
Substances oxydables	Solution légèrement rose	Non applicable
COT Carbone Organique Total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb
Nitrates	≤ 0,2 ppm	Non applicable
Aluminium	≤ 10 ppb	Non applicable
Germes aérobies viables totaux	≤ 100 UFC / ml	≤ 100 UFC / ml
Endotoxines bactériennes	< 0,25 UI / ml (*)	Non applicable

Figure 6 : Tableau récapitulatif des exigences des pharmacopées pour l'eau purifiée

2.2.3 Eau pour préparations injectables

L'eau pour préparations injectables est la qualité d'eau pharmaceutique la plus exigeante. Elle est destinée aux préparations parentérales et doit présenter une pureté physico-chimique et microbiologique supérieure à celle de l'eau purifiée. L'eau purifiée permet déjà un abaissement important de la charge ionique, de la matière organique et de la contamination microbiologique. L'eau pour préparations injectables impose une maîtrise encore plus stricte.

Les spécifications chimiques sont strictes, la conductivité maximale est de 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 25 °C, le taux de carbone organique total est limité à 500 ppb. La pharmacopée impose le suivi de certains contaminants comme les nitrates et les métaux lourds illustrés dans la Figure 7 (34). Ces exigences montrent que l'objectif n'est pas seulement de réduire les impuretés, mais de maintenir une qualité stable.

L'eau pour préparations injectables en vrac se distingue surtout par ses critères biologiques. Elle doit être apyrogène, avec une teneur en endotoxines inférieure à 0,25 UI/mL, car l'absence de germes viables ne suffit pas à garantir l'innocuité de l'eau injectable. La charge microbienne viable doit également rester très basse, avec une limite de 10 UFC/100 mL, ce qui est nettement inférieure à la limite pour de l'eau purifiée en vrac.

Il faut enfin distinguer l'EPPI en vrac de l'eau stérilisée pour préparations injectables. L'EPPI en vrac est produite et distribuée dans des conditions qui assurent une maîtrise microbiologique très stricte, mais elle n'est pas la forme directement injectable au patient. La forme stérilisée correspond à l'eau conditionnée en récipients et soumise à une stérilisation finale, de manière à répondre à l'exigence de stérilité définie par la Pharmacopée et pouvoir être injectée directement au patient.

L'essai de stérilité est fait à partir d'échantillons et ne permet pas de conclure sur l'absence de microorganismes pour l'entièreté du lot. La maîtrise du procédé et de la diminution progressive des contaminants ainsi que de la charge microbiologique est donc l'assurance de la qualité de l'eau produite. L'EPPI réunit la pureté chimique et biologique indispensable à la sécurité des patients.

Paramètres	"Pharmacopée Européenne PE11 monographie 04/2017: 0169"	"Pharmacopée États-Unis USP 43"
Mode de production	Par distillation ou par un procédé de purification équivalent à la distillation (osmose inverse, en simple ou double passage couplée à d'autres techniques appropriées comme l'électrodésionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration	by distillation or a purification process that is equivalent or superior to distillation in the removal of chemicals and microorganisms
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente	complying with the US Environmental Protection Agency National Primary Drinking Water Regulations or with the drinking water regulations of the European Union or of Japan, or with the World Health Organization's Guidelines for Drinking Water Quality.
Aspect	Limpide et incolore	Non applicable
Conductivité (µS/cm à 20°C)	≤ 1,1	≤ 1,1
Conductivité (µS/cm à 25°C)	≤ 1,3	≤ 1,3
COT Carbone Organique Total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb
Nitrates	≤ 0,2 ppm	Non applicable
Aluminium	≤ 10 ppb	Non applicable
Germes aérobies viables totaux	≤ 10 UFC / 100 ml	≤ 10 UFC / 100 ml
Endotoxines bactériennes	< 0,25 UI / ml	≤ 0,25 USP Endotoxin Unit / ml

Figure 7 : Tableau récapitulatif des exigences des pharmacopées pour l'eau PPI

3 Production et maitrise

3.1 Risques qualité et conséquences cliniques

3.1.1 Contaminations

Les contaminations de l'eau peuvent venir du milieu naturel, c'est-à-dire avant le captage de l'eau. On trouve naturellement des ions, des molécules et des microorganismes venant de l'écosystème où l'on capte l'eau. Il n'existe pas de source naturelle d'eau stérile et exempte de contaminants sur terre. Par conséquent, ces impuretés sont attendues et seront éliminées pour la plupart par les traitements industriels de l'eau.

La tâche est complexe, il ne suffit pas d'enlever les contaminants pour obtenir une eau de qualité pharmaceutique. Il faut aussi ne pas ajouter de nouveaux éléments lors de la purification et de la distribution de l'eau. Tous les contacts entre l'eau et les outils de production doivent être maîtrisés au risque de contaminer l'eau.

Pour mieux les comprendre et les maîtriser, les contaminations peuvent être classées suivant leur type. Celui-ci est lié à la nature du contaminant et ne dépend pas de son origine.

Contamination particulière :

Premièrement, on trouve les contaminations particulières. Tous les matériaux qui ne sont pas solubles dans l'eau peuvent former des particules en suspension. Naturellement, on trouvera des éléments minéraux et des débris végétaux. Selon la taille des particules et leur densité, il sera possible de les éliminer par filtration ou décantation.

Lors de la purification de l'eau de nouvelles particules peuvent apparaître comme des morceaux de filtres, de joints et de membranes. Ils proviennent de la dégradation avec le temps des outils de production qui finissent par devenir des contaminants de l'eau. Les matériaux qui composent ces éléments et qui entrent en contact avec l'eau sont donc choisis pour ne pas se détériorer au contact du produit. Cependant, tous les matériaux ont une durée de vie et doivent donc être remplacés avant de représenter un risque de contamination. La filtration stérilisante élimine théoriquement les particules les plus fines avec une taille maximale de 0,22 µm.

Cependant, les particules peuvent également venir du conditionnement primaire de l'eau, c'est le cas pour les particules de verre issues des cartouches ou des flacons. Pour les éviter le verre utilisé est de qualité pharmaceutique, souvent de type I. Le dernier rempart face aux particules est le comptage de celles-ci quand le contenant le permet. Les produits finis passent par un mirage manuel ou l'automatique afin de vérifier l'absence de particules visibles à l'œil nu. La limite de cette méthode est fixée par la vision humaine qui ne perçoit pas correctement les particules ayant une taille inférieure à 100 µm.

Si la préparation n'est pas accompagnée d'un filtre terminal lors de l'injection, la monographie des préparations parentérales impose par le texte général 2.9.19 (35) un comptage des particules sub-visibles. Deux classes sont analysées, supérieures ou égale à 10 µm et supérieures ou égales à 25 µm.

Les conséquences cliniques de l'injection d'une particule peuvent être graves. Selon une évaluation des risques datant de 2016 (36). L'administration intraveineuse de particules provoque une phlébite avec un risque de 70% lors d'infusions prolongées, et entraîne la formation de caillots sanguins. L'injection de fortes quantités de particules chez des patients défaillants altère la microcirculation et induit une réaction inflammatoire systémique. L'utilisation de filtres en ligne de 0,22 µm réduit de 66% l'incidence de phlébite. Par les voies sous-cutanées et intramusculaires, le risque systémique est faible, mais l'inflammation locale reste possible.

Contamination chimique :

Les contaminations chimiques sont des éléments dissous dans l'eau. Ils peuvent être de nature minérale ou organique. Dans la catégorie de minéraux, les composés les plus courants sont les ions que l'eau accumule au contact du milieu naturel. Parmi ces ions peuvent se trouver des éléments dangereux pour l'homme comme les métaux lourds. Le risque évoqué précédemment est important s'ils ne sont pas éliminés durant la purification de l'eau. D'autres minéraux sont eux nécessaires à l'organisme, mais le but de l'eau PPI n'est pas d'en apporter. C'est le cas par exemple pour le calcium ou le fer. Leur concentration est donc contrôlée par conductimétrie tout au long du processus de production. Un excès pourrait perturber l'osmolarité de la solution ou interagir avec d'autres composés.

Les éléments chimiques peuvent également appartenir aux composés organiques. Ce sont des molécules issues de microorganismes comme les toxines bactériennes ou des molécules végétales. Leur diversité ne permet pas de prédire avec certitude la dangerosité de l'ensemble, mais elles ne sont pas admises dans l'eau PPI. Selon le lieu de captage, des molécules issues de médicaments ou de pesticides peuvent se trouver dans l'eau, elles doivent être éliminées lors de la purification. Le suivi de ces molécules est effectué par la mesure du nombre de Carbone Organique Total aussi appelé mesure TOC. La concentration maximale en carbone organique total est de 0,5 mg/L selon la pharmacopée européenne. (37)

Contamination biologique :

La contamination biologique est la plus fréquente et difficile à maîtriser lors de la production d'eau PPI. Elle se caractérise par la présence de microorganismes avec le risque d'un développement dans les installations de production, mais également dans le corps humain avec des conséquences importantes. Les microorganismes concernés sont en particulier les bactéries, les virus, les champignons et les algues. Tous entraînent un risque, car notre organisme ne les tolère pas lors d'une injection. La particularité de ce type de contamination est que la quantité de contaminants peut augmenter avec le temps car les microorganismes ont la faculté de se reproduire. La tolérance pour ce type de contaminant est donc limitée et aucun organisme ne doit pouvoir se multiplier lors des tests.

La priorité pour l'eau PPI est l'absence de bactéries, ce sont les éléments les plus communs dans l'eau à l'état naturel et leur population est facile à suivre grâce à des cultures bactériennes et des dosages d'endotoxines. Les autres types de microorganismes sont plus difficiles à détecter, mais sont tout aussi dangereux. Certaines bactéries ont la capacité de former des biofilms dans les installations et de résister aux agents de nettoyage, le but est donc d'éliminer le plus rapidement possible cette contamination.

La mort des microorganismes n'est pas suffisante pour arrêter les réactions du corps aux éléments externes. En effet, les endotoxines et autres résidus de contamination biologique entraînent des réactions graves. Leur destruction demande un traitement thermique complexe à haute température, il est donc plus facile de purifier l'eau

lorsqu'elle comporte peu de microorganismes au départ. Un faible taux d'endotoxines peut être toléré lors des injections, la pharmacopée européenne a donc fixé le taux maximal à 0,25UI/ml pour l'eau PPI.

3.1.2 Interactions avec les matériaux

L'Eau Pour Préparations Injectables entre en contact direct avec divers matériaux lors de sa production et de sa distribution, principalement l'acier inoxydable pour les tuyauteries et cuves, les polymères et élastomères comme EPDM, PTFE ou PVDF pour les joints et membranes, le verre borosilicaté pour les réservoirs et le conditionnement, ainsi que les vannes, pompes et filtres.

Ces matériaux, sont choisis pour leur inertie, mais génèrent des interactions inévitables. Afin de s'affranchir de ces phénomènes, il est possible de ne pas utiliser l'eau qui passe au début et à la fin du processus, ou d'effectuer des vidanges en cas d'arrêt de la circulation ou de temps de contact trop important.

Interaction contenu contenant :

Les différents phénomènes d'interaction entre l'eau et les matériaux peuvent se regrouper en quatre catégories principales.

Tout d'abord, l'adsorption qui se traduit par la fixation en surface des composés présents dans l'eau sur le matériau. Cette couche favorise la bioadhésion et peut favoriser l'apparition de biofilms entraînant une perte de pureté et des endotoxines.

Ensuite, l'absorption, c'est la pénétration de ces composés dans le matériau provoquant le gonflement ou la solvataion altérant l'intégrité des élastomères.

La perméation permet l'infiltration à travers la paroi, augmentant les impuretés ou la perméabilité aux gaz comme l'oxygène et le dioxyde de carbone qui peuvent modifier le pH de la solution. Dans le sens inverse cette perméabilité cause une perte de produit et des problèmes identiques en cas d'échange gazeux.

Le relargage correspond à la migration inverse des composés, qu'ils soient issus du matériau ou préalablement absorbés. Ce phénomène existe avec les ions chrome et nickel de l'acier inoxydable ou des oligomères et additifs des polymères vers l'eau générant une augmentation du carbone organique.

Rouging :

Le rouging est un phénomène d'oxydation superficielle de l'acier inoxydable. Il est visible grâce à un changement de couleur de l'acier vers un dégradé orange. Son développement est lent et nécessite une surveillance des installations, car il augmente la rugosité, favorise les biofilms et libère des traces ou des particules de fer détectables en TOC. (38)

L'apparition de ce phénomène est favorisée par la présence d'eau faiblement minéralisée et avec des températures supérieures à 50 °C, ce qui est le cas de l'eau PPI. Il existe trois types visibles sur la Figure 8⁴ qui apparaissent de façon chronologique : superficiel réversible (type 1), adhérent (type 2) et irréversible (type 3).

Pour enlever le rouging, on utilise un nettoyage acide avec de l'acide phosphorique à 1-3 % ou citrique à 4-10 %. L'acide dissout la rouille sans détériorer la passivation de l'inox. La surface est ensuite rincée avec une solution alcaline puis passivée au nitrate d'hydrogène. Le procédé chimique est le plus courant bien que des alternatives électrochimiques et mécaniques existent (38).

Type de rouge	Type I	Type II	Type III
Coloration	Orange, jaune (or)	Orange, rouge, bleu, mauve foncé	Bleu, noir
Migrant/ Non migrant	Pulvérulent, Migrant	Non migrant	Non migrant

Figure 8 : Les trois types de rouging

⁴ Source Figure 8 : <https://www.a3p.org/point-sur-le-rouging/> (39)

Biofilm bactérien :

Les biofilms bactériens sont des structures composées de différentes bactéries qui agissent ensemble pour se protéger en excréant des exopolysaccharides formant une matrice protectrice (39). Ils s'attachent à une paroi lorsque celle-ci est rugueuse ou hydrophobe puis se développent. Leur présence peut être indétectable comme visible grâce aux molécules que le biofilm relargue. Après croissance, des parties peuvent se détacher pour migrer plus loin dans le réseau contaminant l'eau avec des fragments extrêmement concentrés en bactéries. Les biofilms sont très difficiles à éliminer, il faut donc agir sur les conditions de création pour empêcher leur développement notamment en les empêchant d'adhérer aux matériaux de surface.

L'élimination des biofilms est complexe. Les nettoyages en place et les désinfections chimiques ou thermiques permettent une réduction de la charge microbienne, mais ne garantissent pas une éradication complète. Les fragments détachés lors de ces opérations peuvent créer de nouveaux foyers de contamination ailleurs dans le réseau. Une combinaison de stratégies avec le passage de solutions agressives, les variations de température et l'alternance de désinfectants améliore l'efficacité.

