



HAL
open science

Le transfert et la production de produits hautement actifs

Lucille Oligier

► **To cite this version:**

Lucille Oligier. Le transfert et la production de produits hautement actifs. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733350

HAL Id: hal-01733350

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733350>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

**LE TRANSFERT ET LA PRODUCTION DE
PRODUITS HAUTEMENT ACTIFS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le,

7 octobre 2014

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Lucille OLIGER

née le 15 Avril 1989 à Bitche (57)

Membres du Jury

| | | |
|--------------------|----------------------|---|
| Président : | M. Philippe MAINCENT | Professeur, Faculté de Pharmacie, NANCY |
| Juges : | Mme Laure MORELLO | Pharmacien d'industrie, PATHEON France |
| | Mme Anne SAPIN-MINET | Enseignant-Chercheur, Faculté de Pharmacie, NANCY |
| | M. Josselin SAUNIER | Pharmacien d'industrie, PATHEON France |
| | M. Pierre WOURMS | Pharmacien hospitalier, Saint-Nicolas-de-Port |

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Chantal FINANCE | 82 | Virologie, Immunologie |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Alain NICOLAS | 80 | Chimie analytique et Bromatologie |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|----------------------------------|
| Jean-Claude BLOCK | 87 | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Biologie cellulaire, Hématologie |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Frédéric JORAND | 87 | Environnement et Santé |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Pierre LEROY | 85 | Chimie physique |
| Philippe MAINCENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA | 32 | Chimie organique |
| Patrick MENU | 86 | Physiologie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------------|----|---|
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Julien PERRIN | 82 | Hématologie biologique |
| Marie SOCHA | 81 | Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|-----------------------------------|
| Sandrine BANAS | 87 | Parasitologie |
| Xavier BELLANGER | 87 | Parasitologie, Mycologie médicale |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | Communication et Santé |

| | | |
|-------------------|----|--|
| Isabelle BERTRAND | 87 | Microbiologie |
| Michel BOISBRUN | 86 | Chimie thérapeutique |
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | 86 | Physiologie |
| Igor CLAROT | 85 | Chimie analytique |
| Joël COULON | 87 | Biochimie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique |
| Roudayna DIAB | 85 | Pharmacie galénique |
| Natacha DREUMONT | 87 | Biochimie générale, Biochimie clinique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique |

| ENSEIGNANTS (suite) | Section CNU* | Discipline d'enseignement |
|----------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | 86 | Pharmacologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Anthony GANDIN | 87 | Mycologie, Botanique |
| Caroline GAUCHER | 85/86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie, Hygiène sanitaire |
| Francine KEDZIEREWICZ | 85 | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Julie LEONHARD | 86 | Droit en Santé |
| Faten MERHI-SOUSSI | 87 | Hématologie |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Coumba NDIAYE | 86 | Epidémiologie et Santé publique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Sophie PINEL | 85 | Informatique en Santé (e-santé) |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Rosella SPINA | 86 | Pharmacognosie |
| Gabriel TROCKLE | 86 | Pharmacologie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI | 85 | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|--------------------|----|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
|--------------------|----|------------|

PROFESSEUR AGREGÉ

| | | |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Merci de m'avoir fait partager votre expérience pendant toutes ces années.

Veillez trouver dans ce travail l'expression d'un grand respect.

A Madame Laure Morello, Pharmacien chef de projet Transfert Produit

Pour avoir accepté la direction de cette thèse et de la confiance et du soutien tout au long de cette année.

A Madame Anne Sapin-Minet, Enseignant à la faculté de Pharmacie de Nancy

Pour avoir accepté la codirection de cette thèse et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A l'ensemble du personnel de la société Patheon, et plus particulièrement au service transfert technologique et support production,

Pour l'accueil, l'intégration au service, la confiance, le soutien, et la transmission de votre savoir.

Pour les belles rencontres humaines, et tous les bons moments passés avec vous.

A l'ensemble du personnel de l'unité 3 de production des Laboratoires Servier Industries,

Pour l'accueil au sein de l'unité, la découverte de l'industrie pharmaceutique, et l'initiation à la production.

Ainsi qu'aux stagiaires et apprentis, pour avoir rendu ce séjour à Orléans inoubliable.

A l'équipe de la Pharmacie du Centre Hospitalier de Saint-Nicolas-de-Port,

Pour leur gentillesse, les beaux souvenirs et l'initiation aux réseaux aérauliques et hydrauliques qui m'a été d'une grande utilité pour cette thèse.

A la faculté de Pharmacie de Francfort (GOETHE UNIVERSITE), et surtout les étudiants du 5^{ème} et 6^{ème} semestre et mes colocataires.

Pour m'avoir donné l'envie de découvrir d'avantage le domaine de l'industrie pharmaceutique, leur aide et soutien moral durant cette année qui était loin d'être évidente

A tous ce qui se reconnaîtront,

Pour leur amitié, amour, soutien, confiance tout au long de mes études.

Pour leurs nombreux conseils et relectures de cette thèse.

Pour me supporter au quotidien.

Pour leur présence malgré la distance qui peut nous séparer.

| | |
|---|----|
| Liste des Tableaux..... | 5 |
| Liste des Figures..... | 5 |
| Liste des Annexes :..... | 7 |
| Liste des abréviations..... | 8 |
| INTRODUCTION | 9 |
| I. LES SUBSTANCES HAUTEMENT ACTIVES..... | 11 |
| I.1. Définition et réglementation des substances hautement actives..... | 11 |
| I.1.1. Définition des substances hautement actives | 11 |
| I.1.2. Réglementation et recommandations des substances hautement actives .. | 11 |
| I.1.3. La croissance de la production du secteur des produits hautement actifs.. | 13 |
| I.1.3.1. Le marché par pays | 13 |
| I.1.3.2. Le marché par type de produits | 15 |
| I.2. Valeurs limites d'exposition professionnelle..... | 15 |
| I.2.1. Différents types de valeurs limites d'exposition professionnelle | 16 |
| I.2.2. Historiques et mises en place des valeurs limites d'exposition professionnelle..... | 16 |
| I.2.2.1. La phase d'expertises scientifiques :..... | 17 |
| I.2.2.2. La phase d'établissement d'un projet réglementaire | 19 |
| I.2.2.3. La phase de concertation..... | 19 |
| I.2.3. La mesure de respect des valeurs limites d'exposition professionnelle | 20 |
| I.3. Classification des substances hautement actives | 20 |
| I.3.1. Historique de la mise en place d'une classification | 20 |
| I.3.2. Classification de Naumann et <i>al.</i> [15,16]..... | 22 |
| I.3.3. Système et certification SafeBridge® | 25 |
| I.3.3.1. Classification SafeBridge® [13,14]..... | 25 |
| I.3.3.2. Certification SafeBridge® [17]..... | 27 |
| II. LA SOUS-TRAITANCE ET LE TRANSFERT DE PRODUIT | 29 |

| | |
|--|----|
| II.1. Définition de la sous-traitance pharmaceutique | 29 |
| II.2. Historique et marché de la sous-traitance pharmaceutique | 29 |
| II.2.1. Historique de la sous-traitance | 29 |
| II.2.2. Le marché de la sous-traitance | 31 |
| II.2.2.1. En France [20] | 31 |
| II.2.2.2. Dans le Monde..... | 33 |
| II.2.3. L'intérêt de la sous-traitance dans le domaine des substances hautement actives..... | 34 |
| II.3. Le transfert d'un produit entre deux établissements. | 35 |
| II.3.1. La phase d'initiation..... | 36 |
| II.3.1.1. Mise en place du projet..... | 36 |
| II.3.1.2. Etude approfondie du produit..... | 37 |
| II.3.2. La phase de réalisation | 38 |
| II.3.2.1. Transfert analytique | 38 |
| II.3.2.2. Etude de faisabilité | 40 |
| II.3.2.3. Caractérisation et confirmation | 41 |
| II.3.2.3. Enregistrement | 41 |
| II.3.2.4. Validation..... | 43 |
| II.3.3. La phase de clôture | 44 |
| III.TECHNIQUES DE CONFINEMENT..... | 45 |
| III.1. Stratégie de confinement..... | 45 |
| III.2. Transfert de matières | 46 |
| III.2.1. Systèmes de connexions confinées [32]..... | 46 |
| III.2.1.1. Port de transfert rapide ou port alpha/beta..... | 46 |
| III.2.1.2. Vanne Papillon..... | 47 |
| • Vanne « Twin » | 48 |
| • Vanne « Buck » [35]..... | 49 |

| | |
|--|----|
| III.2.1.3. Vanne « Cône » | 50 |
| III.2.1.4. Vanne « Tip» | 51 |
| III.2.2. Systèmes de chargement et de déchargement confiné | 53 |
| III.2.2.1. Les sacs confinés | 53 |
| III.2.2.2. Système de déchargement en fûts | 55 |
| III.2.2.3. Système de déchargement en sache | 56 |
| III.2.3. Transfert de matières par aspiration | 58 |
| III.3. Nettoyage confiné | 59 |
| III.3.1. Mouillage en place | 60 |
| III.3.2. Lavage en place | 60 |
| III.3.3. Nettoyage en place..... | 60 |
| III.4. Zone de manipulation confinée..... | 61 |
| III.4.1. Boîte à gants ou isolateurs | 61 |
| III.4.2. Flux laminaire | 62 |
| IV. LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE..... | 63 |
| IV.1. Définition et réglementations en vigueur pour les équipements de protection individuelle en général..... | 63 |
| IV.1.1. Définition des équipements de protection individuelle | 63 |
| IV.1.2. Réglementations en vigueur pour les équipements de protection individuelle | 63 |
| IV.2. Protection oculaire | 65 |
| IV.2.1. Réglementation et classification des protections oculaires | 65 |
| IV.2.1.1. Marquage de la monture | 65 |
| IV.2.1.2. Marquage des verres..... | 66 |
| IV.2.2. Différents types de protections oculaires..... | 66 |
| IV.2.2.1. Lunettes à branches | 67 |
| IV.2.2.2. Lunettes masques | 67 |
| IV.2.2.3. Ecrans Faciaux..... | 68 |

| | |
|--|-----|
| IV.2.3. Choix des protections oculaires | 68 |
| IV.3. Protection des voies respiratoires | 69 |
| IV.3.1. Masques faciaux filtrants..... | 69 |
| IV.3.2. Appareils à ventilation | 70 |
| IV.4. Protection du corps : | 72 |
| IV.4.1. Réglementation en vigueur | 72 |
| IV.4.2. Matériaux utilisés | 72 |
| IV.4.3. Composants de la protection du corps | 73 |
| IV.5. Protection des mains | 74 |
| V. Locaux et ventilation | 76 |
| V.1. Réglementation en vigueur définissant la conception des locaux..... | 76 |
| V.1.1. Le code du Travail | 76 |
| V.1.2. Bonnes Pratiques de Fabrication | 77 |
| V.1.3. Guide de l'éclairage, température et ventilation des locaux de fabrication de produit non stérile..... | 77 |
| V.1.3.1. Ventilation et pression des locaux | 77 |
| V.1.3.2. Température et Humidité..... | 81 |
| V.2. Système de traitement de l'air..... | 81 |
| V.2.1. Fonctionnement d'une centrale de traitement de l'air | 81 |
| V.2.2. Les filtres | 83 |
| V.2.2.1. Fonctionnement de la filtration..... | 83 |
| V.2.2.2. Classification des Filtres..... | 84 |
| V.2.2.3. Remplacement des filtres | 88 |
| CONCLUSION | 90 |
| BIBLIOGRAPHIE | 91 |
| ANNEXES..... | 97 |
| RESUME : | 111 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Différentes propriétés des substances en fonction de la catégorie « PB-ECL », adapté d'après NAUMANN et <i>al.</i> , 1996, [15]..... | 23 |
| Tableau II : Milieux de manipulation des différentes catégories de substances, adapté d'après NAUMANN et <i>al.</i> , 1996, [15] | 25 |
| Tableau III : Propriétés des substances selon leur catégorie de la classification SafeBridge®, d'après le cabinet SafeBridge®, 2005, [14]..... | 26 |
| Tableau IV : Exemple de molécules pour chaque groupe de la classification de SafeBridge®, 2005, [14] | 27 |
| Tableau V : Liste des plus grands façonniers ayant des sites de production en France en 2006, d'après CRISTOFARI, 2007, [21]..... | 32 |
| Tableau VI : Condition de mise en stabilité à long terme (Température et Humidité Résiduelle (HR)) pour les différentes zones de l'OMS | 42 |
| Tableau VII : Condition de mise en stabilité pour la zone II de l'OMS..... | 43 |
| Tableau VIII : Valeurs limites d'exposition professionnelle atteinte selon les différentes vanes Buck®, [35]..... | 50 |
| Tableau IX : Différentes classes dans des locaux de production non stériles, adapté d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, [59]..... | 78 |
| Tableau X : Recommandation de filtres selon les classes de locaux de production non stériles, adapté d'après L'organisation Mondiale de la Santé, [59] | 78 |

Liste des Figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Revenu mondial annuel des produits hautement actifs en billions de Dollars (\$), d'après les données de l'étude du cabinet <i>Transparency Market Research</i> , 2012, [6] ... | 14 |
| Figure 2 : Répartition des différents types de produits au sein de la production des substances hautement actives en 2010, d'après JOHNSON, 2009, [8] | 15 |
| Figure 3: Correspondance entre les différentes catégories de la classification de Naumann et les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) des produits, adaptée d'après NAUMANN et <i>al.</i> , 1996, [16] | 24 |
| Figure 4: Répartition des sites de production en France par type de fabricants (en %), d'après les données du LEEM, 2012, [20] | 31 |
| Figure 5 : Acquisition de sites pharmaceutiques par des sous-traitants en France entre 2000 et 2010, d'après les données du LEEM, 2012, [20]..... | 33 |

| | |
|--|----|
| Figure 6 : Répartition de la production des façonniers américains par type de produits en 2011, adaptée d'après Frost et Sullivan, 2012, [23]..... | 34 |
| Figure 7 : Différentes étapes d'un transfert d'un produit entre deux sites | 36 |
| Figure 8 : Schéma de transfert analytique entre deux laboratoires, d'après ROZET E. , 2006, [28] | 39 |
| Figure 9 : Sous-parties du port de transfert rapide d'après DESTACO, [33]..... | 47 |
| Figure 10 : Schéma de fonctionnement d'une vanne papillon d'après FLOURA, [32]..... | 48 |
| Figure 11 : Vanne « twin » d'IMA, adaptée d'après IMA, [34]..... | 49 |
| Figure 12 : Partie active de la vanne Buck®, d'après GEA Pharma Systems, [35]..... | 50 |
| Figure 13 : Schéma de fonctionnement d'une vanne cône lors d'un déchargement de container, adaptée d'après MATCON®, [37] | 51 |
| Figure 14 : Fonctionnement du système TIP, adaptée d'après CO.RA, [38]..... | 52 |
| Figure 15 : Système de connexion Hicoflex® (a) système non relié fermé ; b) système relié fermé, c) système relié ouvert), [39]..... | 54 |
| Figure 16 : Schéma de fonctionnement du système EZI-FLOW, d'après CONTAINED TECHNOLOGIES, [40]..... | 54 |
| Figure 17 : Fermeture du liner, adaptée d'après FLOURA, [32] | 56 |
| Figure 18 : Fonctionnement du système Unidock®, d'après Dec Group, [45]..... | 57 |
| Figure 19 : Système G2PAC® (Gauche) et DOVERPAC® (Droite), d'après ILC DOVER, [43] | 58 |
| Figure 20 : Schéma de fonctionnement du transfert par aspiration, d'après K-TRON, [46]..... | 59 |
| Figure 21 : Isolateur rigide (gauche) et isolateur souple (droite), d'après WALKER, [47]..... | 61 |
| Figure 22 : Marquage « CE » des produits, [50]..... | 64 |
| Figure 23 : Symbole du risque chimique retrouvé sur l'équipement de protection individuelle, d'après INRS, [54]..... | 65 |
| Figure 24 : Différents types de protections oculaires, d'après l'INRS, [52]..... | 67 |
| Figure 25 : Choix de protections oculaires selon les risques, adaptée d'après INRS, [52]..... | 68 |
| Figure 26 : Masque facial filtrant, d'après Camif Collectivités, [48]..... | 70 |
| Figure 27 : Différents appareils à ventilation libre, d'après INRS, [53] | 71 |
| Figure 28 : Différents appareils à ventilation assistée, d'après INRS, [53]..... | 71 |
| Figure 29 : Exemples de protection du corps : combinaison (gauche), sur-bottes (milieu) et manchette (droite), d'après Tyvek® | 73 |
| Figure 30 : Exemple de protections du corps : cagoule pouvant être reliée à la ventilation assistée. | 74 |

| | |
|---|----|
| Figure 31 : Niveau de performance de pénétration de gants, d'après Camif Collectivités, [48] | 74 |
| Figure 32 : Niveau de performance de perméation de gants, d'après Camif Collectivités, [48] | 75 |
| Figure 33 : Pictogramme « résistant aux produits chimiques » et codification, adaptée d'après Ansell, [57] | 75 |
| Figure 34 : Différents types de flux d'air, adaptée d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, [60] | 79 |
| Figure 35 : Schéma de fonctionnement d'une centrale de traitement d'air à double flux et échangeur thermique | 82 |
| Figure 36 : Fonctionnement de la filtration : tamisage (a.) et force d'inertie (b.), adaptée d'après Energie+, [61] | 83 |
| Figure 37 : Fonctionnement de la filtration : l'interception (a.) et la diffusion (b.), adaptée d'après Energie+, [61] | 84 |
| Figure 38 : Schéma de classification et des normes applicables selon la catégorie des filtres | 85 |
| Figure 39 : Classification des filtres à moyenne et haute efficacité, d'après France Air, [63] | 86 |
| Figure 40 : Classification des filtres à très haute efficacité selon la norme EN 1822, adaptée d'après France Air, [63] | 88 |
| Figure 41 : Exemple de sac de confinement pour le remplacement de filtres, d'après Lancs Industries, [65] | 89 |