Contenants en verre :

L'eau PPI est extrêmement pure et elle doit le rester dans le temps. Il faut donc un matériau stable qui n'altère pas la qualité du produit et qui permette de voir à travers l'état de la solution. C'est pour ces raisons que beaucoup de contenants formant le conditionnement primaire sont en verre.

Le bouchon doit assurer l'étanchéité du flacon tout en restant compatible avec la solution, il est généralement composé d'élastomère recouvert d'une couche inerte pour éviter toute interaction avec l'eau PPI. Il doit respecter les mêmes exigences que le flacon vis-à-vis de la solution (40).

Le verre est un matériau amorphe constitué majoritairement de silice et d'autres composés qui modifient ces propriétés physiques et chimiques. Bien que les interactions avec les solutions soient extrêmement faibles, il existe toujours un risque de dégradation du verre et donc d'altération de la solution. On utilise dans l'industrie pharmaceutique trois types de verre classés selon leur résistance hydrolytique, le type I ayant la plus grande résistance. Les types et usages sont décrits dans la pharmacopée européenne (41) afin de garantir une meilleure harmonisation des

pratiques. Le verre peut aussi être coloré quand une protection du produit contre la lumière est nécessaire.

Type I : Verre neutre

Le verre neutre (borosilicaté) intègre des quantités significatives d'oxyde borique, d'aluminium, d'oxydes alcalins et alcalino-terreux, conférant une forte résistance hydrolytique et aux chocs thermiques due à sa composition. Il convient à la plupart des préparations injectables, c'est le plus résistant et le plus coûteux.

Type II : Verre calco-sodique traité

Le verre calco-sodique contient principalement de l'oxyde de sodium et de calcium dans son réseau silicaté. Un traitement de surface interne lui confère une résistance hydrolytique élevée malgré sa composition. Il s'adapte aux préparations aqueuses acides et neutres et peut servir pour un usage parentéral.

Type III : Verre calco-sodique

Ce verre calco-sodique standard offre une résistance hydrolytique moyenne en raison de sa richesse en oxydes alcalins et alcalino-terreux. Son utilisation est réservée aux préparations non aqueuses dans le cadre d'un usage parentéral et pour tout autre usage de solution aqueuse hors parentéral. C'est le moins coûteux, mais également le moins résistant. Il n'est pas utilisable avec de l'eau PPI car elle est généralement destinée aux solutions aqueuses pour usage parentéral.

En plus de ces règles d'usage, la compatibilité récipient-produit doit être validée pour éviter tout relargage affectant la stabilité ou la toxicité. La préférence est souvent pour les types supérieurs avec un verre incolore pour les injectables sauf dans le cas des produits photosensibles.

En cas d'injection de particules de verre issues d'une délamination, le patient risque des complications graves telles que des embolies vasculaires, des infarctus tissulaires ou des réactions inflammatoires locales dues à la persistance des fragments. Ces incidents sont rares, mais suffisamment graves pour justifier une validation de l'interaction récipient-produit et un choix de verre adapté. Les contrôles comme le mirage des unités sont nécessaires, mais ne peuvent pas se substituer à un choix judicieux du type de verre.

3.2 Production et distribution.

3.2.1 Production amont de l'eau potable

Le traitement est adapté selon la qualité de l'eau captée afin de satisfaire les normes de l'arrêté ministériel. Cependant, il peut arriver de dépasser les limites tout en continuant la distribution de l'eau, ces cas sont strictement encadrés par les autorités. C'est un point de vigilance que doivent avoir les industriels en ne considérant pas l'eau reçue comme toujours parfaitement dans les seuils légaux.

Par exemple certaines communes bénéficient d'un arrêté préfectoral (n° DDARS-SE / 29-25) (42) permettant de dépasser les valeurs maximales de la chloridazone desphényl, de la chloridazone méthyl desphényl et du chlorothalonil R417888 qui sont des résidus de pesticide.

Le traitement débute généralement par un dégrillage ou tamisage afin d'éliminer les plus gros résidus. L'eau passe à travers des grilles et tamis ayant des ouvertures larges, les plus gros solides sont donc éliminés.

Ensuite l'eau passe par une étape de floculation qui est un procédé permettant d'agglomérer les petites particules ensemble pour augmenter la taille et la densité des résidus. Ce changement permet aux particules fines ayant passé le dégrillage d'être éliminées par décantation. Les particules restant en suspension seules ou agglomérées sont éliminées par une filtration sur sable. C'est un processus de filtration simple où l'eau passe au travers d'une épaisse couche de sable qui emprisonne les particules.

Une fois les plus grosses particules éliminées, le traitement se concentre sur la destruction des microorganismes et des molécules organiques présentes dans l'eau. Le traitement par ozone agit comme un oxydant puissant permettant la désinfection de l'eau et la destruction oxydative des pesticides et autres molécules organiques présentes. L'ozone se décompose rapidement en dioxygène ne laissant pas de trace dans l'eau distribuée.

La filtration par le charbon actif est la dernière filtration avant la distribution de l'eau. La surface apparente en contact avec l'eau lors de cette filtration est extrêmement grande grâce à la porosité du charbon. De nombreux composés interagissent avec la

surface permettant une adsorption des métaux lourds et des pesticides résiduels impossible à éliminer par filtration classique.

La dernière étape est une protection de l'eau pour le stockage et la distribution via l'ajout de chlore. Plus stable que l'ozone cet oxydant permet d'éviter le développement de microorganismes dans l'eau et de neutraliser les contaminants provenant de la distribution.

Ces étapes sont un moyen d'obtenir de l'eau potable, mais ce ne sont pas des méthodes imposées, d'autres procédés existent. L'ensemble de la production de l'eau potable est illustré dans la Figure 9⁵

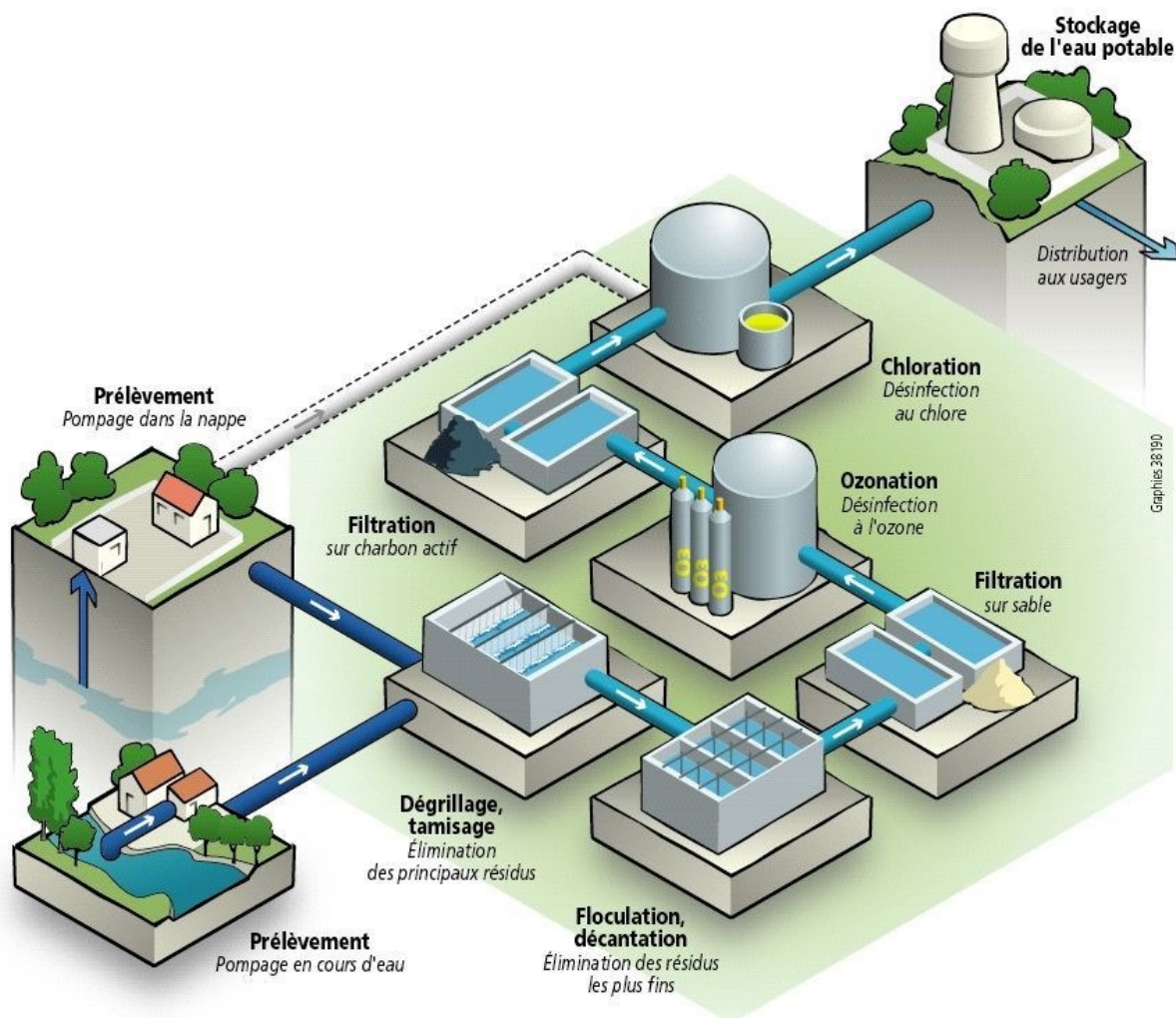


Figure 9 : Illustration de la production de l'eau potable

⁵ Source Figure 9 :

https://stock.adobe.com/fr/search?k=potabilisation&as_campaign=ftmigration2&as_channel=dpcft&as_campclass=brand&as_source=ft_web&as_camptype=acquisition&as_audience=users&as_content=closure_tag-page&asset_id=26669138 (43)

3.2.2 Prétraitements

Le prétraitement de l'eau est indispensable au bon fonctionnement des installations. L'eau potable arrive chargée de minéraux et d'impuretés qui ne sont pas dangereux pour la consommation humaine, en revanche, ils peuvent endommager les machines de purification. Ce sont des éléments que l'on ne doit pas retrouver en quantité à la fin de la production d'eau pour préparation injectable.

La première étape du prétraitement est l'analyse de l'eau entrante qui permet de savoir quels traitements mettre en place par la suite. Le guide de l'A3P mentionne les caractéristiques indispensables à connaître (44) :

- **La balance ionique** : Concentration en ions (Sodium, Calcium, Potassium, Magnésium, Chlorures, Sulfates et Nitrates)
- **Teneur en silice** : Présence naturelle venant des roches qui peut former des dépôts dans les équipements
- **Fouling Index** : Capacité de colmatage de l'eau permettant d'adapter la filtration.

En complément des analyses indispensables, une caractérisation d'autres paramètres de l'eau d'entrée en prétraitement est utile pour anticiper les besoins techniques et dimensionner les équipements. Sans être exhaustif, les caractéristiques suivies les plus courantes sont détaillées ci-dessous :

Origine de l'eau : Suivant la provenance (forage, rivière, barrage) la concentration en minéraux et particules peut grandement varier. Un suivi mensuel est utile si la qualité suit des tendances saisonnières, par exemple une eau plus chargée lors de fortes pluies. Si les concentrations augmentent trop, le risque est d'augmenter le fouling ce qui abîme les membranes d'osmose sans adoucissement suffisant lors du prétraitement.

Température : La température change en permanence selon la météo. Elle influe sur la capacité des microorganismes à se développer ainsi que sur la capacité de certains minéraux à précipiter. Son suivi en continu est facile via une sonde d'entrée.

pH : S'il est trop loin de la valeur neutre, il peut accélérer la corrosion, modifier la solubilité de la silice et d'autres composés. Sa mesure en continu est aisée et l'ajustement peut se faire dès l'entrée de l'eau dans le réseau interne.

Débit : L'approvisionnement en eau doit être stable pour la production d'EPPI. Un changement inattendu peut permettre d'identifier la présence d'une fuite. La stabilité du débit permet d'assurer le bon fonctionnement des procédés en aval qui ne tolèrent pas de changement brusque.

Pression du réseau : Le réseau est dimensionné pour une pression maximale, au-delà il risque de fuir ou d'endommager des systèmes. En dessous d'une certaine pression, l'eau n'arrive pas dans les équipements. La gestion de la pression passe également par la prévention des coups de bélier (pic de pression) qui apparaissent lors d'un changement brutal de débit. Le dernier risque est celui de la cavitation de l'eau dans le réseau, en implosant, les bulles de vapeur peuvent endommager les matériaux environnants.

Conductivité : Cette mesure est liée à la charge ionique de l'eau, elle permet avec une seule valeur de suivre la minéralisation.

Dureté : La dureté évalue le risque de tartre qui est un précipité des ions calcium et magnésium. On l'évalue indirectement via les concentrations ioniques. L'accumulation de tartre peut boucher le réseau et rallonge les maintenances, d'où la nécessité de limiter la dureté d'entrée grâce à des adoucisseurs.

Turbidité : Elle traduit la présence de particules en suspension dans l'eau. L'accumulation de ces matières entraîne un colmatage rapide des équipements de purification, notamment les membranes d'osmose inverse. Cet encrassement dégrade les performances du système et multiplie les opérations de maintenance. Il faut donc limiter la charge particulaire dès l'étape de prétraitement.

Chlore : Le chlore est ajouté à la fin du traitement de l'eau potable, en arrivant dans le prétraitement il garde sa capacité oxydante et peut endommager les membranes. Son élimination par charbon actif permet de protéger les installations.

Carbone Organique Total : Il représente le risque de biofilm provoqué par des matières organiques résiduelles. L'élimination est faite grâce au charbon actif et à l'osmose inverse.

SDI/Fouling Index : C'est un marqueur du colmatage membranaire provoqué par les particules. Il permet d'adapter le prétraitement à la qualité de l'eau entrante.

Cations (Ca, Mg, Na, K, Cu, Zn, Al, Ba, Mn, Fe, NH₄) : Les cations forment des précipités et participent à l'augmentation d'autres paramètres de l'eau. Leur élimination par adoucisseur contribue à faire baisser la dureté, la conductivité et le fouling.

Anions (HCO₃, CO₃, SO₄, Cl, NO₃, OH, Si ionique/colloïdale, F, PO₄, NO₂) : Les anions provoquent de l'acidité et peuvent indirectement endommager les membranes. Ils possèdent également les mêmes dangers que les cations.

La Figure 10⁶ présente l'installation type pour un prétraitement de l'eau. Dans le sens du flux de l'eau, le processus commence par la mesure des caractéristiques de l'eau détaillées ci-dessus.