Liste des Annexes :

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Concept et recommandations selon la catégorie de substances produites, adaptée d'après NAUMANN et all. [14] | 98 |
| Annexe 2 : Recommandations pour l'environnement de travail et les pratiques de production pour chacun des catégories de la classification de SafeBridge, d'après ADER et all. [12] | 103 |
| Annexe 3 : Pyramide de choix de confinement EXTRACT, adaptée d'après EXTRACTTECHNOLOGY LTD | 105 |
| Annexe 4 : Fonctionnement du port de transfert rapide, adaptée d'après FLOURA | 105 |
| Annexe 5: Table de résistance chimique de gants, d'après Groupe RG | 106 |
| Annexe 6 : Changement de filtre de manière confinée, adaptée d'après Flander | 107 |

Liste des abréviations

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
ICH : International Conference of Harmonization of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use
ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering
AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
LAR : Limites Acceptables de Résidus
EAQ : Exposition acceptable quotidienne
Bn : billion
VLCT : Valeur Limite à Court Terme
AFFSET : Agence nationale sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
VME : Valeur limite Moyenne d'Exposition
NOEL : No Observed Effect Level
LOEL : Lowest Observed Effect Level
CES : Comité d'Expertise Spécialisé
CSPRP : Conseil Supérieur de la Prévention des Risques Professionnels
EHS : Environnement, Hygiène et Sécurité
COFRAC : COmité FRançais d'ACcréditement
PB-ECL : Performance Based Exposure Control Limit
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
LEEM : LEs EntrEprise du Medicament
WHO : World Health Organization
NIHS : National Institute of Health Science
SUPAC : Scale up and Post Approval changes
FDA : Food and Drug Administration
AMM : Autorisation de mise sur le marché
PVC : Polychlorure de Vinyle
EPI : Equipement de Protection Individuelle
HEPA : *High Efficiency Particulate Air filter*
CTA : Centrale de Traitement d'Air
EPA : *Efficiency Particulate Air filter*
ULPA : *Ultra Low Penetration Air filter*

INTRODUCTION

Le domaine des substances hautement actives est en pleine croissance. Les chercheurs scientifiques travaillent depuis maintenant quelques dizaines d'années sur des molécules de plus en plus sélectives et efficaces afin d'obtenir un effet thérapeutique bénéfique à de faibles doses, tout en réduisant les risques pour le patient. Ce principe est une bonne nouvelle pour les patients puisque les molécules deviennent plus efficaces et les effets secondaires diminuent par rapport aux molécules ordinaires.

Mais cela engendre un certains nombres de contraintes du point de vue de la production de tels produits. En effet, s'il s'agit d'un avantage lors de la thérapie, d'obtenir des effets biologiques à très faible dose, cela n'est pas le cas lors de la production. Les employés des industries pharmaceutiques sont également exposés à ces substances, et risquent des effets alors que cela n'est pas souhaité. Certaines de ces molécules peuvent causer des cancers, mutations, et toxicité reproductive. Il est donc nécessaire de mettre en place une stratégie afin de réduire les risques lors de la production. Aujourd'hui environ 5 à 10 % des médicaments sur le marché contiennent des substances hautement actives, cela représente donc une partie non négligeable de la production pharmaceutique. D'où l'importance de sécuriser la production au maximum.

Afin de déterminer le niveau de sécurité à respecter, il a été nécessaire de mettre en place des classifications des substances en fonction de leur toxicité et de leurs profils pharmacologiques. Dans un premier temps ce travail exposera la signification du terme « substances hautement actives », ainsi que les différents systèmes de classification de ces produits. L'équipement permettant la production des produits doit permettre d'éviter au maximum un contact direct des matières avec les travailleurs. Des équipements de protections individuelles sont nécessaires, ainsi que des formations adéquates du personnel travaillant dans les zones contenant des substances hautement actives. Afin d'assurer la sécurité et de minimiser au maximum l'exposition, des travaux conséquents sont souvent nécessaires afin d'adapter au mieux l'environnement de travail. La production de médicaments à base de ces matières engendre donc des coûts importants pour les industries développant de tels médicaments. Les industries pharmaceutiques font souvent appel à des sous-traitants s'étant spécialisés dans ce domaine. Cela est souvent plus bénéfique pour les grandes industries pharmaceutiques qui ne spécialisent pas leurs propres bâtiments de production.

De nombreuses petites compagnies investissent donc dans le domaine de la production de ces substances afin de proposer leurs services aux grandes compagnies pharmaceutiques. Elles privilégient le domaine de la recherche et du marketing. Nous verrons donc dans une deuxième partie de ce travail, comment s'effectue un transfert type d'un tel produit, afin de permettre la production chez un sous-traitant.

Ce travail exposera également, les équipements nécessaires afin de respecter les exigences de sécurité et réglementaires. Des techniques ont dû être mises en place afin d'éviter tout contact des matières avec les employés et l'environnement, la fabrication doit pouvoir être totalement confinée. Les nombreuses protections individuelles pour les opérateurs, en cas de rupture de ce confinement seront également présentées. Enfin, la production d'une substance hautement active diffère légèrement de la production de produit standard d'un point de vue des locaux et de la ventilation des zones de fabrication. La dernière partie exposera ces particularités.

I. LES SUBSTANCES HAUTEMENT ACTIVES

I.1. Définition et réglementation des substances hautement actives

I.1.1. Définition des substances hautement actives

Il n'existe pas de réelle définition pour une substance hautement active dans la littérature. En général on définit cette dernière comme étant une molécule ayant des effets thérapeutiques à des doses d'environ 150 µg/kg (ce qui correspond à une dose inférieure ou égale à 10 mg par jour). On appelle également substances hautement actives des molécules très sélectives, agissant sur des enzymes spécifiques ou des molécules cancérigènes, tératogènes ou reprotoxiques ; ou encore, des produits ayant des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP, voir I.2.) sur 8 heures inférieures ou égales à 10 µg/m³ [1].

Cependant chaque laboratoire définit lui-même la limite séparant les substances ordinaires et les substances dites hautement actives selon des procédures internes. Celles-ci sont généralement basées sur les classifications les plus connues, que nous verrons par la suite.

I.1.2. Réglementation et recommandations des substances hautement actives

Comme tout produit pharmaceutique, les produits à base de substances hautement actives doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2]. Il s'agit d'un guide permettant de décrire les pratiques à respecter lors de la production de médicaments à usage humain ou vétérinaire afin d'obtenir des produits de bonne qualité. Les chapitres 3 et 5 des BPF apportent des informations supplémentaires pour les produits dits hautement actifs.

Les premières versions des BPF recommandaient des locaux dédiés pour ce type de produit. Une mise à jour a été réalisée en 2009 et recommande dans la majorité des cas d'utiliser des zones dédiées à certaines substances hautement actives pour éviter toutes contaminations croisées. Dans le cas de fonctionnement en campagne, l'utilisation des mêmes locaux est tolérée mais des dispositions particulières doivent être mises en place, telles que des validations de nettoyage afin de s'assurer qu'il ne reste aucun résidu une fois les locaux nettoyés.

L'« *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* » (ICH) a pour but d'harmoniser les procédures de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Il a été établi pour cela les « *ICH Guidelines* » regroupant les spécificités à respecter par les établissements pharmaceutiques. L'ICH Q7A [3] traitant des bonnes pratiques par rapport aux principes actifs utilisés, rejoint les BPF au point 4.41 en recommandant l'utilisation de zones spécifiques pour la production de substances hautement actives ou des procédures de nettoyage validées pour éviter tous risques de contaminations croisées.

De plus l'« *International Society for Pharmaceutical Engineering* » (ISPE) a rédigé un document, « *Baseline Guide : Risk MaPP Risk Based Manufacture of Pharmaceutical Products* » dans le but de maîtriser le risque de contaminations croisées lors de l'utilisation de zones de production multi-produits. Ce guide est basé sur les ICH Guidelines, notamment sur l'ICH Q9 (Management du risque qualité), l'ICH Q8 (Développement pharmaceutique) et l'ICH Q10 (Qualité du système documentaire). Il permet aux industries de faire le point sur leurs établissements et de réaliser une analyse afin d'évaluer les risques de contaminations croisées dans leurs zones et d'y remédier. Pour cela, le guide recommande d'utiliser la méthode de l'analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leurs criticités (AMDEC). Il s'agit d'une longue étude scientifique approfondie de l'ensemble des locaux, équipements et flux pour prévenir des risques potentiels. Mais cela permet dans de nombreux cas d'éviter des investissements inutiles dûs à la mise en place de locaux ou d'équipements dédiés à certains produits.

Les limites acceptables de résidus (LAR) après nettoyage sont également abordées dans ce guide. Généralement ces LAR des principes actifs sont fixées afin de retrouver moins de 100 ppm de principe actif dans le prochain produit fabriqué. Ces limites habituelles sont remises en cause par les industriels. Dans certains cas elles sont insuffisantes d'un point de vue sécurité alors que dans d'autres cas il s'agit d'une surprotection non nécessaire. Il est donc recommandé par l'ISPE de mettre en place une notion d'exposition acceptable quotidienne (EAQ) établie à l'aide de données scientifiques.

Cette notion se révèle finalement correspondre à une VLEP (voir I.2.) mais l'EAQ est mise en place par les industriels au sein de leurs établissements et non par les autorités (comme c'est le cas pour la VLEP). En général les valeurs d'EAQ sont plus faibles que les VLEP, afin de ne prendre aucun risque. L'EAQ permet de déterminer des LAR retrouvées après nettoyage et ainsi éviter de se retrouver avec des limites soit insuffisantes, soit trop exigeantes nécessitant et dans ce dernier cas avec des équipements dédiés aux produits [4], [5].

En plus de ces différents aspects décrits dans les guides spécifiques pour les établissements pharmaceutiques, une des notions les plus importantes à appliquer est le respect des VLEP de chacun de ces produits afin de protéger le personnel travaillant dans les zones de production de ces substances.

I.1.3. La croissance de la production du secteur des produits hautement actifs

I.1.3.1. Le marché par pays

Le marché des produits hautement actifs a vu une réelle augmentation durant les cinq dernières années et augmentera sans doute d'avantage dans les années à venir. Cette augmentation est majoritairement due à l'augmentation de produits dans le domaine de l'oncologie (En 2009, en Amérique, le domaine représentait 3,4 billions (bn) de Dollars (\$) et a vu une croissance de 16,5 %).

Le marché mondial en 2009 de produits hautement actifs représente 7,5 bn \$ (10 % du marché mondial des principes actifs), en 2011, 9,1 bn \$ et on estime sa valeur pour 2018 à 17,5 bn \$ (Figure 1). Il s'agit du domaine pharmaceutique ayant la croissance la plus importante.

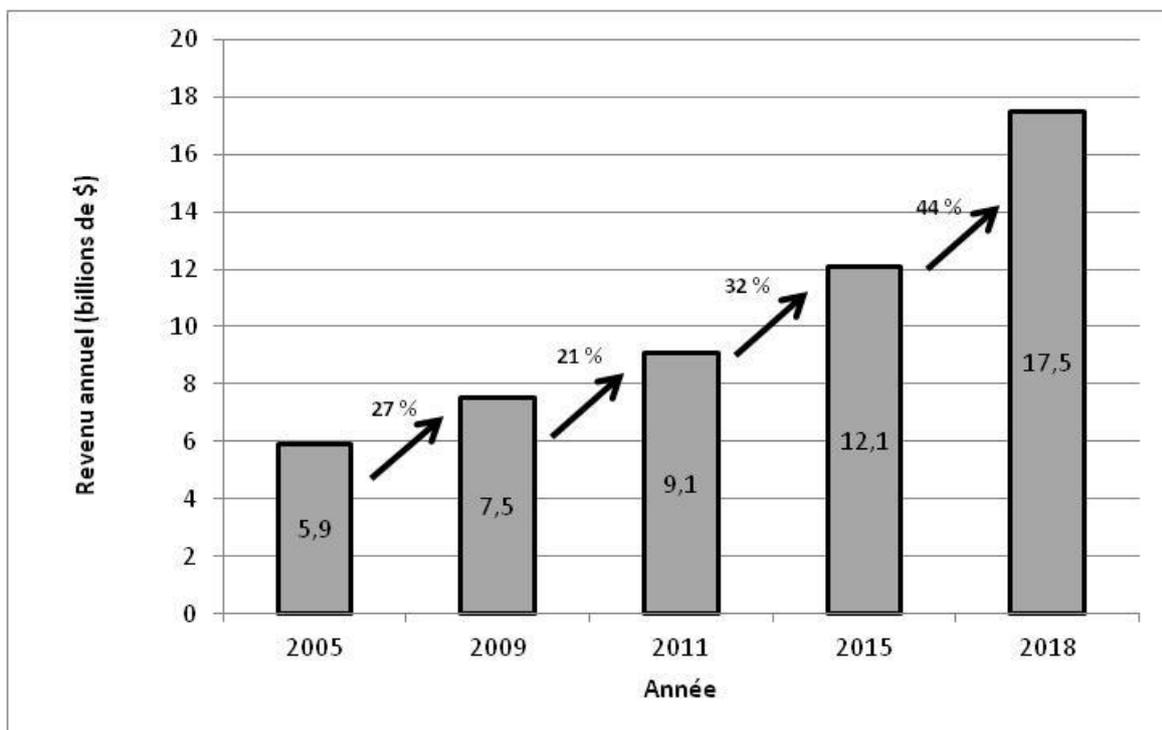


Figure 1 : Revenu mondial annuel des produits hautement actifs en billions de Dollars (\$), d'après les données de l'étude du cabinet *Transparency Market Research*, 2012, [6]

En 2009, les Etats-Unis sont les plus grands producteurs avec 45,6 % du marché mondial devant l'Europe qui tient 35 % du marché.

En Europe, le pays ayant le marché le plus important est le Royaume-Uni avec 22 % suivi de l'Allemagne avec 15 % et la France avec 10 %. Les pays de l'Europe de l'Est observent une réelle augmentation de leur production et représentent 26 % du marché européen.

L'Inde et la Chine sont les états voyant leurs productions de substances hautement actives augmenter le plus rapidement et de manière la plus importante. Cela est dû au fait que de nombreux produits arrivent à la fin de leurs brevets. Les pays asiatiques voient donc leur marché considérablement augmenter dû à la production de nombreux génériques dans ce domaine. Le Japon est le plus grand producteur asiatique, détenant 72 % du marché asiatique, alors que l'Inde ne possède que 11% et la Chine 10 %. [6][7]

I.1.3.2. Le marché par type de produits

Le type de produits le plus représenté est celui des anti-cancéreux, qui représente plus de la moitié du marché des substances hautement actives (56%). L'espérance de vie augmente et donc le nombre de personnes atteintes de cancer également. Les moyens de dépistages s'améliorent avec les années, et de nombreux cas sont découverts et traités aujourd'hui alors qu'ils ne l'étaient pas auparavant. Au jour d'aujourd'hui aucun produit ne peut assurer la totale guérison du cancer. La demande en produits oncologiques ne cesse donc pas d'accroître. De ce fait, les laboratoires investissent de plus en plus. La recherche et le développement de molécules sont de plus en plus nombreux. Les stéroïdes et les hormones sont deux autres types de produits représentant également des parts importantes de la production de médicaments hautement actifs (Figure 2) [8].

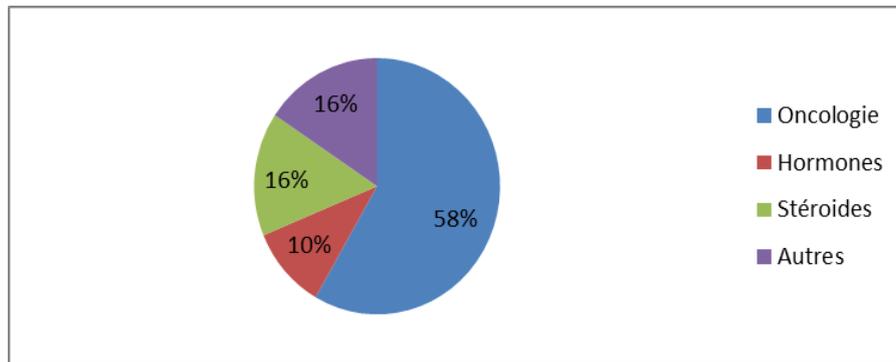


Figure 2 : Répartition des différents types de produits au sein de la production des substances hautement actives en 2010, d'après JOHNSON, 2009, [8]

I.2. Valeurs limites d'exposition professionnelle

Le premier critère utilisé lorsqu'on parle de substances hautement actives est la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) [9]. Il s'agit de la concentration (g/m^3) acceptable de substances présentes dans l'air (respirée par les employés durant leurs activités). Cette valeur est déterminée afin de s'assurer de l'absence d'effets sur la santé des employés. Ces limites représentent des valeurs minimales de prévention. Toutefois, il est préférable de réduire l'exposition aux substances concernées au plus bas techniquement possible afin de protéger au maximum les travailleurs. Plusieurs types de valeurs limites sont appliqués afin de réguler au mieux les expositions des différentes substances dans les entreprises.