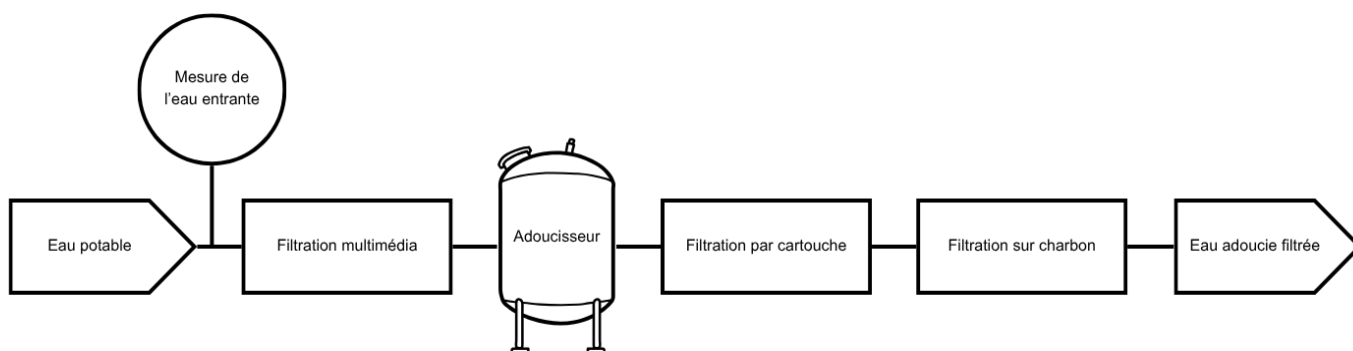


Figure 10 : Schéma du prétraitement de l'eau

Le premier filtre est généralement un filtre multimédia, c'est une cuve remplie de couches superposées qui contient généralement de l'antracite en haut pour piéger les fines particules organiques, du sable au milieu pour les particules de taille moyenne, ainsi que du grenat en bas pour retenir les sédiments lourds. Lorsque la perte de charge augmente, un contre-lavage évacue les impuretés accumulées en

⁶ Source Figure 10 : Maxence Betton 2026

inversant le sens du flux d'eau. Si l'eau est très chargée, une seconde filtration est à considérer.

L'eau est ensuite adoucie par des résines échangeuses d'ions, qui utilisent des colonnes remplies de petites perles plastiques qui échangent leurs ions sodium contre le calcium et magnésium responsables du calcaire. Ce mécanisme est représenté sur la Figure 11⁷.

Pendant la phase d'adoucissement, l'eau dure traverse la colonne et ressort adoucie. Cette opération sature les résines, elles sont régénérées par passage de sel ou d'acide pour libérer le magnésium et le calcium. On rince et désinfecte ensuite la colonne pour l'utiliser à nouveau.

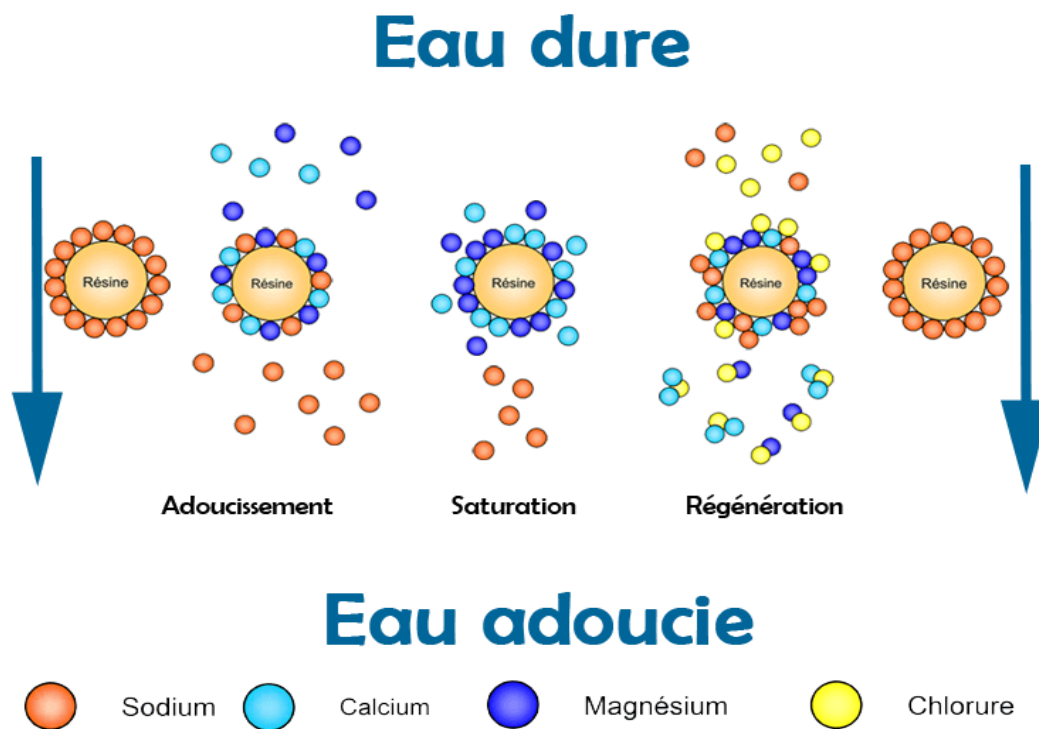


Figure 11 : Principe de fonctionnement d'un adoucisseur

Avant la dernière étape, une seconde filtration par cartouche (généralement 5-20 µm) élimine les particules résiduelles afin de protéger le charbon actif contre le colmatage. Enfin le charbon actif permet la déchloration et l'adsorption des composés organiques. L'eau adoucie filtrée qui sort du prétraitement est adaptée pour la purification, vers de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparation injectable. Les paramètres sont maîtrisés et

⁷ Source Figure 11: <https://www.waterconcept.fr/ressources/principe-entretien-d-un-adoucisseur-n37?srsId=AfmBOooND4jIm4dN-44uWzvEoMxuoIEGIHGBKIFuzwnYKEINlh685rq8> (45).

ne présentent plus de risque pour les installations plus sensibles qui constituent les étapes de purification.

3.2.3 Purification

Après les étapes de prétraitement, l'eau entre dans la phase de purification pour devenir de l'eau purifiée puis de l'eau pour préparations injectables. L'objectif n'est plus de protéger les équipements en aval, mais d'éliminer les ions dissous, les composés organiques, les particules et la contamination microbiologique résiduelle, afin d'atteindre la qualité requise. La production d'eau PPI peut aussi se faire directement sans passer par de l'eau purifiée, les techniques sont néanmoins identiques.

Les méthodes utilisées pour la purification de l'eau sont les suivantes :

Résines échangeuses d'ions :

Elles sont utilisées dans la plupart des cas lors du prétraitement afin d'adoucir l'eau entrante. Ce sont pour cet usage des résines qui échangent des ions calcium et magnésium contre du sodium. Il existe d'autres types de résines qui échangent des ions différents de ceux responsables de la dureté.

La déminéralisation par des résines échangeuses d'ions utilise le même principe d'échange que l'adoucissement. Un lit cationique libère des ions H^+ en échange des cations de l'eau entrante. Il est suivi par un lit anionique qui libère des OH^- contre les anions. Les ions H^+ et OH^- se recombinent ensuite en H_2O . Ce procédé permet d'abaisser la conductivité, mais est peu utilisé du fait du risque de formation de biofilm dans l'installation.

Le dernier type de résine utilisée permet la dénitratisation de l'eau par un échange des ions azotés avec des ions Cl^- . Cette technologie est utilisée lorsque leur teneur en nitrates dépasse 0,2 ppm dans l'eau d'alimentation afin de protéger les membranes d'osmose inverse.

Osmose inverse (RO) :

L'osmose inverse est la technologie la plus fréquemment utilisée dans les installations modernes de purification depuis que la Pharmacopée européenne admet des procédés équivalents à la distillation pour l'eau PPI. Son principe repose sur

l'application d'une pression supérieure à la pression osmotique, forçant l'eau pure à traverser une membrane semi-perméable comme l'illustre la Figure 12⁸. Le perméat qui représente environ 75 % du flux est appauvri d'au moins 95 % en sels et contaminants, tandis que les minéraux se concentrent dans le rejet qui représente le reste du flux. Les membranes ont une grande surface d'échange qui est condensée dans des tubes où elles sont enroulées. Les membranes d'osmose inverse fonctionnent en filtration tangentielle permettant un fonctionnement continu sans saturation de la membrane.

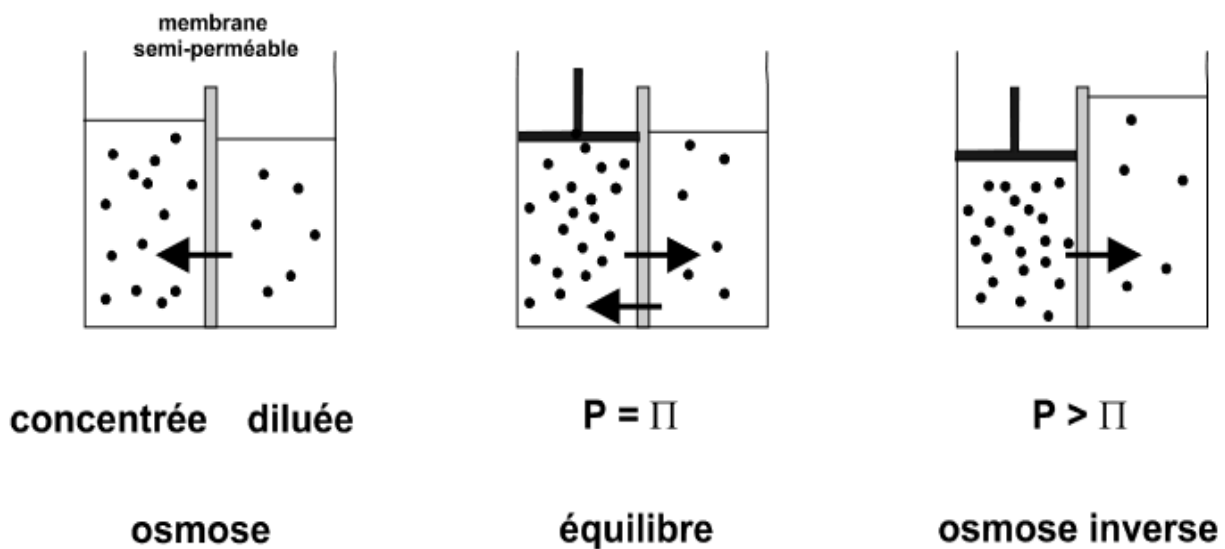


Figure 12 : Principe de l'osmose inverse

⁸ Source Figure 12:
http://wiklimat.developpement-durable.gouv.fr/index.php/Fichier:Osmose_inverse.png (46)

Électrodéionisation (EDI) :

L'électrodéionisation (EDI) repose sur l'application d'un champ électrique pour extraire les ions dissous dans l'eau. L'EDI associe trois technologies : un champ électrique continu qui induit la migration des ions vers des compartiments de rinçage. Des résines échangeuses d'ions qui captent les ions résiduels dans la solution et qui se régénèrent continuellement grâce à l'électrolyse de l'eau qui apporte des ions H^+ et OH^- . Et enfin des membranes sélectives (cationiques/anioniques) qui compartimentent le module en chambres de dilution et de concentration permettant de séparer l'eau pure du rejet. Le principe de fonctionnement est détaillé par la Figure 13⁹

L'EDI est sensible à la présence de CO_2 dans l'eau, il faut donc dégazer l'eau avant qu'elle ne puisse passer par ce traitement. Son fonctionnement en continu permet de l'utiliser en complément de l'osmose inverse.

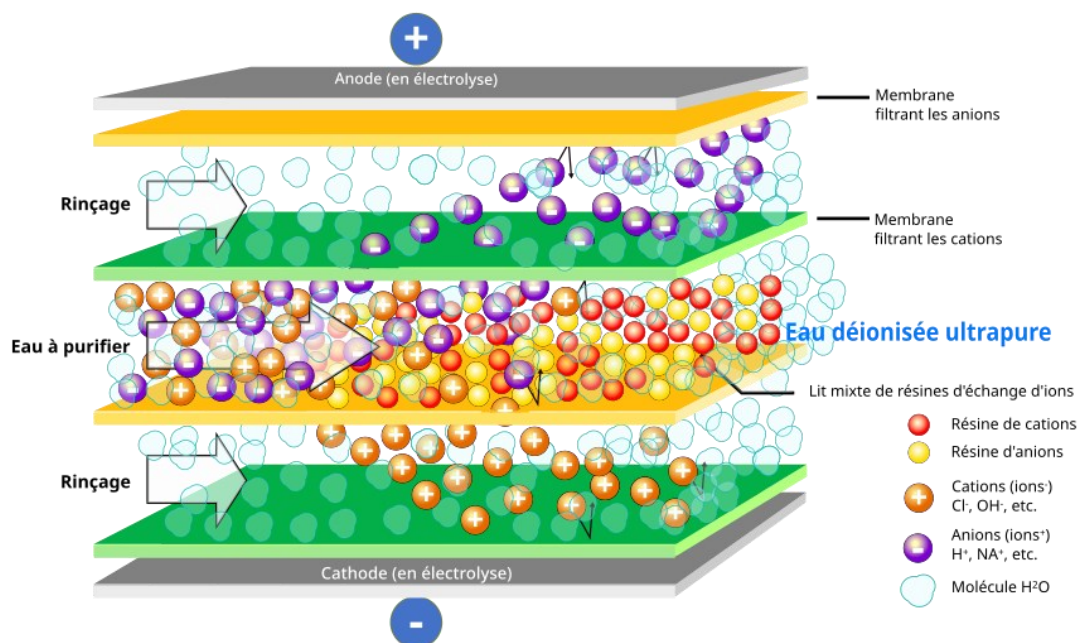


Figure 13 : Principe de l'électrodéionisation

Ultrafiltration (UF) :

L'ultrafiltration est une technique de filtration membranaire dont le principe repose sur la séparation par la taille. Les membranes utilisées permettent de retenir des éléments allant jusqu'à $0,01 \mu m$, ce qui inclut les virus, les bactéries et les endotoxines. Les pores laissent cependant passer les minéraux dissous et les molécules les plus

⁹Source Figure 13:

<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89lectrod%C3%A9ionisation&oldid=220513658> (47).

petites. C'est ce qui distingue l'UF de l'osmose inverse, elle ne permet pas d'éliminer les ions et les solutés. L'ultrafiltration se positionne donc comme une étape de filtration microbiologique et particulaire, non comme une étape de déminéralisation.

Son rôle est de garantir l'abattement des charges microbiologiques et endotoxiques résiduelles en complément de l'EDI et de la RO qui ne peuvent pas assurer entièrement l'élimination des endotoxines.