I.2.1. Différents types de valeurs limites d'exposition professionnelle

- **Les valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes** : VLEP qu'il faut absolument respecter afin d'éviter toutes sanctions. Elles sont mises en place afin de permettre un risque suffisamment faible sur la santé du travailleur.
- **Les valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives** : VLEP indiquant une limite minimale afin d'assurer la prévention. Il s'agit d'un conseil de seuil à respecter. Mais une exposition supérieure à cette valeur indicative n'entraîne pas de sanctions pour l'entreprise. Cette valeur est fixée de telle manière à assurer la totale absence d'effets indésirables.
- **Valeurs limites à courts termes (VLCT)** : valeur limite pour une exposition de 15 minutes. Cette valeur est déterminée afin d'éviter les effets sur les employés lors de pics de contaminations qui peuvent survenir durant certaines opérations
- **Valeurs limites d'exposition professionnelle sur 8 heures (VLEP 8h)** : valeurs limites mesurées sur 8 heures afin d'éviter les effets des produits à long termes. Cette valeur peut être légèrement dépassée par moment, si celle-ci ne dépasse pas la VLCT

I.2.2. Historiques et mises en place des valeurs limites d'exposition professionnelle

C'est en 1973 que la notion de VLEP est introduite pour la première fois en France. Ces valeurs se sont ensuite de plus en plus développées grâce aux directives européennes. Depuis 1984 les valeurs limites figurent dans le code du travail de la France et étaient fixées généralement en se basant sur les limites utilisées dans les pays industrialisés. A partir de 1998, de nouvelles directives européennes ont d'avantage développé cette notion.

Des valeurs limites communautaires sont mises en place pour l'Europe, et chaque nation a le choix de proposer des valeurs inférieures ou supérieures nationales pour son pays en justifiant sa décision. La France a donc dû organiser un système national d'expertises scientifiques et techniques afin de gérer les limites nationales et justifier ces décisions auprès de la Commission Européenne.

En France, l'autorité fixant ces limites est le ministère de l'Emploi et de la Solidarité à l'aide des documents fournis par l'agence nationale sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Il existe des conditions pour pouvoir mettre en place une VLEP contraignante en France :

- L'existence d'une VLEP communautaire pour cette substance
- Les substances ou la catégorie de substances doivent être toxiques, très toxiques, cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques ou encore induire une maladie professionnelle
- Une technique de mesure doit être existante ou la mise au point d'une technique de mesure doit être possible pour cette substance

Dans le cas de respect de ces différentes exigences, il est possible de mettre en place des VLEP contraignantes pour une substance donnée.

Les VLEP indicatives sont basées sur la santé et représentent la limite en dessous de laquelle aucun risque ne sera observé mais elles ne prennent pas compte de la faisabilité des mesures.

La fixation de ces deux types de limites est réalisée de la même manière et comporte trois phases [10].

I.2.2.1. La phase d'expertises scientifiques :

Les données cliniques sur des humains, des animaux, ou de toxicités cellulaires, mais aussi des données épidémiologiques sont étudiées [3]. Cependant il est très rare d'avoir à disposition des données d'un seul produit mais il s'agit souvent de mélanges de substances (le principe actif et ses dérivés).

Ces résultats sont étudiés par des experts (des médecins, des toxicologues et épidémiologistes) afin de permettre la mise en place d'une corrélation entre effets et niveaux d'expositions, et d'obtenir des relations doses-effets pour la substance étudiée.

Des doses critiques sont recherchées dans les études, pour lesquelles en cas de dépassement des effets néfastes sont observables et/ou sous lesquelles aucun effet néfaste ne soit connu.

Généralement la valeur prise en considération pour la détermination des VLEP est la dose pour laquelle aucun effet indésirable n'est connu, c'est ce qu'on appelle la «*No-Observed-Effect-Level*» (NOEL). Etant donné que ces doses sont déterminées à l'aide de la littérature et sont donc des données expérimentales, des coefficients d'incertitudes sont attribués à ses doses. En général un facteur d'incertitude inter-espèce de 1 à 10 est attribué dans le cas où il s'agirait d'études réalisées sur les animaux, afin d'extrapoler ces valeurs dans le domaine humain. On applique un coefficient d'incertitude de 1 à 10 entre différentes populations humaines et un coefficient de 1 à 10 selon la durée de l'étude dont sont extraites les données. Il est aussi nécessaire d'appliquer un coefficient d'incertitude pour les différentes voies d'expositions, lorsque la voie étudiée n'est pas celle désirée pour la VLEP.

Si aucune valeur de NOEL n'est retrouvée dans la littérature, la valeur utilisée pour la mise en place des VLEP est la «*lowest-observed effect-level*» (LOEL), qui est la plus petite dose pour laquelle un effet indésirable est observé. Dans ce cas un facteur d'incertitude de 1 à 10 est mis en place afin de permettre la corrélation entre LOEL et la NOEL. Ce facteur est dépendant de la sévérité de l'effet indésirable observé. S'il s'agit d'un effet peu sévère (ex : perte de poids), on attribuera plutôt un coefficient de l'ordre 1. Alors que pour un effet très sévère et très dangereux (ex : toxicité cardiaque), on attribuera plutôt un coefficient de 10. [11]

Une fois toutes ces données récoltées on peut calculer la VLEP par l'équation suivante [12] :

$$VLEP = \frac{[NOEL] \text{ ou } [LOEL] \times (\text{poids moyen d'un humain})}{(\text{facteurs d'incertitude})}$$

Le poids moyen d'un humain est estimé à 70 kg.

Un second groupe regroupant des chimistes, analystes et préleveurs est mis en place afin d'étudier des contrôles réalisables, des techniques de mesures, leurs validations et les limites de détections pour chaque substance. Ce second groupe s'assurera que la valeur trouvée par le premier groupe de travail est bien contrôlable et réalisable.

Cette phase d'expertises scientifiques est gérée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET). Cette dernière a mis en place un comité d'expertise spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » de 28 personnes.

I.2.2.2. La phase d'établissement d'un projet réglementaire

Une fois toutes les données scientifiques récoltées, les projets réglementaires sont préparés. On rédige un décret au Conseil d'Etat afin de permettre la mise en place de la VLEP contraignante et un arrêté pour les VLEP indicatives.

I.2.2.3. La phase de concertation

Le Conseil Supérieur de la Prévention des Risques Professionnels (CSPRP) et les différents acteurs sociaux discutent par la suite de la faisabilité du projet, afin de déterminer si les VLEP sont mises en place immédiatement ou le seront progressivement afin de permettre aux entreprises de respecter ces valeurs.

Les limites étant basées sur les effets sur la santé, sont mises à jour régulièrement en fonction de l'avancement des connaissances scientifiques.

Les VLEP varient entre différentes nations en fonctions de l'expertise scientifique qui a été réalisée par les experts, mais la détermination de ces limites se fait généralement de la même manière quel que soit le pays. Seules quelques variations sont présentes au niveau des valeurs, et la mise en réglementation de ces limites est différente selon les bases réglementaires de chaque pays.

I.2.3. La mesure de respect des valeurs limites d'exposition professionnelle

Les mesures de respect sont faites grâce à des pompes d'hygiène industrielle, entraînant l'air de la zone en question à travers un filtre sur lequel les polluants sont retenus. Grâce à un solvant déterminé par des études préliminaires, la substance retenue est désorbée de son filtre et analysée par des méthodes telles que la chromatographie en phase liquide ou gazeuse. Ces techniques d'analyses doivent être validées auparavant afin de s'assurer d'obtenir des valeurs cohérentes et représentatives de la réalité.

Les pompes mesurent également le débit d'air et le temps de fonctionnement. Ainsi, il est possible de déterminer le volume d'air échantillonné. La concentration dans l'air est alors calculée à partir de la quantité de matière retrouvée dans les filtres et le volume d'air analysé.

Ces mesures et analyses sont généralement réalisées au sein des entreprises par le service Environnement, Hygiène et Sécurité (EHS) en partenariat avec le laboratoire d'analyse. Du fait que ces mesures sont fréquentes, la plupart des laboratoires ont donc mis en place une technique d'analyse pour les substances qu'ils produisent. Si cela n'est pas le cas, les établissements peuvent également faire appel à des organismes extérieurs proposant ces services. Pour les VLEP contraignantes, il est cependant nécessaire de faire appel à un organisme extérieur accrédité par le COFRAC (Comité Français d'Accréditement).

En cas de non-conformité des VLEP après analyse, il est nécessaire de mettre en place des actions correctives grâce aux techniques de confinement et de la protection du personnel (Voir III. et IV.)

I.3. Classification des substances hautement actives

I.3.1. Historique de la mise en place d'une classification

A partir des années 80, de plus en plus de molécules ayant des effets sur la santé des employés ont été développées. Il a donc été capital d'établir un système de classification des substances afin d'assurer le bon déroulement des actions en fonction de la toxicité du produit.

Cinq grandes entreprises du domaine pharmaceutique (Syntex Inc., Merck et Co., Eli Lilly et Co., Abbott Labs, The Upjohn co.) se sont intéressées dans un premier temps à ce problème afin d'instaurer un système de management de substances hautement actives. Durant deux ans, ces entreprises se sont réunies pour dresser une classification en fonction de la toxicologie des substances. Ensuite, elles ont déterminé pour chacun des groupes les contrôles à effectuer et les modes opératoires.

Quatre degrés de confinement résultent de ce travail en commun [13]:

- faible (travail en zones ouvertes)
- intermédiaire (mise en place de systèmes de ventilation et certaines opérations réalisées de manière confinée)
- élevé (confinement afin de ne pas générer de poussières)
- très élevé (système clos et utilisation de boîtes à gants)

Afin de déterminer quels sont les produits à classer dans les différentes zones citées ci-dessus, la VLEP a été choisie comme critère majeur.