Nanofiltration (NF) :

La nanofiltration est une technologie de filtration membranaire intermédiaire entre l'ultrafiltration et l'osmose inverse, la taille des pores est de l'ordre du nanomètre. La sélectivité dépend de la taille des contaminants comme pour l'ultrafiltration mais également de la charge, les ions peuvent être retenus par les forces électrostatiques qui se créent avec la membrane. Elle permet de retenir les composés organiques de faible masse molaire ainsi qu'une part importante des ions multivalents, les ions monovalents ne sont que partiellement éliminés.

La nanofiltration seule n'est pas suffisante pour l'obtention d'une eau PPI conforme, mais peut être intégrée comme complément en association avec l'osmose inverse, l'électrodéionisation ou l'ultrafiltration.

Distillation :

La distillation est la méthode historique de production d'eau PPI. Son principe est simple, l'eau est vaporisée en étant chauffée puis la vapeur est condensée. Le changement d'état permet de séparer l'eau pure des contaminants non volatils. Les sels dissous, les particules, les microorganismes et les endotoxines restent dans la phase liquide, tandis que la phase condensée n'emporte que peu de contaminants. Cette technologie est très efficace, ce qui en fait une référence pour la production de l'eau PPI.

Le procédé présente des avantages par rapport aux techniques membranaires. L'élimination des impuretés non volatiles est très efficace et les températures élevées durant la vaporisation limitent la prolifération microbiologique dans l'équipement. L'inconvénient principal de la distillation est la consommation énergétique importante due au chauffage de l'eau et au refroidissement du condensateur.

En pratique plusieurs types de distillateurs existent. Les distillateurs multi-effets fonctionnent par succession d'étages à pressions et températures décroissantes, la vapeur d'un étage chauffe l'effet suivant. Les systèmes à thermocompression ou compression de vapeur (VC) recompressent la vapeur produite pour la réutiliser comme source de chaleur. Ces derniers ont un meilleur rendement énergétique, mais reposent toujours sur le même principe de vaporisation et condensation.

Charbon actif :

La filtration sur charbon actif est déjà présente lors du prétraitement de l'eau, elle permet l'élimination par adsorption de certains composés organiques et d'espèces oxydatives. Lors de la purification son utilisation est possible au début afin d'éliminer les traces de chlore restantes.

Dégazage :

Le dégazage du CO₂ est une étape nécessaire avant l'électrodéionisation ou l'osmose inverse. Il est présent naturellement dissous dans l'eau, sa présence forme de l'acide carbonique qui abaisse le pH. L'eau acide attaque les installations et perturbe le fonctionnement des déioniseurs.

Son élimination se fait soit grâce à une colonne de dégazage où l'eau circule, la mise sous vide (0,1-0,3 bar) permettant l'extraction du CO₂, Soit par le contact avec une membrane hydrophobe qui permet au gaz de traverser par gradient de pression.

Traitement UV :

Le traitement par rayonnement ultraviolet intervient après les étapes membranaires pour contrôler la charge microbiologique résiduelle. Il est aussi utilisé comme sécurité dans les boucles de distribution. Les lampes UV émettent principalement à une longueur d'onde de 254 nm. Ce rayon endommage l'ADN des microorganismes et empêche leur reproduction. L'autre action des rayons UV est la destruction de l'ozone qui peut être ajouté à l'eau.

Contrairement aux désinfectants chimiques, il n'introduit pas de résidus ou d'oxydants, son efficacité est purement physique. Le traitement UV complète efficacement les autres mesures de contrôle de la biocontamination sans altérer la composition de l'eau.

Ozone :

Tout comme le chlore, l'ozone est un oxydant. Il est utilisé dans les boucles de distribution d'eau purifiée froide pour contrôler la contamination biologique et détruire les éventuels biofilms. Sa destruction est faite par rayonnement UV 254 nm ou charbon actif avant utilisation. Cette méthode a l'avantage de dégrader également les endotoxines contrairement au traitement UV. L'inconvénient lié à son usage est la nécessité de le décomposer avant l'utilisation de l'eau. L'ozonation est limitée à l'eau purifiée et ne doit pas être utilisée pour la production d'eau PPI.

La production de l'eau purifiée et de l'eau pour préparations injectables est possible grâce à l'assemblage en chaîne de ces techniques. Selon la qualité de l'eau entrante et les caractéristiques voulues à la sortie, plusieurs enchaînements sont possibles. L'eau purifiée est le plus souvent produite par double osmose inverse (RO-RO) ou par osmose inverse suivie d'une électrodéionisation (RO-EDI). Pour l'eau pour préparations injectables il faut ajouter une étape, elle est obtenue soit par RO-RO-UF, soit par RO-EDI-UF, soit par distillation.

Pour l'eau purifiée, la chaîne s'arrête généralement à RO-RO ou à RO-EDI, ces montages étant suffisants pour atteindre la qualité attendue. Pour l'eau PPI, une ultrafiltration terminale est ajoutée dans les filières membranaires afin de renforcer la maîtrise microbiologique. La distillation reste une méthode de référence et est toujours utilisée sur les installations plus anciennes ou lorsque la pharmacopée ne le permet pas. En complément de la purification, le maintien de la stérilité repose sur des traitements récurrents des boucles après production.

3.2.4 Stockage et distribution

Le stockage et la distribution de l'eau pour préparations injectables participent directement au maintien de la qualité de l'eau jusqu'au point d'utilisation. C'est la suite du procédé de production avec le même objectif de limiter le risque de prolifération microbienne et de conserver une qualité d'eau conforme tout au long de l'exploitation. Pour atteindre cet objectif deux principales méthodes existent, le stockage et la distribution à chaud ou à froid.

Stockage :

Pour l'eau PPI, le stockage chaud reste la configuration la plus couramment rencontrée. La pharmacopée (28) préconise de chauffer le stockage et la distribution afin de maintenir la température autour de 70 °C, avec la possibilité de supporter des montées plus élevées lors des opérations de stérilisation thermique. Cette méthode permet de maîtriser la qualité sanitaire en continu, le maintien à chaud constituant une barrière efficace contre le développement microbien dans la cuve et dans la boucle.

Le stockage froid existe également pour l'eau PPI mais c'est une solution plus récente qui n'est pas encouragée. À froid, la maîtrise de la biocontamination repose non plus sur la température, mais sur une stratégie de désinfection par ozone. L'ozone n'étant pas admis aux points d'usages cela impose une analyse de risque et une justification de la maîtrise du risque biologique dans l'installation.

Distribution :

La distribution chaude est la continuité du stockage chaud, c'est la solution historique présentée comme la plus robuste. La boucle est maintenue en recirculation permanente généralement au-dessus de 70 °C comme pour le stockage. La température inhibe la croissance des microorganismes. Cette configuration peut permettre une élévation temporaire de la température jusqu'à 121 °C pour réaliser la stérilisation de l'ensemble du circuit comprenant la cuve de stockage et la boucle de distribution.

La distribution froide de l'eau PPI peut être envisagée tout comme le stockage froid. L'eau peut être stockée à chaud puis est refroidie avant l'intégration de la boucle ou au sein de sous-boucles dédiées à chaque point d'utilisation. Ce montage permet de conserver les avantages d'un stockage chaud tout en permettant la distribution à température plus faible.

Enfin, il existe aussi des configurations plus complexes composées de sous-boucles froides et d'échangeurs thermiques par flux croisés, afin de réduire l'impact énergétique. La distribution en boucle intégralement froide est plus rare, car la maîtrise biologique ne repose que sur l'ozonation.

Avantages et inconvénients :

Le plus gros avantage du stockage à chaud suivi d'une distribution à chaud est la robustesse de la maîtrise microbiologique, c'est la solution la plus éprouvée par l'industrie pharmaceutique. Son principal inconvénient tient à son coût énergétique plus élevé répondant au besoin constant de chauffage. Au-delà de son efficacité microbiologique, cette option présente l'intérêt d'une stratégie de maîtrise relativement lisible sur le plan technique et réglementaire. Elle demande périodiquement des phases de stérilisation qui rendent la distribution indisponible.

À l'inverse, les configurations froides, qu'il s'agisse d'une distribution froide à partir d'un stockage chaud ou d'un ensemble stockage-distribution froid rendent la maîtrise biologique plus complexe et exigent une démonstration de leur efficacité plus poussée. Cependant, les installations froides permettent de réduire la consommation énergétique et offrent une solution dans les cas où le point d'usage ne peut être chaud.

Le choix entre cette différente configuration est un équilibre entre la robustesse couplée à la simplicité de la maîtrise biologique apportée par la chaleur et d'autre part la consommation énergétique réduite ainsi que l'adaptation aux besoins des usages froids apportés par les installations froides. Le choix final pouvant correspondre à un assemblage de différentes techniques répondant aux besoins de la production tant que celui-ci ne compromet pas la qualité de l'eau distribuée.

La Figure 14¹⁰ permet de mieux comprendre la place du stockage et de la distribution de l'eau dans l'ensemble du procédé de production. Elle représente une installation classique de purification de l'eau en partant de l'eau potable du réseau de ville jusqu'à la distribution de l'eau PPI. Le début du procédé correspond au prétraitement, la suite est une purification par double osmose inverse couplée à de l'électrodéionisation. Le stockage ainsi que la distribution à chaud constituent la fin du procédé.

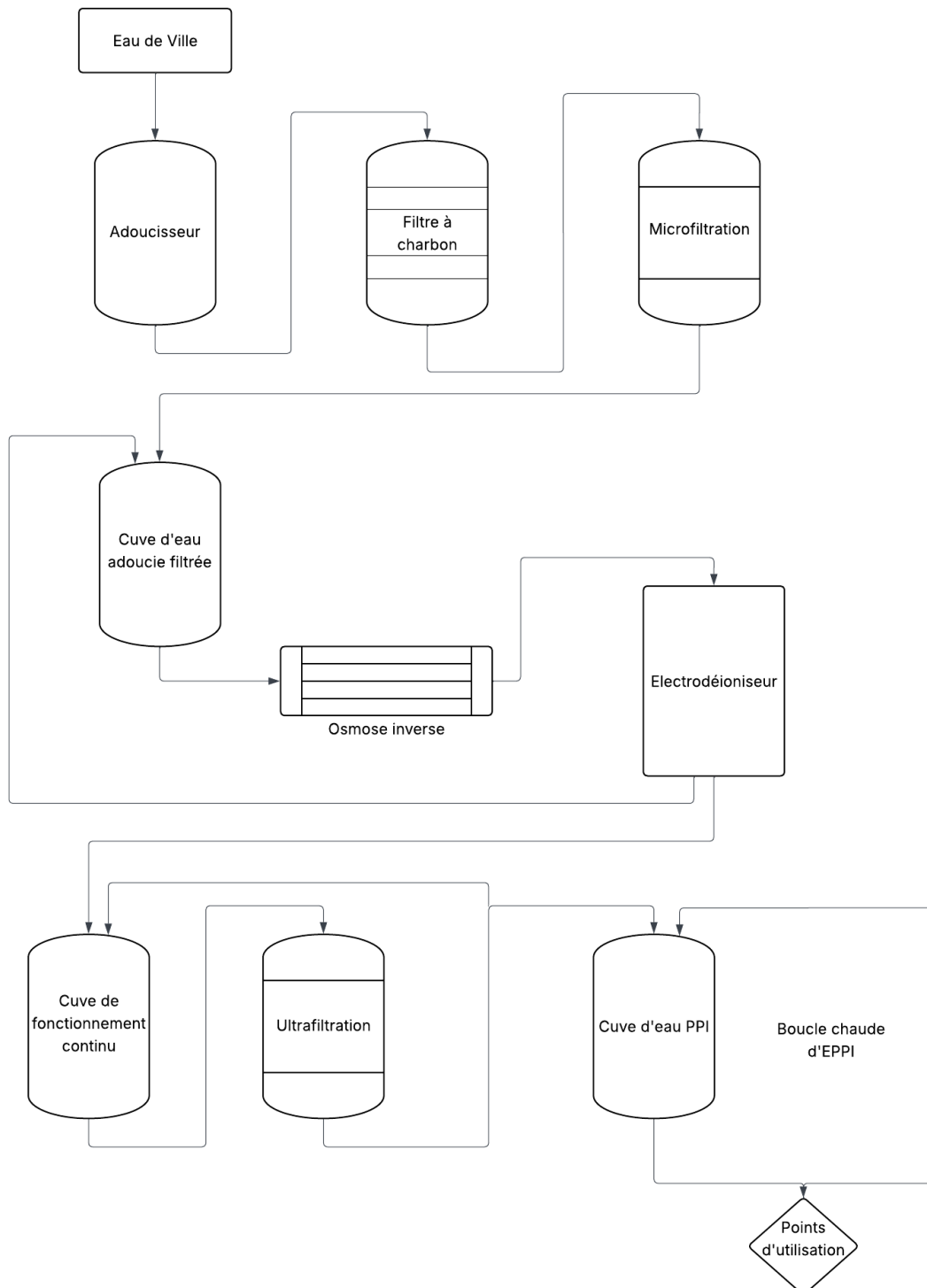


Figure 14 : Schéma d'une installation classique d'eau PPI

¹⁰ Source Figure 14 : Maxence Betton 2026

3.3 Maitrise des installations

La production et distribution d'eau pour préparations injectables, quelle que soit la méthode ne suffit pas à garantir la qualité de l'eau dans le temps. C'est la maîtrise des installations qui permet de piloter la production afin d'assurer le bon fonctionnement du système et donc la qualité finale de l'eau. Cette maîtrise comprend plusieurs aspects comme le monitoring en continu de la production, la maintenance, la gestion des déviations. La modernisation des installations voit aussi arriver des nouvelles méthodes de surveillance et de pilotage.

3.3.1 Surveillance continue

La surveillance continue de l'installation s'appuie sur des capteurs le long du circuit de l'eau et particulièrement aux points critiques. Elle permet de suivre en temps réel les principaux paramètres de qualité de l'eau et certains paramètres du réseau. Les résultats sont traités informatiquement et sont exploités en temps réel par le pilotage du système ou les alarmes. Dans un second temps, ils sont comparés permettent un suivi sur la durée.

Les données acquises par les capteurs ont des rôles différents qui peuvent se résumer en trois catégories. Les données liées à la surveillance de l'installation comme la pression du réseau. Les données servant au pilotage comme la température contrôlant le chauffage de l'eau. Enfin ceux générant des données GMP liées à la qualité de l'eau utiles pour prouver la sécurité du médicament final. Beaucoup de ces données remplissent en réalité plusieurs fonctions différentes.