Auparavant les VLEP n'étaient qu'une indication de toxicité des produits. Les industries ont donc corrélé ces notions aux actions et protections. Ce système pose néanmoins problème lorsqu'aucune donnée numérique de VLEP n'est encore disponible pour le produit. Cela est souvent le cas lors d'un nouveau développement d'une molécule jusqu'à présent encore inconnue. La classification se base alors également sur d'autres critères afin de classer ces molécules récentes (doses d'efficacités, apparitions des symptômes, types de symptômes etc...)

Le but était de diffuser ce système dans toutes les industries pharmaceutiques. Mais au vue des substances différentes utilisées et des différentes manières de procéder des laboratoires, il était impossible de se satisfaire d'une seule et unique classification. Chaque industrie a donc mis en place sa propre classification et ses propres actions.

Cependant ils se basent, pour la plupart, soit sur ce système initial en 4 groupes (repris par le cabinet consultant SafeBridge®), soit sur le système en 5 groupes (exposé par Naumann et all.)[15]. Il existe aussi des classifications en 3 ou 6 groupes [14]

I.3.2. Classification de Naumann et al. [15,16]

Naumann et al., des collaborateurs du laboratoire Merck et Co. ont mis en place une classification des substances en 5 groupes selon leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques. Ils faisaient partie du groupe initial de travail ayant mis en place la première classification présentée ci-dessus et ont continué par la suite ce développement dans leur entreprise. Ces catégories, appelées « *performance based exposure control limit* » (PB-ECL) représentent les effets néfastes sur la santé du personnel et donc également le degré de confinement nécessaire pour chacun de ces groupes afin de préserver au mieux la sécurité du personnel.

Afin d'établir cette classification et les différentes techniques à utiliser, les industriels en questions se sont inspirés des niveaux de sécurité biologique déjà existants. Il s'agit de niveaux de sécurité mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les années 1980 afin de déterminer la bonne conduite et les manipulations à respecter selon des groupes de risques infectieux. Ils se sont également inspirés de l'expérience d'autres domaines, par exemple celui des industries de fabrication de détergents.

Cette classification tente de relier les propriétés pharmacologiques à une valeur numérique de VLEP et de proposer des techniques de contrôles et de manipulation afin d'atteindre un niveau de risque acceptable.

Différentes propriétés sont prises en considération pour permettre le placement d'une substance dans l'un de ces groupes. Le tableau I ci-dessous regroupe les propriétés principales utilisées afin de départager chacun de ces catégories.

| Propriétés | PB-ECL catégorie | | | | |
|--|------------------|---------------|---------------------------|---|--------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Efficacité (mg/jour) | >100 | 10-100 | 0.1-10 | <0.1 | <0.1 |
| Degré de gravité des effets | faible | faible/modéré | modéré | modéré/élevé | élevé |
| Symptômes d'avertissement aigus | bons | corrects | corrects/mauvais | mauvais | aucuns |
| Début des symptômes | immédiat | immédiat | éventuellement retardé | retardé | aucun |
| Traitement médicale disponible | oui | oui | oui | oui | oui/non |
| Intervention médicale | non | non | éventuellement nécessaire | éventuellement nécessaire immédiatement | nécessaire immédiatement |
| Toxicité aigue | faible | intermédiaire | élevée | très élevée | extrêmement élevée |
| Probabilité d'apparition d'effets chroniques (cancer, reprotoxicité, systématique) | improbable | improbable | possible | probable | connue |
| Gravité des effets chroniques | aucune | aucune | faible | modérée | très élevée |
| Effet cumulatif | aucun | aucun | faible | modéré | élevé |
| Réversibilité | réversible | réversible | peut-être irréversible | peut-être irréversible | irréversible |
| Altération de la qualité de vie | non | non | non/oui | oui | oui |

Tableau I : Différentes propriétés des substances en fonction de la catégorie « PB-ECL », adapté d'après NAUMANN et al., 1996, [15]

La classification se base sur les propriétés les plus importantes, les effets aigus et les effets chroniques sur la santé humaine, ainsi que sur la réversibilité et la sévérité de ces effets.

Cette classification relie également tous ces éléments à une valeur numérique de VLEP sur 8h. (Figure 3).

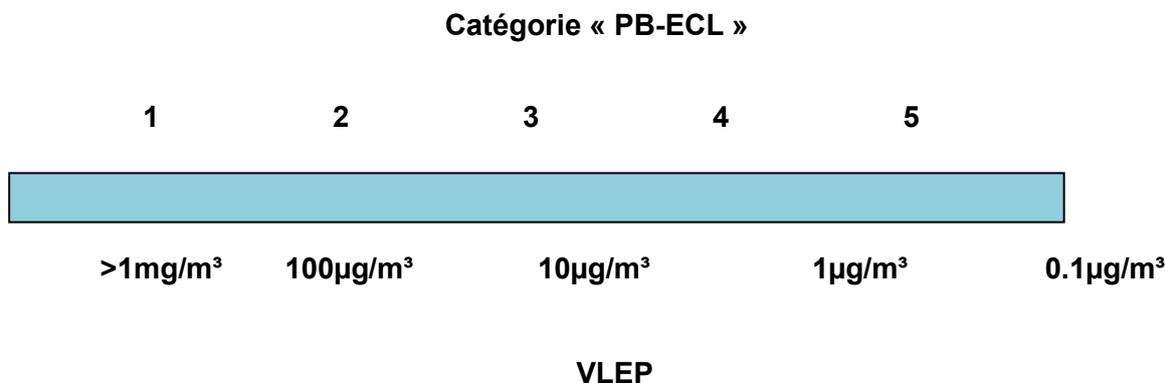


Figure 3: Correspondance entre les différentes catégories de la classification de Naumann et les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) des produits, adaptée d'après NAUMANN et al. , 1996, [16]

Les produits de la classe 1 sont les moins dangereux et ne possèdent pas d'effets systémiques. Les substances de catégorie 2 ont de légers effets systémiques, mais l'exposition à celle-ci ne demande pas de traitement spécifique médical. A partir du groupe 3, les effets ne sont plus négligeables, il est nécessaire de mettre en place une vraie sécurité lors de la manipulation de ces molécules. Elles possèdent des effets aigus mais généralement réversibles. Au-delà de ce groupe, les molécules sont très toxiques. Les composants du groupe 4 peuvent nécessiter des interventions médicales immédiates en cas d'exposition et les effets sont quelques fois non réversibles. Quant aux composants de la classe 5, il s'agit des substances les plus dangereuses ayant des effets extrêmement sévères et irréversibles. Au moment de la mise en place de cette classification, aucune molécule n'était alors encore classée dans le groupe 5. Mais celle-ci a été mise en place d'emblée pour les éventuelles substances plus actives découvertes et manipulées par la suite.

Si les données sont insuffisantes pour classer un produit plutôt dans une classe que dans une autre, ce qui peut être le cas pour une molécule récemment développée, Naumann recommande de la placer dans un premier temps en catégorie 3. Ceci permet d'assurer une protection efficace lors des premiers essais. Au fur et à mesure des informations disponibles sur ce produit, il sera soit déplacé dans une classe supérieure ou inférieure et donc manipulé avec les précautions réellement nécessaires en vue de sa toxicité.

Le tableau II présente les différents milieux et les précautions de manipulation selon la catégorie des molécules.

| Catégorie « PB-ECL » | Méthodes de travail recommandé |
|----------------------|---|
| 1 | Respect des bonnes pratiques de fabrication |
| 2 | Respect des bonnes pratiques de fabrication, et contrôles rigoureux |
| 3 | Essentiellement système clos, manipulation directe du produit à limiter |
| 4 | Système clos, pas de manipulation directe du produit |
| 5 | Pas d'opérations manuelles, et pas d'intervention humaine |

Tableau II : Milieux de manipulation des différentes catégories de substances, adapté d'après NAUMANN et al. , 1996, [15]

Des recommandations plus développées en termes de confinement, de locaux, de maintenance, de nettoyage sont représentées dans le tableau en Annexe 1.

I.3.3. Système et certification SafeBridge®

I.3.3.1. Classification SafeBridge® [13,14]

SafeBridge® Consultant est un cabinet de consultant pour les laboratoires pharmaceutiques américains apportant son support d'un point de vue sécurité, santé et environnement.

En 2002, une classification de substances en 4 groupes bien plus récente que celle décrite par Naumann a été mise en place par le cabinet afin de partager les conseils de manipulations en fonction du groupe des produits.