Le choix des capteurs à installer répond soit directement à des attentes réglementaires (BPF annexe 1 (§6.15) (28) « *WFI systems should include continuous monitoring systems...* »), soit ils sont nécessaires à la maîtrise du procédé et déterminés par l'analyse de risque et l'expérience. Au-delà du suivi continu, les données générées rendent visibles les tendances et dérives lentes difficiles à percevoir habituellement. L'analyse des données prévient d'une dérive de qualité ou d'une intervention de maintenance à planifier. Les principaux paramètres suivis en continu sont détaillés ci-dessous :

TOC :

Le TOC ou carbone organique total mesure indirectement la contamination organique de l'eau. Il s'agit d'un paramètre critique retenu par les pharmacopées, avec une limite de 0,50 mg/L. Le suivi continu est également requis par les bonnes pratiques via l'Annexe 1 (§6.15) (28) pour les systèmes d'eau PPI. Le placement des capteurs doit se faire grâce à une analyse de risque, par exemple en sortie d'électrodéionisation. Dans la boucle de distribution, il sert principalement à repérer une dérive organique, un résidu de nettoyage ou un apport susceptible de favoriser la formation d'un biofilm.

Conductivité :

La conductivité est le marqueur principal de la pureté ionique de l'eau. Elle est suivie en continu pendant la production. La mesure est fortement sensible à la température qui doit être connue pour interpréter le résultat avec certitude. Avec une limite faible de 1,3 µS/cm à 25 °C (Ph. Eur. 0169 (37)), elle signale rapidement si une résine EDI est épuisée ou si une membrane est défailante. L'annexe 1 impose pour la conductivité les mêmes exigences que pour la mesure du TOC.

pH :

Le pH n'est pas un paramètre central de la surveillance en continu des boucles d'eau PPI. Il est utilisé en complément de la conductivité par exemple. Son suivi de routine permet par exemple d'investiguer une dérive analytique ou confirmer une anomalie physicochimique. Sa mesure en entrée permet également d'ajuster le pH pour la purification.

Température :

La température est un paramètre important pour l'eau PPI, particulièrement dans les boucles chaudes où elle assure la maîtrise microbiologique en inhibant la croissance bactérienne à plus de 70 °C. Elle influence l'interprétation d'autres paramètres qui en dépendent ce qui est le cas de la conductivité et de la turbulence du débit qui sont difficiles à exploiter sans connaître la température. En pratique, une chute de température doit amener à une réaction rapide tant ce paramètre est critique.

Débit :

Le débit est suivi en continu afin de vérifier le maintien d'une circulation suffisante dans la boucle de distribution. L'intérêt est aussi microbiologique, puisqu'un débit faible favorise la perte de turbulence et augmente le risque d'adhésion microbienne et de biofilm. L'Annex 1 (§6.9) (28) exige que le débit défini lors de la qualification soit surveillé de façon périodique, ce qui n'empêche pas de le suivre continuellement en pratique.

Pression :

La pression permet de s'assurer que le réseau fonctionne en sécurité et que la distribution est stable aux points d'utilisation. Ce n'est pas une mesure critique du point de vue qualité pharmaceutique. Elle fait partie des paramètres de surveillance continue classique des systèmes d'eau de toute sorte.

Ozone :

La mesure de l'ozone concerne surtout les systèmes froids utilisant une maîtrise biologique par ozonation. L'A3P recommande son suivi avant et après le système UV ainsi qu'en boucle, pour démontrer l'efficacité de la désinfection et l'absence d'ozone au point d'utilisation. La mesure continue n'est pas imposée par la pharmacopée, mais elle est indispensable périodiquement et utile pour assurer la stérilité du réseau (48).

Analyse microbiologique en continu :

L'analyse microbienne en ligne n'est pas imposée par les textes réglementaires, son usage est donc moins courant. Elle est surtout une approche complémentaire à la maîtrise de la contamination, elle est utile pour améliorer la réactivité face au risque microbiologique (49).

3.3.2 Maintenance

La maintenance des installations de production comprenant le stockage et la distribution d'eau PPI ne se limite pas aux interventions techniques programmées. Elle participe au maintien du système en formant un ensemble avec la qualification, la surveillance en routine et la gestion des déviations. Les BPF insistent sur l'entretien régulier des équipements et des utilités critiques, ce qui comprend les systèmes d'eau PPI (50). La maintenance n'est pas uniquement une exigence technique, c'est aussi un élément réglementaire qui participe à l'assurance qualité.

La réglementation impose la planification et la traçabilité des opérations de maintenance. Les BPF européennes (§6.7-6.12) précisent que la désinfection, la stérilisation et la régénération des systèmes doivent s'accompagner d'un rinçage validé pour prévenir toute contamination microbiologique (28).

La gestion de la maintenance doit être intégrée au système documentaire du site car les exigences générales des BPF en matière de documentation incluent la maintenance. En pratique, cela suppose l'existence de procédures de maintenance, de comptes rendus d'intervention, d'enregistrements métrologiques et d'historiques de l'équipement. L'ensemble de cette documentation permet de démontrer le maintien de l'état validé. En cas de dérive ponctuelle, c'est cette base documentaire qui oriente les investigations de manière efficace (34).

Les textes réglementaires sont volontairement peu précis sur les fréquences d'intervention exactes. Ce choix est cohérent avec la diversité des systèmes, des technologies employées et des stratégies de désinfection. En revanche la réglementation demande plutôt aux industriels de justifier leur stratégie d'entretien par l'analyse des risques et les données d'exploitation. Cette approche basée sur les risques rejoint les principes d'ICH Q9 (51), selon lesquels le niveau de maîtrise attendu doit être proportionné à la criticité du système et au risque pour la qualité du produit. En suivant ce principe les opérations se divisent en actions correctives et préventives. L'approche prédictive est de plus en plus présente grâce à l'exploitation des données de production qui permettent d'anticiper les défaillances matérielles et ainsi d'agir avant l'incident.

L'efficacité de la stratégie de maintenance repose également sur l'expertise des équipes techniques intervenant sur les installations. Une boucle d'eau pharmaceutique est un environnement sensible où la moindre intervention comporte un risque de contamination notamment bactérienne. L'ouverture d'une ligne de distribution ou le remplacement d'un composant n'est donc jamais sans risque. La formation des équipes de maintenance est la meilleure façon de prévenir ces risques.

La fréquence de ces maintenances obéit à une planification stricte selon la nature et la criticité des équipements concernés comme l'illustre la Figure 15 (34) qui synthétise les intervalles de maintenance habituellement utilisés pour chaque système. Les maintenances spécifiques des systèmes d'eau sont le derouging et la stérilisation.

Opérations	Périodicité
Changement du filtre à charbon actif	1 mois
Changement du filtre 5 µm	1 mois
Nettoyage de l'analyseur de chlore	3 mois
Changement de la sonde titre hydrométrique	3 mois
Changement des filtres de l'analyseur de dureté	3 mois
Changement du filtre à air comprimé	6 mois
Désinfection thermique de l'adoucisseur	6 mois
Désinfection thermique de l'osmoseur et de l'électrodésionisation	6 mois
Changement de cartouche d'ultrafiltration	1 an
Vérification des adoucisseurs et nettoyage du bac à sel	1 an
Vérification de l'armoire électrique de commande générale	1 an
Maintenance des pompes	2 ans
Vérification des capteurs (métrologie)	1 an

Figure 15 : Tableau récapitulatif des maintenances d'une installation d'eau PPI

3.3.3 Gestion des déviations.

La gestion des déviations pour une installation de production et de distribution d'eau PPI est la même que pour les autres déviations. Elle suit le système qualité classique du site. Lorsqu'un écart est détecté quelle que soit sa nature, qu'il s'agisse d'un résultat microbiologique hors tendance, d'un dépassement de limite d'alerte ou d'un problème de fonctionnement, il doit être documenté, évalué et investigué.

Le traitement de la déviation suit les normes habituelles, on commence par l'identification de l'écart, puis la mise en sécurité si nécessaire. Si possible, on détermine la cause racine puis des actions correctives et préventives sont mises en place pour résoudre le problème. Finalement, on procède à la vérification de l'efficacité des mesures mises en place. Toutes ces étapes suivent la réglementation européenne en termes de bonnes pratiques (§1.8 vii) (32). Dans le cas de l'eau PPI le respect de cette démarche permet de réduire le risque de passer à côté d'une dérive microbiologique.

3.4 Validation

La validation pharmaceutique telle que décrite par l'annexe 15 des BPF (50) est la démarche par laquelle on confirme qu'un procédé, équipement ou système produit toujours un résultat conforme aux attentes, dans des conditions définies et reproductibles.

L'ensemble de la démarche est structuré par un plan de validation (VMP) qui décrit les différentes étapes de qualification et validation en commençant par le cahier des charges puis les différentes qualifications jusqu'à l'obtention du statut validé. La validation d'une installation d'eau pour préparations injectables ne s'arrête pas à sa mise en route. Une fois validée, l'installation doit pouvoir prouver qu'elle maintient une qualité acceptable notamment par des revues régulières et une maîtrise des changements.

3.4.1 Contraintes de conception et cahier des charges

Le projet démarre par la rédaction du cahier des charges. Ce document transcrit les besoins de la production en exigences fonctionnelles et techniques. Il fixe les attentes en termes de qualité d'eau, mais aussi les besoins en débit et le nombre de points d'utilisation. À partir de ce premier document, une analyse de risques est menée pour identifier les points critiques de la future installation.

Le cahier des charges d'une installation d'eau PPI doit prendre en compte les exigences liées à la stérilité et la pureté de l'eau. Le choix des matériaux au contact de l'eau est restreint pour assurer qu'ils soient inertes et ne favorisent pas le développement biologique.

Pour les éléments métalliques comme les cuves et les tuyaux, l'acier inoxydable 316L est l'acier le plus utilisé, il est très résistant à la corrosion et facilement nettoyable. Sa surface est généralement électropolie pour diminuer la rugosité de surface avec un Ra inférieur ou égal à 0,8 µm limitant l'accroche des biofilms.

Pour les parties souples et les joints, il existe des polymères de grade pharmaceutique comme le polyéthylène haute densité (PEHD), polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou l'Éthylène Propylène Diène-Monomère (EPDM) qui sont acceptés s'ils sont fournis avec des certificats matières. Ils doivent également satisfaire aux tests de validation comme tous les autres matériaux.

Dans la boucle de distribution, l'eau ne doit jamais stagner. Elle doit circuler à une vitesse maintenue au-dessus de 1 m/s pour créer un régime turbulent ($Re > 20\,000$) qui limite l'adhésion des bactéries sur les parois (EU BPF §6.9(28)). La conception du circuit doit limiter au maximum les bras morts, ce sont les zones où l'eau stagne ce qui augmente le risque biologique. Enfin le circuit doit permettre la bonne évacuation de l'eau en ayant une pente entre 1 et 3 % qui permet une vidange optimale.

Lors de l'installation du circuit, le raccordement des différentes parties effectué par des soudures est critique, car elles forment des zones rugueuses propices au développement de biofilm. Pour limiter ce risque, elles sont réalisées par procédé orbital automatique par des soudeurs qualifiés. Les soudures sont par la suite contrôlées par radiographie pour s'assurer de l'absence de microdéfauts. Un traitement de surface final comme la passivation ou l'électropolissage permet de garantir la nettoyabilité des raccords.

Enfin, le dimensionnement de l'installation doit être cohérent avec la consommation d'eau prévue. La taille de la cuve de stockage doit correspondre à environ deux fois le volume d'eau recirculé par heure pour assurer un mouvement de l'eau suffisant. Le cahier des charges doit évidemment inclure les spécificités locales par exemple si l'eau est très dure ou chargée en pollution biologique.

3.4.2 Qualification

La qualification est une étape imposée par l'annexe 15 des BPF (50) qui permet de vérifier qu'un équipement, procédé ou système est installé correctement, fonctionne comme prévu et produit des résultats cohérents avec les spécifications définies. Elle se déroule en plusieurs étapes commençant par le cahier des charges (URS) vu précédemment, s'ensuivent les qualifications de design (DQ), installation (IQ), opérationnelle (OQ), performances (PQ). Ces étapes sont souvent intégrées aux tests d'acceptation des équipements réalisés chez les fournisseurs (FAT) et lors de la réception sur le lieu de production (SAT). Tout cet ensemble est fait lors de la construction du système d'eau PPI mais certaines parties peuvent être refaites si un changement important est susceptible d'impacter la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament ce qui remet en cause cette qualification initiale. Lors de l'exploitation des équipements, des qualifications périodiques sont nécessaires, elles permettent de prouver que le système maintient le niveau de qualité attendu dans le temps.

La première étape est la qualification de design (DQ). Elle vérifie que le design de la production suivi de la boucle d'eau PPI respecte les réglementations. Elle s'appuie sur le cahier des charges et l'analyse de risque. Le but est de valider le PID, et le choix des matériaux avant de lancer la construction du système.

La suite est la qualification d'installation (QI) qui survient lorsque le système est en place. Le but est de vérifier que tout est à sa place selon les PID et que les matériaux sont les bons. Cette étape est une vérification tant documentaire que terrain visant à prouver que la construction a été faite selon le design prévu. Elle permet aussi de vérifier les travaux faits sur place comme les soudures.

La qualification opérationnelle (QO) est réalisée lorsque le système d'eau est en fonctionnement. Elle permet de vérifier que le système tourne sans accrocs. C'est lors de cette QO que l'on vérifie le bon fonctionnement des alarmes, des fonctions de chauffage, refroidissement...

Enfin la dernière étape est la qualification des performances (QP). On sait que le système fonctionne, mais on ne connaît pas encore les performances. Cette étape est là pour démontrer la capacité de l'installation à fournir une eau de la qualité souhaitée dans les conditions définies au départ. Pour l'eau PPI, la preuve doit être faite en 3

étapes. Phase 1 sans production commerciale dans les pires scénarios avec un contrôle renforcé. Phase 2 en production de routine avec une vigilance particulière de l'AQ. Phase 3 en routine permettant de mieux connaître le système et les tendances saisonnières (52).

À la fin de la phase 2 de la qualification de performance, l'assurance qualité statue sur l'état qualifié ou non de l'installation. L'exploitation peut alors commencer, le maintien de l'état qualifié est revu périodiquement grâce à des tests semblables à ceux de la QP. En cas de changement, un change control permet d'évaluer l'impact sur l'équipement et de réaliser de nouveaux tests prouvant la performance du système.

3.5 Contrôles avant libération

Avant d'être libéré, chaque lot d'eau stérilisée pour préparations injectables et de médicament contenant de l'eau PPI doit passer par une étape de contrôle qualité. Le laboratoire se base sur la monographie 0169 de la Pharmacopée européenne pour vérifier la pureté chimique, microbiologique et particulière de l'eau. Aux tests de la pharmacopée s'ajoutent des analyses spécifiques à chaque produit et installation. Les résultats sont ensuite utilisés pour libérer le lot.

Les essais demandés par la pharmacopée pour l'eau stérilisée pour préparations injectables portent sur les caractéristiques physicochimiques, biologiques et visuelles. Ils viennent s'ajouter aux tests demandés pour l'eau PPI en vrac (37).

Le premier essai est celui de la conductivité qui doit être inférieure à $25 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour les récipients au volume inférieur ou égal à 10 mL et inférieure à $5 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour les autres. Le résultat permet de vérifier la charge ionique de l'eau, ce qui englobe différentes espèces chimiques.

Le second test permet de mettre en évidence d'éventuelles substances oxydables qui sont un marqueur indirect d'une contamination organique ou d'un relargage depuis le contenant.

Le test suivant porte sur les résidus à l'évaporation, ils sont limités à 0.003 % ou 0.004 % selon le volume du contenant. Le résultat est le reflet de toutes les espèces non volatiles présentes dans l'eau.

La qualité visuelle et particulière fait aussi partie des tests. En bout de ligne l'intégralité des unités produites passe par l'étape de mirage visuel qui permet d'éliminer les unités comprenant des particules ou des défauts concernant le contenant comme des fissures. Cette étape permet aussi de vérifier que l'eau est limpide et incolore.

Enfin les essais microbiologiques comprennent le test de stérilité et la quantification des endotoxines. La stérilité du lot est vérifiée en prenant des échantillons qui sont incubés pendant 14 jours et qui ne doivent pas présenter de pousse à la fin de cette durée. Les endotoxines sont un autre marqueur biologique, elles doivent respecter un maximum de 0,25UI/mL pour que le lot soit conforme.

4 Incidents qualité et rôle du pharmacien

4.1 Historique des incidents qualité

Il est difficile d'avoir une vision complète des incidents qualité liés à l'EPPI. La grande majorité sont détectés en interne par les industriels et ne sont jamais rendus publics. Dans ces situations, le lot est bloqué avant même d'avoir pu quitter le site de production. L'incident est alors traité via le système qualité de l'entreprise (déviation, investigation, CAPA) sans qu'il soit nécessaire d'alerter les autorités de santé ou les centres de pharmacovigilance, puisque les patients n'ont pas été exposés au risque.

La situation change radicalement si l'incident n'est pas détecté à temps et qu'un lot non conforme atteint le marché. Les professionnels de santé ou les patients font alors remonter les effets indésirables aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) via le portail national de signalement des événements sanitaires indésirables (53). Si l'industriel détecte le problème en premier, il doit en avertir l'ANSM et prendre toutes les mesures nécessaires pour garantir la sécurité des patients.

Les cas où le lot atteint le marché sont beaucoup plus rares mais leurs conséquences peuvent être graves. On y retrouve régulièrement des problèmes liés à des biofilms et des réactions inattendues entre l'eau et le contenant.

Les cas rendus publics grâce à une action de pharmacovigilance sont rarement détaillés sur l'aspect industriel. Cependant, certains professionnels partagent les incidents ayant eu lieu à des regroupements d'industriels ou de façon anonyme pour permettre à tous de faire avancer les pratiques.

La suite de ce chapitre se consacrera à l'étude de deux cas d'incidents qualité, l'un venant d'une contamination biologique d'une boucle d'eau et partagé par Boehringer Ingelheim via l'A3P. Le second concerne l'apparition d'une réaction entre l'eau et le verre après la libération du lot et ayant mené à une contamination particulière de flacons distribués avec des médicaments du LFB.

4.1.1 Cas de contamination par biofilm

Le cas suivant est un incident qualité qui est survenu dans une usine chinoise de sous-traitance dédiée à la production de vaccins. Cet incident est raconté par l'industriel pour partager son expérience et n'est pas un cas relayé par les autorités sanitaires, car le problème n'a pas eu d'impact sur des lots déjà certifiés (54,55).

Environ un an après la qualification initiale de l'installation des souches de *Pseudomonas* ont été détectées dans la boucle de distribution froide. Cependant, les analyses aux points de distribution étaient négatives. De plus, les tests LAL pour la recherche d'endotoxines étaient en dessous du seuil de détection. En raison de ces résultats contradictoires, la première déviation a conclu à une contamination venant d'un prélèvement mal effectué par les opérateurs. Pour sécuriser la situation, une action corrective de désinfection thermique à 85 degrés a été effectuée sur la boucle. Pourtant, le problème a continué avec une augmentation de la charge bactérienne dans les cuves de stockage.

Une seconde enquête réalisée par des experts a identifié plus de vingt points critiques à prélever pour analyse. Ces résultats ont permis d'identifier *Sphingomonas paucimobilis* qui est une bactérie possédant une paroi cellulaire différente des autres Gram- et qui ne réagit pas avec les tests LAL classiques. Ce résultat montre le rôle de l'expérience et des investigations détaillées dans la gestion des déviations. Les tests ne permettent pas de connaître tous les détails du système, une connaissance de leurs limites par le pharmacien est indispensable pour ne pas reproduire ce type d'erreur.

La source de la contamination se situait au niveau du filtre à charbon du prétraitement qui était saturé par des algues vertes. Ce filtre relarguait des bactéries dans le réseau, la saturation était invisible lors de la qualification initiale, car il a fallu du temps au biofilm pour se développer. Ce problème de design n'avait pas été pris en compte, car l'eau de ville attendue était celle des standards européens. Pourtant l'eau chinoise de cette région tropicale présentait une forte charge bactérienne et une absence de chlore à l'arrivée dans le filtre. Cette différence d'eau en entrée a permis le développement du biofilm. La gestion de la qualité demande une vision plus large que celle de l'usine, la qualité s'étend avant et après la production du médicament et c'est le rôle du pharmacien de s'en assurer.

Pour éliminer définitivement le biofilm, l'usine a dû changer plus régulièrement les filtres à charbon et ajouter des biocides en amont de l'installation.

L'apparition des biofilms est souvent difficile à détecter, ils sont visibles via des signaux indirects, comme des résultats microbiologiques fluctuants ou une contamination qui réapparaît immédiatement après une stérilisation comme dans le cas ci-dessus.

Le cycle de vie des biofilms est détaillé dans la Figure 16¹¹. Il commence par l'adhésion initiale de bactéries sur la paroi du circuit d'eau. Une fois contre la paroi, les microorganismes se multiplient et sécrètent une matrice exopolymérique protectrice qui leur permet de se fixer solidement pour devenir sessiles. Elles continuent leur développement puis atteignent le stade mature, la structure du biofilm devient plus épaisse et de nombreuses bactéries entrent en dormance avec une croissance faible. À ce stade le biofilm est difficilement détectable, car il ne relargue quasiment rien dans l'eau. Il peut résister aux sanitations, car les bactéries sont isolées des agressions thermiques ou chimiques par la structure du biofilm.

La dernière phase est la dispersion. C'est à ce moment que sa présence devient la plus visible. Il relargue dans l'eau de nouvelles bactéries libres ainsi que des mini-agrégats qui se fixent plus loin dans le circuit.

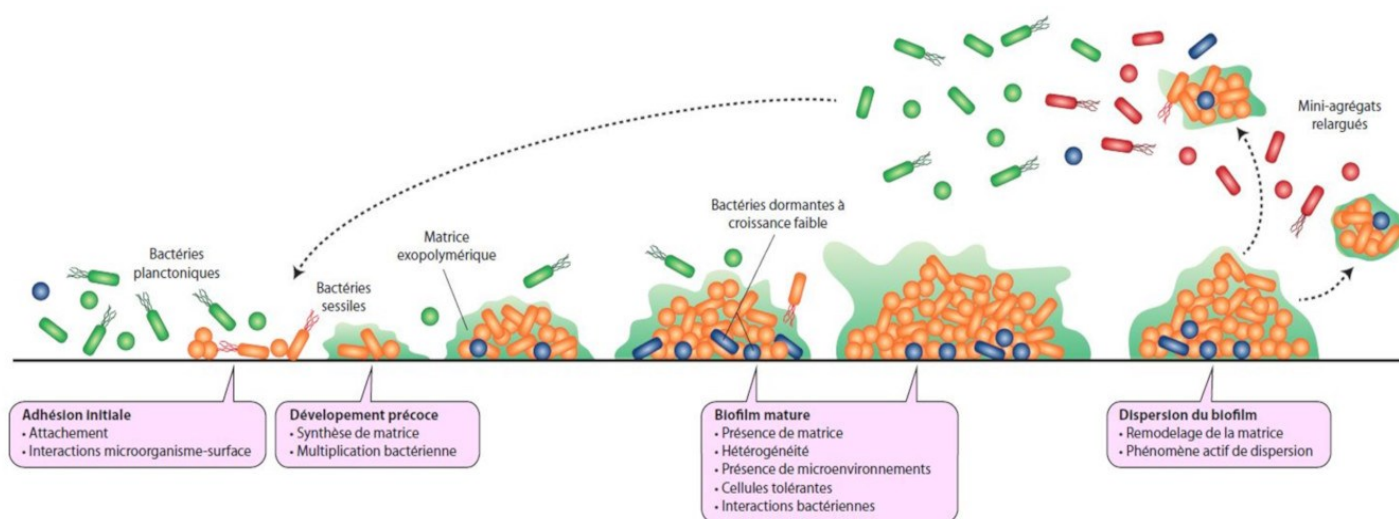


Figure 16 : Cycle de vie d'un biofilm

La qualité d'une boucle d'eau PPI est complexe à maîtriser, l'ensemble des analyses doit permettre d'orienter les investigations, mais la connaissance du pharmacien permet d'avoir un point de vue plus large sur l'installation et les mécanismes biologiques contribuant à la contamination.

¹¹ Source Figure 16 : <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/biofilms-bacteriens/> (38)

4.1.2 Cas de contamination particulaire

L'eau pour préparation injectable conditionnée en flacon est destinée à la reconstitution des médicaments sous forme de poudre ou de lyophilisat. Dans le cas des produits du LFB, elle est fournie avec le médicament pour servir à l'administration. Cette eau est obtenue à partir d'eau PPI en vrac, mais doit subir des tests et des traitements supplémentaires pour répondre à la monographie de l'eau stérilisée pour préparations injectables (37).

Une fois conditionnée et autoclavée l'eau devient un médicament soumis à ses propres critères de libération. La monographie tolère une conductivité légèrement supérieure après stérilisation pour compenser le relargage ionique du verre sous l'effet de la chaleur. Les exigences sur les particules restent les mêmes pour toute la durée de vie du produit. L'ensemble des flacons est inspecté à la sortie de la ligne de production à la recherche de défauts du contenant et de particules dans le liquide. Cette exigence permet de garantir la sécurité des patients lors de l'administration du produit par voie parentérale. Les particules présentant un risque d'embolie pulmonaire, de phlébite locale, de granulomes capillaires et d'ischémie tissulaire par voie intraveineuse.

En juin 2018, des particules sous forme de fines paillettes translucides semblables à celles présentes sur la Figure 17¹² ont été retrouvées lors d'un test avec un médicament reconstitué par le laboratoire LFB (57). Ces particules ne venaient pas du médicament en lui-même, mais de l'eau stérilisée pour préparations injectables ajoutée lors de la reconstitution. L'eau n'est pas produite par le LFB, c'est un fournisseur qui vend des flacons déjà libérés. Les flacons incriminés sont ceux de 10 mL contenant de l'eau PPI et distribués pour reconstituer l'Acloline et le Wilfactin qui sont destinés à une injection par voie intraveineuse (58,59).



Figure 17 : Particules de verre en suspension dans un flacon

¹² Source Figure 17: <https://unisciencepub.com/wp-content/uploads/2022/10/Double-chamber-Devices-and-their-advantages.pdf> (56)

Après cette découverte, le LFB a informé l'ANSM afin de faire remplacer les flacons déjà sur le marché bien qu'aucun accident clinique n'ait été signalé à ce stade. L'ANSM a tout de même fait appliquer le principe de précaution en ordonnant le rappel des lots concernés dans l'ensemble des pharmacies à usage intérieur. La liste exhaustive des spécialités concernées figure en Annexe 2 :

Ce type d'évènement est très difficile à éviter à cause du délai d'apparition du défaut. Au moment de la libération des lots chez le fournisseur, la conformité était totale, le mirage réalisé en routine sur la ligne n'avait rien détecté d'anormal. Ce n'est pas un problème de mirage, car les particules n'existaient pas encore. Elles se sont formées lentement pendant le stockage des flacons bien après la certification du lot.

Ce mécanisme de dégradation du verre est connu, il est lié à la nature même de l'eau PPI. Cette eau est extrêmement pure et ne possède aucun pouvoir tampon. Elle va donc chercher à se saturer en ions en attaquant la paroi interne du flacon en verre. L'eau extrait les ions alcalins du réseau vitreux comme le sodium et le potassium. Ces ions migrent en solution alors que des protons prennent leur place dans la structure du verre. Cette lixiviation génère des hydroxydes à la surface entre l'eau et le verre et provoque une montée locale du pH. Le solvant n'a aucune capacité tampon pour absorber cette alcalinisation. La hausse du pH finit par rompre les liaisons siloxanes du réseau vitreux. La paroi interne se transforme progressivement en un gel de silice hydratée qui gonfle puis se fragilise avant de s'écailler en lamelles microscopiques (60). Ce mécanisme est lent et attaque progressivement le verre en formant plusieurs couches visibles dans la Figure 18 (60)¹³.

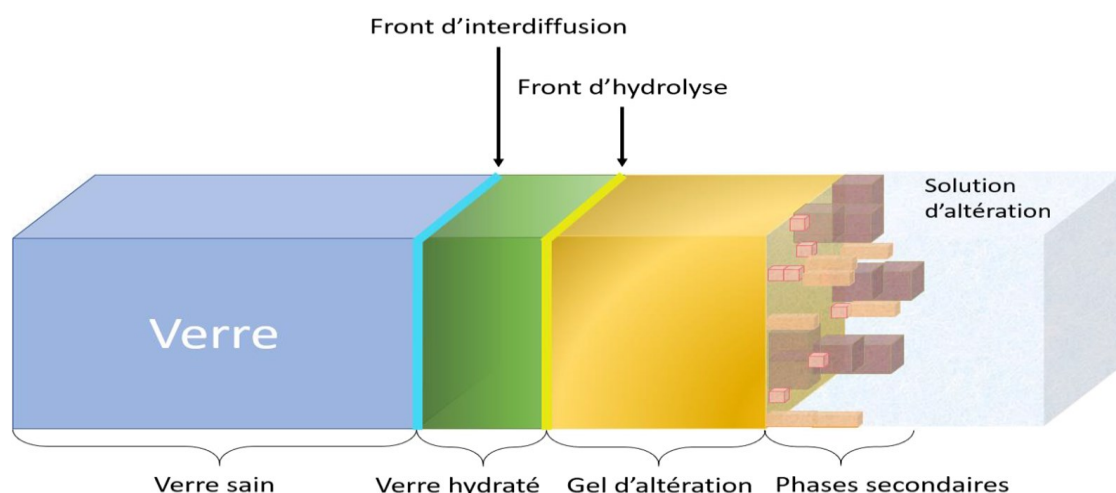


Figure 18 : Altération du verre en milieu aqueux

¹³ Source Figure 18: <https://www.mattech-journal.org/articles/mattech/pdf/2022/04/mt210045.pdf> (60).¹³

La composition chimique du verre n'est pas directement la cause, car les verres de type I et II sont autorisés pour contenir de l'eau PPI. Le problème peut venir de la méthode de formage des flacons qui utilise des brûleurs dépassant les 1000 °C pour transformer un tube cylindrique en flacon. La chaleur peut dégrader le verre aux endroits qui refroidissent le plus vite et provoquer des hétérogénéités chimiques localisées au niveau du talon et de l'épaule du flacon (61). Ces zones fragilisées par la chaleur sont érodées en premier par l'eau PPI. À cela vient s'ajouter que le verre de type II est moins résistant que le verre de type I à la corrosion subie par l'eau.