Le cabinet recherchait un système simple de compréhension, non seulement pour la hiérarchie des industries faisant appel à lui mais aussi pour le personnel entier étant en contact avec les substances qu'il est question de classer. Le but était de proposer un système, dont la définition de chaque groupe parle à l'ensemble du personnel et devenant un langage habituel au sein de l'entreprise. De la même manière que dans la classification précédente, elle se fait sur les caractéristiques du produit et des VLEP sur 8h. Les différentes catégories sont représentées dans le tableau III.

| Catégorie 1 | Catégorie 2 | Catégorie 3 | Catégorie 4 |
|--|---|---|---|
| Irritant pour la peau et les yeux | Effets systémiques modérés ou élevés (toxicité cardiaque, respiratoire ou hépatique) | Mutagène Cancérogène Tératogène Reprotoxique | Effets pharmacologiques très élevées (dose thérapeutique <10 µg/kg) |
| Faibles effets systémiques aigus ou chroniques | Effets réversibles | Efficacité élevée (dose thérapeutique 0.01-1 mg/kg) | Effets irréversibles |
| Faible efficacité (dose thérapeutique entre 10 et 100 mg/kg ou plus) | Toxicité chronique systémique modérée avec sévérité faible (toxicité observé à 1-10mg/kg) | Sensibilisateur | Mutagène Cancérogène Tératogène et /ou Reprotoxique |
| Effets réversibles | Corrosif | Absorption élevée en cas d'exposition | Absorption élevée en cas d'exposition |
| Apparition des symptômes immédiatement | Sensibilisateur faible | Effets irréversibles | Effets systémiques aigus ou chroniques sévères |
| Non-mutagène, cancérogène, tératogène, reprotoxique | Absorption modérée par inhalation ou exposition cutanée | Effets aigus et chroniques systémiques sévères | Toxicité sur sub-population significative (ex : asthmatique) |
| Signes révélant l'exposition (odeurs...) | Apparition des symptômes immédiatement ou retardé | Nécessité d'intervention médicale immédiate | |
| VLEP > 0,5mg/m ³ | Intervention médicale simple peut être nécessaire | Pas de signes révélant l'exposition | VLEP <30ng/m ³ |
| | Pas ou peu de signes révélant l'exposition | VLEP de 10µg/m ³ à 30ng/m ³ | |
| | Non mutagène, cancérogène, tératogène ou reprotoxique | | |
| | VLEP de 0,5mg/m ³ -10 µg/m ³ | | |

Tableau III : Propriétés des substances selon leur catégorie de la classification SafeBridge®, d'après le cabinet SafeBridge®, 2005, [14]

En résumé, la catégorie 1 regroupe des produits étant irritants, mais n'ayant pas d'actions systémiques, génétiques ou sur la reproduction et nécessitant pas de système clos pour leurs manipulations. Seules les technologies habituelles et des locaux ventilés sont nécessaires.

De nombreuses substances sont classifiées dans la catégorie 2, possédant des effets systémiques (système cardiaque, respiratoire ou hépatique) mais pas d'effets ou des effets limités sur les gènes. La manipulation de cette classe de produit requiert des technologies de faible confinement, tel que des chargements gravitaires et des connexions simples entre les équipements. La catégorie 3 comporte des produits dits toxiques, possédant des effets systémiques à faibles doses, et des effets permanents et potentiellement graves sur la génomique. Il est donc recommandé d'utiliser des systèmes clos. Le groupe 4 regroupe quelques molécules étant extrêmement toxiques avec des effets sur le système génique à de très faibles doses, ainsi que les molécules ayant un effet sur certaines populations (ex : femme en âge de procréer...). Cette classe nécessite un confinement total.

Du fait que la catégorie 3 proposée par SafeBridge® est assez vaste, certaines industries utilisant ce système, divisent cette catégorie en 2 sous-groupes, 3A et 3B.

Les précautions de manipulation et exigences du milieu de travail pour les différentes classes sont décrites de manière plus complète dans l'annexe 2.

Le tableau IV présente des exemples pour chacun de ces groupes.

| Catégorie 1 | Catégorie 2 | Catégorie 3 | Catégorie 4 |
|--|--|--|---|
| Naproxène Acetaminophène Aspirine Erythromycine | Oxycodon Atorvastatine Nicardipine | Thalidomide Fantanyl Ganciclovir | Acetate de nafaraline Ethinil oestradiol Leuproterine |

Tableau IV : Exemple de molécules pour chaque groupe de la classification de SafeBridge®, 2005, [14]

I.3.3.2. Certification SafeBridge® [17]

Le cabinet de conseil SafeBridge® propose également une certification afin de confirmer le fait que l'établissement soit capable de produire de manière sûre des substances hautement actives dans les règles qui s'appliquent aux industries pharmaceutiques.

La première phase de cette certification consiste à compléter un questionnaire de pré-visite afin d'en savoir plus sur les locaux, les équipements de production et les programmes d'EHS. La documentation apportant toutes les informations nécessaires doit être fournie au cabinet : l'inventaire de l'ensemble des équipements, des substances, les techniques de contrôles d'exposition, les modes opératoires, et les schémas de fabrication des différents produits.

Une fois tous ces documents étudiés, la deuxième phase consiste en une visite de l'entreprise par deux collaborateurs experts du cabinet. Ils effectueront une évaluation sur 60 critères afin de déterminer si oui ou non l'établissement est conforme aux exigences. Cette évaluation est basée sur 4 domaines :

- La gestion : il s'agit d'évaluer la gestion des substances hautement actives, l'attribution des responsabilités, la mise en place de plan d'actions et de budgets pour le domaine.
- La classification et l'évaluation des produits : il s'agit de vérifier que les informations nécessaires sont récoltées et étudiées afin de classer les substances ou si nécessaire que des études supplémentaires soient effectuées. Le développement de méthodes de vérification de VLEP et d'analyse d'échantillons font partie de ce domaine d'évaluation. Le cabinet requiert également des formations pour les hygiénistes afin d'assurer au mieux leurs fonctions.
- Le confinement et les contrôles : ces aspects sont les plus importants et possèdent la cotation la plus importante dans cette certification. Le laboratoire doit avoir mis en place toutes les techniques de confinement nécessaires, ainsi que la protection du personnel. Le contrôle régulier de ces mesures est nécessaire afin de satisfaire les exigences du programme de SafeBridge®.
- Le dernier domaine contrôlé par le cabinet est nommé « la communication ». Il fait référence au système documentaire, tels que les procédures ou les modes opératoires ainsi que la dispensation de formations appropriées.

La dernière phase consiste à faire part au client sous forme d'un rapport des commentaires, écarts, ou recommandations effectués par les experts du cabinet après leur visite du site. Pour chacun des 60 critères évalués une cotation en % est fixée. Les 4 domaines cités ci-dessus ne se voient pas attribuer le même coefficient, selon l'importance de chacun d'entre eux. Afin d'obtenir la certification en question un score minimum de 65 % est nécessaire, et aucun score inférieur à 55 % dans un des 4 domaines. Le terme « leader » est attribué à l'établissement en cas de dépassement de 80 % du score. La certification est valable durant 2 ans. Elle permet de valider les compétences d'un établissement dans le domaine de cette production spécifique et est très demandée par les sous-traitants. Cela leur permet d'affirmer leurs savoir-faire et inspire la confiance de nombreux clients.

II. LA SOUS-TRAITANCE ET LE TRANSFERT DE PRODUIT

Ces dernières années le secteur pharmaceutique s'est développé de manière importante, notamment le domaine de la sous-traitance.

II.1. Définition de la sous-traitance pharmaceutique

La définition que l'on trouve dans le dictionnaire Larousse pour le terme sous-traitance est la suivante [18]:

« Opérations pour laquelle un entrepreneur confie, sous sa responsabilité et sous son contrôle, à une autre personne (sous-traitant) tout ou une partie de l'exécution des tâches qui sont à sa charge »

Dans le domaine pharmaceutique, il s'agit donc d'un donneur d'ordre qui confie la production ou une partie de celle-ci à une autre entreprise. Cette dernière est appelée sous-traitant ou encore façonnier.

II.2. Historique et marché de la sous-traitance pharmaceutique

II.2.1. Historique de la sous-traitance

C'est au courant des années 1980 que la notion de sous-traitance est apparue dans le domaine pharmaceutique. Les activités de ces façonniers étaient majoritairement ciblées sur la production secondaire. Il s'agissait de dépannage pour les grands laboratoires lorsque leurs capacités de production n'étaient plus suffisantes ou lors de problèmes techniques rencontrés sur leurs sites. Les formes produites par ces sociétés sont principalement des formes solides.

Ensuite dans les années 1990, de nombreuses grandes entreprises telles que Sanofi, GSK, Pfizer et Novartis ont vu leurs domaines s'agrandir suite à des fusions et de nombreuses acquisitions d'usines. Ces grands groupes ont alors vu leurs capacités de production s'accroître considérablement et se sont retrouvés avec une capacité de production bien supérieure à leurs besoins. Ils ont donc décidé d'externaliser un certains nombres de leur sites qui ont été repris par des sous-traitants. Ce phénomène est toujours d'actualité bien que ces dernières années le nombre d'acquisitions diminue. Notons qu'il est fréquent que le cédant de l'unité de production propose un contrat à l'acquéreur pour une période de 4 à 5 ans pour un certain nombre de ces produits. Cela permet d'assurer un marché à la société façonnrière dans un premier temps. Il est par contre important que le site prévoit son avenir au-delà de ce type de contrat.