Le cas du LFB n'est pas le seul exemple de rappel causé par un problème de délamination, la FDA a recensé au moins douze rappels majeurs de médicaments injectables entre 2018 et 2021 à cause de particules de silice issues de ce même mécanisme de délamination (62). Ces incidents survenant après la mise sur le marché rappellent que la qualité du produit doit être maîtrisée dans le temps. Les méthodes actuelles de mirage ne peuvent pas anticiper ce risque. L'eau PPI sera toujours aussi agressive pour le contenant, il faut dans ce cas limiter la probabilité de survenue des délaminations. Le LFB a revu ses exigences qualité concernant le type de verre utilisé pour l'eau PPI, après cet incident uniquement les flacons de type I sont autorisés. En complément des approches préventives, de nouvelles méthodes de prédiction de la durabilité des surfaces en verre sont disponibles et formalisées dans le chapitre 1660 de la Pharmacopée américaine (63) et dans la Pharmacopée européenne 3.2.1 (41).

En 2023 et 2024, le LFB a dû faire de nouveaux rappels sur des flacons de plus grand volume de 100 et 200 mL. Ces flacons contenant de l'eau PPI étaient destinés à la reconstitution d'autres spécialités comme la Tegeline, l'Ivhebex et le Clottafact pour une administration par voie intraveineuse (64). Comme lors du premier rappel en 2018, les flacons étaient conformes à la libération et les particules ne sont apparues qu'à partir de la troisième année de stockage.

La survenue répétée de ce problème sur différents formats prouve que le verre n'est jamais totalement inerte face à l'eau pour préparations injectables. Ce risque demande de s'adapter et d'intégrer pleinement la qualité même après la libération du lot.

4.2 Missions du pharmacien

4.2.1 Maitrise des risques

Le pharmacien assure la maîtrise des risques liés à l'eau pour préparation injectable, il est garant de la qualité du médicament. Ce qui implique de superviser toutes les activités liées à la production et à la distribution de l'eau.

Le travail commence dès la conception du système. Il prend part et valide l'analyse de risque et les actions de mitigation prévues. Ce travail est souvent réalisé à partir du cahier des charges pour repérer les points critiques à travers une analyse des modes de défaillance et de leurs effets (FMEA). De cette étape découle la validation du système en commençant par la validation initiale puis en suivant toutes les étapes qui accompagnent le cycle de vie de l'installation. Le pharmacien doit être présent et approuver les décisions des étapes de validation comme l'impose l'Annex 15 de BPF (50).

La performance des équipements ne fait pas tout. La maîtrise d'une boucle d'eau repose en grande partie sur les équipes de production. Leur formation est une obligation des bonnes pratiques de fabrication décrite dans le chapitre 2 concernant le personnel (32). Le pharmacien étant tenu de faire respecter les BPF, il est responsable de la formation des équipes. Sur le terrain, la formation dépasse la simple théorie pour se concentrer sur la pratique en respectant les procédures (SOP). Ce n'est pas forcément lui qui dispense la formation, mais il contribue à définir les besoins, à valider les contenus et à vérifier que les connaissances transmises restent cohérentes avec les exigences réglementaires.

Le pharmacien intervient ensuite lors de la production en s'assurant de la conformité des certificats d'analyse avec les normes de la pharmacopée (37). Il croise et interprète les données analytiques telles que les résultats de stérilité, le taux d'endotoxines et le mirage visuel des unités.

Ces données servent à alimenter les revues qualité produit (RQP) et l'analyse des tendances qui servent à capter les dérives faibles. Elles mettent en évidence l'impact des variations saisonnières ou l'usure d'un composant. Cette revue annuelle est imposée par les BPF (§1.10 (65)), c'est une responsabilité supplémentaire pour le pharmacien qui lui permet de prendre du recul sur les événements de l'année.

Le cadre réglementaire n'est pas figé et les récentes harmonisations permettent de le constater. L'Annexe 1 et la Pharmacopée européenne évoluent régulièrement et le pharmacien doit s'y conformer. La veille réglementaire lui sert simplement à anticiper les changements afin de respecter la réglementation. Concrètement, des analyses d'écart traduisent les nouvelles attentes des autorités en actions sur le site. L'objectif est de maintenir l'installation dans un état de conformité justifié et défendable en cas d'inspection. Ce processus est inclus dans le système qualité tel que décrit par ICH Q10 (§4.2.a (66)).

Lors des déviations, le pharmacien structure les investigations jusqu'à la clôture. Ce qui comprend l'investigation des causes racines et l'évaluation de l'impact sur les lots qui sont des étapes obligatoires tout comme le suivi des actions correctives et préventives qui en découlent. Le pharmacien doit alors s'appuyer sur la réglementation et les outils d'analyse de risque dont il dispose pour garantir la sécurité du produit.

L'évolution des pratiques en particulier lorsqu'elles sont permises par la réglementation entraînent des modifications importantes des installations. La transition entre deux technologies demande des nouvelles compétences et un suivi particulier, le rôle du pharmacien est d'accompagner ces transitions dans le respect des règles. Récemment l'adoption des filières membranaires pour la production d'EPPI a demandé un suivi particulier exigeant une qualification spécifique pour démontrer l'équivalence de ces systèmes avec la distillation.

Enfin, les missions du pharmacien pour maîtriser les risques qualité demandent un travail de vérification qui permet de confronter le réel aux instructions décrites dans les procédures. Ces vérifications sont faites grâce à des audits internes réguliers où l'on vérifie les points critiques comme l'apparition visuelle de rouging ou de biofilms. Ces audits sont obligatoires et imposés par le chapitre 9 des BPF (67).

4.2.2 Libération des lots

La libération des lots relève de la responsabilité du pharmacien responsable. C'est la dernière étape permettant d'expédier le médicament vers le patient. L'eau PPI, qu'elle entre dans la production du médicament, comme excipient ou étant elle-même le produit final sous la forme d'eau stérilisée pour préparations injectables doit respecter toutes les normes en vigueur.

Le pharmacien peut agir par délégation du pharmacien responsable pour effectuer cette libération en suivant la réglementation décrivant cette étape dans l'annexe 16 des BPF (68).

Pour libérer un lot, le pharmacien reprend le dossier de fabrication. Il vérifie que les procédures ont été suivies et que chaque déviation a bien été clôturée. Pour l'eau PPI utilisée lors de la production, la vérification passe par le contrôle de plusieurs indicateurs comme la stérilité, le taux d'endotoxines, le TOC, la conductivité et l'aspect visuel.

La décision de libération ne repose pas uniquement sur la conformité des analyses de l'eau. Le pharmacien doit prendre en compte l'état général de l'installation en s'appuyant sur les revues qualité et l'analyse des tendances. Le but étant d'identifier tous les impacts possibles sur la qualité du produit afin de pouvoir assurer sa sécurité.

Toutes les données du lot y compris les analyses de l'eau sont archivées pour 30 ans. Cette durée permet de réaliser des investigations si un problème sur le lot est signalé après la libération.

4.2.3 Déclaration des défauts qualité

La déclaration de défaut qualité permet de limiter le risque pour les patients lorsqu'un produit est sur le marché, mais qu'on ne peut en garantir la sécurité. Si la défaillance est constatée par le fabricant et qu'elle expose les patients à un risque, le pharmacien doit agir en prévenant l'ANSM. Le signalement détaille la chronologie, les lots concernés, les CAPA lancées et les tendances observées.

Les incidents peuvent apparaître en fabrication, pendant la distribution ou sur le marché. Parfois la pharmacovigilance permet de détecter un incident qui remonte ensuite jusqu'à l'industriel. L'ANSM évalue le risque et choisit avec l'industriel les actions à mener. Cela peut aller de l'information patient au rappel de lot.

L'article R.5124-55 du code de la santé publique (69) oblige le pharmacien à déclarer à l'ANSM tout incident concernant un lot sur le marché pouvant conduire à un risque pour la santé publique

Conclusion

L'eau, omniprésente dans les formes liquides et les processus de fabrication des médicaments stériles comme excipient, solvant ou agent de stérilisation, impose une pureté absolue que seule l'eau pour préparations injectables parvient à garantir. À travers tous les sujets abordés, ce document permet de rappeler comment une simple molécule agit comme un solvant universel indispensable et à la fois vecteur de risques microbiologiques, chimiques et particuliers.

Les exigences réglementaires sont nombreuses concernant l'eau. Souvent harmonisées entre pharmacopées et bonnes pratiques, elles délimitent un cadre exigeant et complexe que doivent suivre les industriels. Bien que strictes, les exigences n'oublient pas d'intégrer de nouvelles méthodes innovantes et responsables telles que les filières membranaires, l'osmose inverse couplée EDI ou UF qui tendent à remplacer la distillation historique.

La gestion quotidienne de la production et de la distribution exige un effort constant dans de nombreux domaines. Le pilotage des boucles chaudes ou ozonées, le monitoring continu, la maintenance et la validation constituent autant de sujets qu'il faut maîtriser dans la durée. Des incidents récents de biocontamination et de contamination particulière nous rappellent que malgré l'attention portée à la qualité de l'eau, des dérives surviennent parfois. Malgré les prétraitements et purifications modernes, des progrès sont encore possibles dans le domaine.

Le pharmacien industriel s'impose comme garant de cette maîtrise, il assume un rôle central à travers la formation, la gestion des risques, la libération des lots et la gestion quotidienne, tout en anticipant les évolutions technologiques et réglementaires. La complexité de l'eau pour préparation injectable demande des connaissances approfondies accompagnées d'une expertise technique.

À travers les progrès techniques qui rendent accessible une pureté autrefois inimaginable, l'eau pour préparation injectable se révèle être un véritable défi où simplicité apparente et complexité se conjuguent au service de la sécurité des patients.

Bibliographie

1. VIDAL [Internet]. 2019 [cité 6 janv 2026]. De l'eau pour vivre. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/eau-vivre.html>
2. benjohnson. JMP - Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2024. UNICEF DATA [Internet]. 25 août 2025 [cité 8 janv 2026]. Disponible sur: <https://data.unicef.org/resources/jmp-report-2025/>
3. Capacités calorifiques [Premier principe de la thermodynamique] [Internet]. [cité 15 janv 2026]. Disponible sur: https://uel.unisciel.fr/chimie/chimther/chimther_ch03/co/apprendre_ch3_04.html
4. Eau lourde - Produits SCF. Société Chimique de France (SCF) [Internet]. [cité 15 janv 2026]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/eau-lourde/>
5. Histoire Eau Hyères - Historique de l'eau potable en France - par Michel AUGIAS [Internet]. [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: https://www.histoire-eau-hyeres.fr/100-histo_eau_pot_fr.html
6. Œuvres de Claude-Louis Berthollet. L'Histoire est un roman... [Internet]. [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: <https://aline-voinot.com/index.php/inventions-de-claude-louis-berthollet/>
7. Épidémie de choléra de *Broad Street*. In: Wikipédia [Internet]. 2026 [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pid%C3%A9mie_de_chol%C3%A9ra_de_Broad_Street&oldid=232257827
8. Article - Loi du 15 février 1902 RELATIVE A LA PROTECTION DE LA SANTE PUBLIQUE - Légifrance [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000001295107
9. Lehmann H. 1818-2018 : du Codex medicamentarius Gallicus à la Pharmacopée française [Internet]. 2018. doi:10.3406/pharm.2018.23716
10. Guideline on water for pharmaceutical use - CxMP adopted [Internet]. [cité 21 janv 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-water-pharmaceutical-use_en.pdf
11. Le cycle de l'eau - The Water Cycle, French (PNG) | U.S. Geological Survey [Internet]. 2023 [cité 3 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.usgs.gov/media/images/le-cycle-de-leau-water-cycle-french-png>
12. Pharmaceutical pollution of the world's rivers | PNAS [Internet]. [cité 15 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2113947119#executive-summary-abstract>
13. Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P, Santé M de la, Famille de la, handicapées de l'Autonomie et des P. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [Internet]. [cité 27 avr 2026]. Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux (PNRM) 2010-

2015. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015>
14. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0140559.htm>
 15. Traitement d'eau [Internet]. 16 oct 2020 [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://dialyse.asso.fr/traitement-deau/>
 16. Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/1167/fr/current/>
 17. Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. Preface - Anatomy and Physiology | OpenStax [Internet]. OpenStax; 2013 [cité 3 mai 2026]. Disponible sur: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/preface>
 18. LadyofHats. Osmotic pressure is the hydrostatic pressure produced by a solution in a space divided by a differentially permeable membrane due to a differential in the concentrations of solute. [Internet]. 2007 [cité 3 mai 2026]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Osmotic_pressure_on_blood_cells_diagram.svg?lang=fr
 19. Eau purifiée - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/0008/fr/current/>
 20. Eau pour préparations injectables - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/0169/fr/current/>
 21. De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 8 févr 2018 [cité 27 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/de-letude-du-contexte-a-lemploi-de-technologies-de-traitement-des-eaux-adaptees/>
 22. 2019_9e_Edition_Supplément_9.8_F [Internet]. [cité 26 mars 2026]. Disponible sur: https://pheur-online.edqm.eu/content/archives/French/9e_Edition/2019_9e_Edition_Suppl%C3%A9ment_9.8_F/2019_9e_Edition_Suppl%C3%A9ment_9.8_F.pdf
 23. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. [cité 27 mars 2026]. Suppression de la monographie Eau hautement purifiée (1927) de la Pharmacopée Européenne - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/-/suppression-de-la-monographie-eau-hautement-purifi%C3%A9e-1927-de-la-pharmacop%C3%A9e-europ%C3%A9enne>
 24. General Chapters: <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Disponible sur: http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_c1231.html

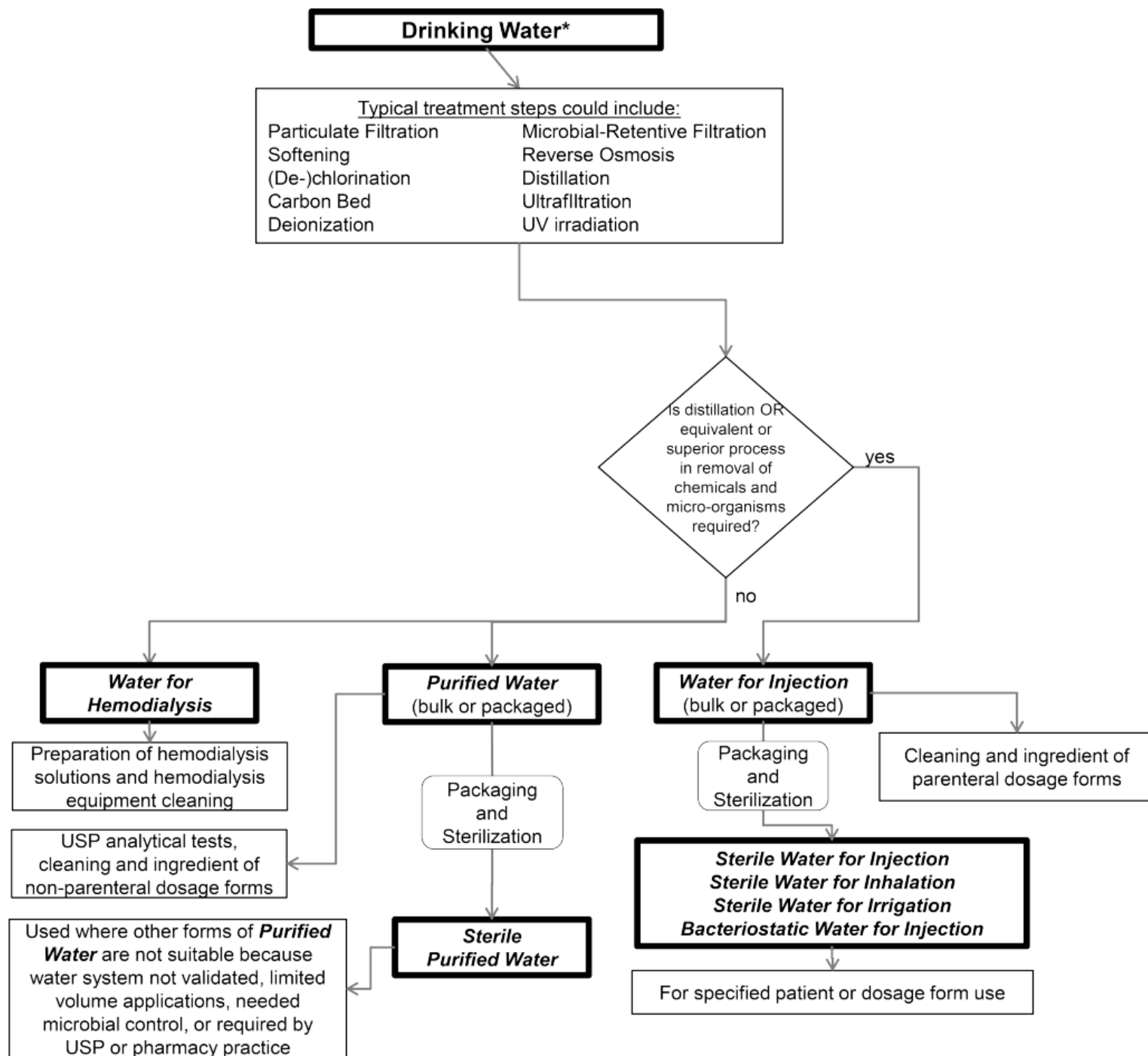
25. JP Pharmacopoeia 18.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000904449.pdf>
26. Brazilian Pharmacopoeia, 6th edition [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/insumos-farmaceuticos-e-especialidades_ingles-1.pdf
27. Affairs O of R. High Purity Water System (7/93). FDA [Internet]. 4 mai 2022 [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/high-purity-water-system-793>
28. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [Internet]. [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf
29. Jasovský D. Annex 2 WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use. 2012;(970).
30. Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda [Internet]. [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240045064>
31. ISO 22519:2019(en), Purified water and water for injection pretreatment and production systems [Internet]. [cité 6 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:22519:ed-1:v1:en>
32. EU GMP Chapter 2: Personnel. In: GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines) [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2004 [cité 11 avr 2026]. p. 257-316. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203026656/chapters/10.3109/9780203026656-14> doi:10.3109/9780203026656-14
33. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000465574/>
34. A3P. Les eaux a usage pharmaceutique [Guide A3P Scientifique & Technique] [Internet]. Maison Edition A3P Collection; 2024 [cité 20 janv 2026]. Disponible sur: <https://member.a3p.org/guides>
35. 2.9.19. Contamination particulière : particules non visibles - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/20919/fr/current/>
36. Perez M, Maiguy-Foinard A, Barthélémy C, Décaudin B, Odou P. Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients. Pharm Technol Hosp Pharm. 1 juin 2016;1(2):91-103. doi:10.1515/pthp-2016-0004

37. Eau pour préparations injectables 04/2024:0169 - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 16 févr 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/0169/fr/current/>
38. Rouging derouging industrie pharma La Vague 71 A3P. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 14 oct 2021 [cité 23 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/point-sur-le-rouging/>
39. Damien B. Biofilms bactériens et santé. Encyclopédie de l'environnement [Internet]. 17 mars 2020 [cité 23 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.encyclopédie-environnement.org/sante/biofilms-bacteriens/>
40. 3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 10 mai 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/30209/fr/current/>
41. 3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique - Pharmacopée Européenne en ligne [Internet]. [cité 24 mars 2026]. Disponible sur: <https://pheur-online.edqm.eu/content/30201/fr/current/>
42. Arrêté préfectoral n° DDARS-SE/29-25 [Internet]. [cité 2 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.serpn.com/wp-content/uploads/2025/09/2025-09-15-AP-n%C2%B0DDARS-SE-29-25.pdf>
43. La production de l'eau potable [Internet]. 2025 [cité 2 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.services.eaufrance.fr/gestion-services-eau-potable-le-traitement>
44. De l'importance du suivi des paramètres de l'eau traitée entrante dans le producteur pour la fabrication des eaux à usage pharmaceutique. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 17 avr 2019 [cité 7 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/de-limportance-du-suivi-des-parametres-de-leau-traitee-entrante-dans-le-producteur-pour-la-fabrication-des-eaux-a-usage-pharmaceutique/>
45. Waterconcept [Internet]. [cité 4 avr 2026]. Waterconcept. Disponible sur: <https://www.waterconcept.fr/ressources/principe-entretien-d-un-adoucisseur-n37?srsId=AfmBOooND4jlm4dN-44uWzvEoMxuoiEGIHGBKIFuzwnYKEINlh685rq8>
46. Osmose inverse (HU) - Wiklimat [Internet]. [cité 9 mai 2026]. Disponible sur: http://wiklimat.developpement-durable.gouv.fr/index.php/Osmose_inverse_%28HU%29
47. Électrodéionisation. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 7 avr 2026]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89lectrod%C3%A9ionisation&oldid=220513658>
48. Continuous measurement in water for pharmaceutical use (WPU). A3P - Pharmaceutical & Biotechnology Industry [Internet]. 8 févr 2018 [cité 11 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/en/continuous-measurement-in-water-for-pharmaceutical-use/>

49. L'Usine Nouvelle [Internet]. 2017 [cité 11 avr 2026]. Le contrôle microbiologique passe à l'analyse en continu. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/le-controle-microbiologique-passe-a-l-analyse-en-continu.N1464712>
50. Annex 15 - V12 200115 [Internet]. [cité 11 avr 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf
51. ICH Q9 Quality risk management - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2006 [cité 11 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
52. Cahier Pratique - Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP. - A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/cahier-pratique-les-boucles-deau-purifiee-et-la-qualification-focus-sur-la-qp/>
53. Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Disponible sur: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
54. Eau pour préparations injectables en vrac : Étude de cas. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 3 août 2020 [cité 9 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/eau-pour-preparations-injectables-en-vrac-productions-couts-etude-de-cas-axee-sur-la-qualite-microbiologique/>
55. Case Study of Contaminated WFI in China [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.redica.com/resources/post/case-study-of-contaminated-wfi-in-china>
56. Double-chamber-Devices-and-their-advantages [Internet]. [cité 9 mai 2026]. Disponible sur: <https://unisciencepub.com/wp-content/uploads/2022/10/Double-chamber-Devices-and-their-advantages.pdf>
57. ANSM. Defaut qualité sur des flacons d'eau pour préparation injectable (eau PPI) [Internet]. [cité 5 mars 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/01/11/qr-eau-ppi-lfb-2018-07-25.pdf>
58. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 10 avr 2026]. ACLOTINE 100 UI/ml pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/aclotine-100-ui-ml-pdre-solv-p-sol-inj-201.html>
59. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 10 avr 2026]. WILFACTIN 100 UI/ml pdre/solv p sol inj. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/wilfactin-100-ui-ml-pdre-solv-p-sol-inj-20890.html>
60. Brunswic L, Angeli F, Hee P, Georges P, Gin S. Altération des verres industriels en milieux aqueux et atmosphérique : mécanismes, cinétiques, caractérisations. Matér Tech. 2022;110(4):402. doi:10.1051/mattech/2022024
61. article_scientifique_vague38_0pdf_articles_38pdf2 [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2013/06/article_scientifique_vague38_0pdf_articles_38pdf2.pdf

62. Ghorpade KB, Shinde SM. Glass Delamination in sterile formulations and Drug Recalls: A Review. *Int J Pharm Sci Dev Res.* 19 janv 2022;8(1):001-5. doi:10.17352/ijpsdr.000036
63. USP 1660 EVALUATION OF THE INNER SURFACE DURABILITY OF GLASS CONTAINERS [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/c1660.pdf
64. ANSM [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Information de sécurité - Ne pas utiliser les flacons d'eau PPI. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ne-pas-utiliser-les-flacons-deau-ppi-100-ml-et-200-ml-presents-dans-certains-medicaments-derives-du-sang-mds>
65. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. In: *GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines)* [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2004 [cité 12 avr 2026]. p. 257-316. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780203026656/chapters/10.3109/9780203026656-14> doi:10.3109/9780203026656-14
66. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system - Step 5 [Internet]. [cité 8 mars 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf
67. EU GMP CHAPTER 9 [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/07195808-d02e-4d7a-b8f4-f84a83278b62_en?filename=cap9_en.pdf
68. EU GMP Annex 16 [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/20c41532-33d5-4635-ae80-8735d3d09fe0_en?filename=v4_an16_201510_en.pdf
69. Article R5124-55 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 avr 2026]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025787691
70. ANSM [Internet]. [cité 29 mars 2026]. Actualité - Remplacement, par mesure de précaution, des flacons d'eau pour préparation injectable utilisés pour la reconstitution de plusieurs médicaments fabriqués par LFB Biomédicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/remplacement-par-mesure-de-precaution-des-flacons-deau-pour-preparation-injectable-utilises-pour-la-reconstitution-de-plusieurs-medicaments-fabriques-par-lfb-biomedicaments>

Annexe 1 : Schema explicatif des qualités d'eaux décrites dans la pharmacopée américaine (USP 1231)



Source : USP 1231 Water for pharmaceutical purposes (24)

Annexe 2 : Liste des spécialités concernées par le retrait de lot LFB en 2018

SPECIALITES	Code CIP	Code UCD
ACLOTINE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 500 UI/5 ml	3400956193714	3400892113883
ACLOTINE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 1000 UI/10 ml	3400956193882	3400892113715
WILFACTIN 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 500 UI/5 ml	3400958510106	3400893946213
WILFACTIN 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 1000 UI/10 ml	3400956451388	3400892554631
BETAFACT 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 250 UI/5 ml	3400956230716	3400892321431
BETAFACT 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 500 UI/5 ml	3400957441883	3400893313428
BETAFACT 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 1000 UI/10 ml	3400957441944	3400893313367
FACTANE 200 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 1000 UI/5 ml	3400958520150	3400893949573
FACTANE 200 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 2000 UI/10 ml	3400958520099	3400893949405
FACTANE 100 UI/ ml, poudre et solvant pour solution injectable - 250 UI/2,5 ml	3400956211555	3400892259246
FACTANE 100 UI/ ml, poudre et solvant pour solution injectable - 500 UI/5 ml	3400956211616	3400892259307
WILSTART (F.WILLEBRAND humain 1000 UI/10 ml + F.VIII humain 500 UI/5 ml)	3400956451678	3400892554860
HEMOLEVEN 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable 1000 U/10 ml	3400956113170	3400891701753
PROTEXEL 50UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable - 500 UI/10 ml	3400956338856	3400892340470

Source : ANSM Remplacement, par mesure de précaution, des flacons d'eau pour préparation injectable utilisés pour la reconstitution de plusieurs médicaments fabriqués par LFB Biomédicaments (70)

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025 / 2026

Nom : Betton
Prénom : Maxence

Titre de la thèse : L'eau pour préparations injectables dans l'industrie pharmaceutique

Mots-clés : Eau pour préparations injectables / Bonnes Pratiques de Fabrication / Production Aseptique / Biocontamination

Résumé :

L'eau pour préparations injectables est l'excipient majoritaire des formes stériles. Elle est également indispensable à de nombreux procédés de production. D'apparence simple, l'eau exige un suivi physico-chimique et biologique précis permettant de garantir la sécurité des patients. En raison des risques sanitaires, la réglementation à son sujet est dense et en perpétuelle évolution via la Pharmacopée européenne et les Bonnes Pratiques de Fabrication. Le système de production est une chaîne complexe d'étapes de purification débutant lors du captage. L'activité pharmaceutique débute par des prétraitements suivis de technologies de purification contemporaine telles que l'osmose inverse, jusqu'au stockage-distribution en boucle fermée. L'écosystème permettant le maintien de la qualité englobe la validation des installations, la maintenance, la surveillance continue, les déviations, les formations et bien d'autres domaines. Le rôle du pharmacien industriel y est central, c'est le garant de la qualité. Les risques de contamination ne sont jamais nuls, des incidents récents justifient l'évolution constante des pratiques industrielles.

Membres du jury :

Président : Monsieur Bertrand DECAUDIN, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier – Université de Lille et CHU de Lille

Assesseur : Madame Mounira HAMOUDI, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférence des Universités en Pharmacotechnie Industrielle – Université de Lille.

Directeur, Membre extérieur : Monsieur François DELVAL, Docteur en Pharmacie, Directeur des affaires pharmaceutiques – GSK Saint-Amand-les-Eaux