Ces façonniers se sont développés grâce au développement du domaine des génériques. En France, le droit de substitution a été instauré en 1998 dans les pharmacies par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale. Cela a été bénéfique à la croissance de ces sites de façonniers. Par la suite de nombreuses lois ont été mises en place afin de développer le secteur du générique. La dernière nouveauté date de 2012 avec le « tiers payant contre génériques » qui permet aux patients de ne pas avancer les frais de leurs médicaments en cas d'acceptation d'un traitement générique (Article L 162.-16-7 du Code de la Sécurité Sociale). Ces réglementations ont toutes contribué au développement du domaine de la sous-traitance pharmaceutique. Des « génériqueurs » apparaissent et souvent ils ne possèdent aucune unité de production. Par exemple, le laboratoire Biogaran issue des Laboratoires Servier ne possède aucun site, et confie ses commandes à des entreprises externes.

A partir des années 2000, le marché du façonnage comme celui du domaine pharmaceutique entier a vu cependant sa croissance ralentir dû aux nombreuses tentatives des différents pays de réduction de la consommation de médicaments. [19]

Vu le nombre de façonniers actuellement sur le marché, le devoir de chacun d'entre eux est d'exceller afin de rester dans la course lors des choix des donneurs d'ordres. Une des solutions adoptées par les sociétés est de proposer des services spécialisés et de haute qualité dans différents domaines. Aujourd'hui la sous-traitance n'est plus seulement utilisée pour la production en routine de certaines spécialités mais aussi le développement, les lots d'essais cliniques et les études cliniques sont sous-traités. De plus, de nombreux façonniers développent des compétences auparavant peu présentes sur le marché de la sous-traitance tel que le domaine stérile et de biotechnologies.

II.2.2. Le marché de la sous-traitance

II.2.2.1. En France [20]

En 2012, en France, 33% des sites de production sont des façonniers. Cela représente 75 sites de façonniers sur 224 sites de production (Figure 4).

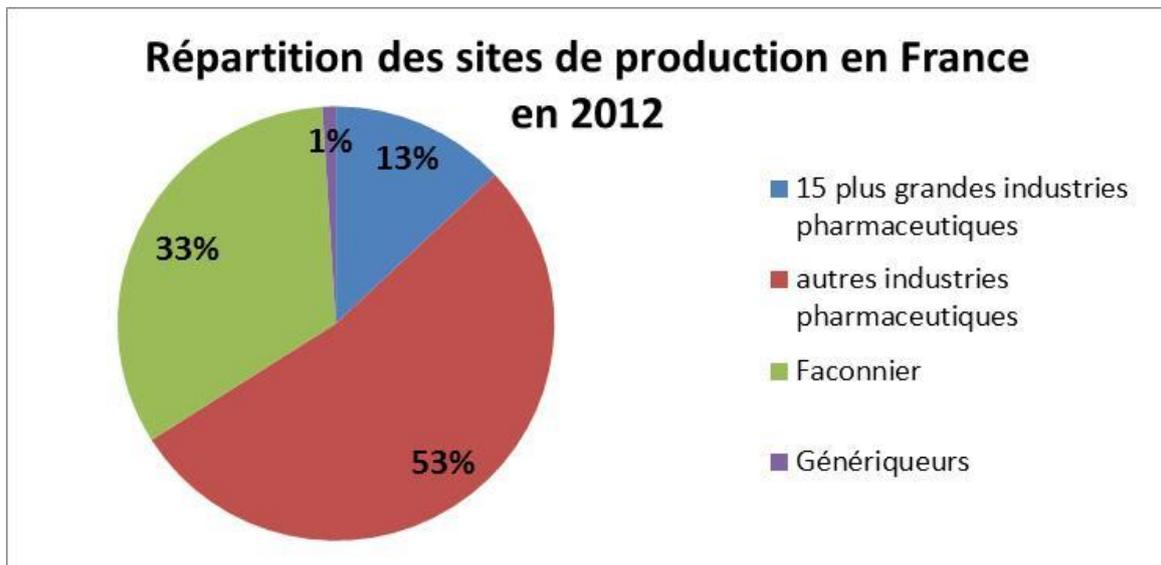


Figure 4: Répartition des sites de production en France par type de fabricants (en %), d'après les données du LEEM, 2012, [20]

Les 75 sites de façonniers représentent en réalité 44 sous-traitants puisque les cinq plus grandes sociétés représentent à elles-seules 20 sites. (Tableau IV)[21]

| Raison sociale | Pays d'origine | Chiffres d'affaires Façonnage pharmaceutique 2006 (Millions d'Euros) | Nombres de sites en France |
|------------------|-----------------|--|----------------------------|
| Fareva | France | 145 | 4 |
| Cardinal Health | Etats-Unis | 133 | 3 |
| Famar | Grande Bretagne | 100 | 5 |
| Delpharm | France | 95 | 4 |
| Unither | France | 75 | 4 |
| Synerlab | Belgique | 70 | 2 |
| Cenexi | Suisse | 70 | 1 |
| PanPharma | France | 55 | 3 |
| Gilbert | France | 53 | 1 |
| Next Pharma | Allemagne | 40 | 1 |
| Patheon | Canada | 33 | 1 |
| Chemineau | France | 32 | 1 |
| Laphal Industrie | France | 23 | 1 |

Tableau V : Liste des plus grands façonniers ayant des sites de production en France en 2006, d'après CRISTOFARI, 2007, [21]

La cession de sites pharmaceutiques par les grands laboratoires est bien connue en France (Figure 5). Les Entreprises du Médicament (LEEM) prédisent la continuité de ce phénomène pour les cinq prochaines années. La perte de nombreux brevets entraînera encore des surcapacités de production et donc encore des externalisations de certains de leurs sites. Certains de ces repreneurs n'ont pas tenu tête aux diminutions de production. Ils n'ont pas su générer de profits et des cessions entre façonniers sont donc de plus en plus nombreuses.

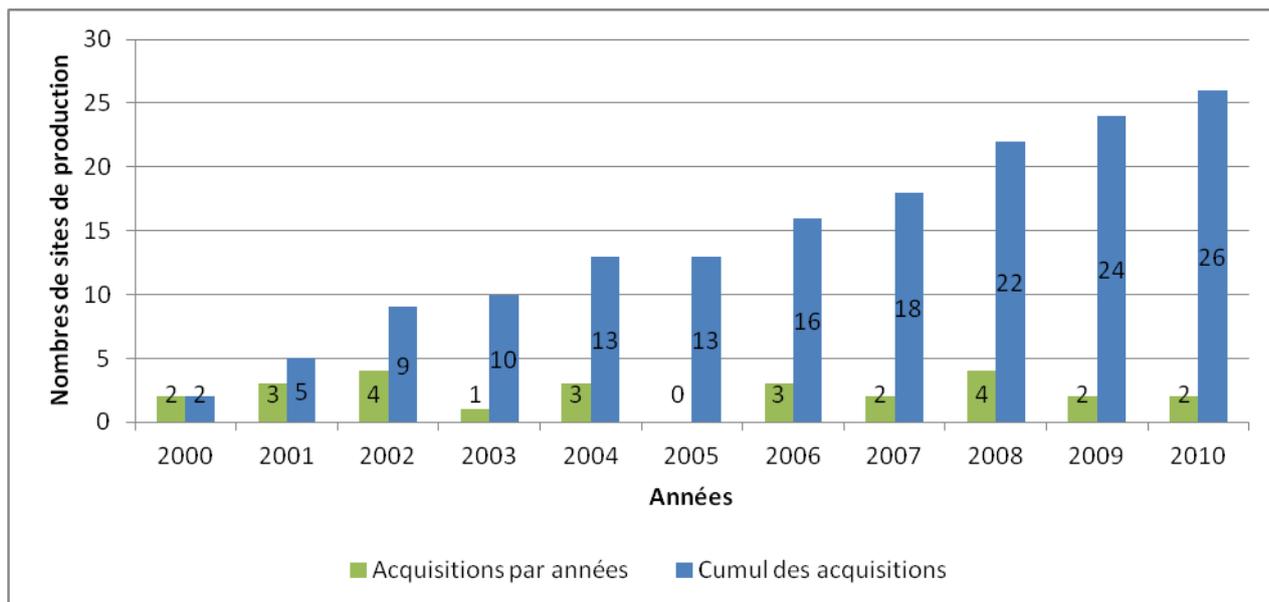


Figure 5 : Acquisition de sites pharmaceutiques par des sous-traitants en France entre 2000 et 2010, d'après les données du LEEM, 2012, [20]

II.2.2.2. Dans le Monde.

En 2000, le marché mondial de la sous-traitance (production et recherche) représente 21 bn \$, en 2012 72 bn \$ et est estimé pour 2017 à 136 bn \$. Cette croissance est due dans un premier temps au développement des génériques et ces dernières années au domaine biotechnologique. La production seule représente en 2012, 47 bn \$ [22]. La part des Etats-Unis représentait en 2011, 10,7 bn \$. La majorité du marché américain est cependant toujours représentée par les formes solides. (Figure 6)

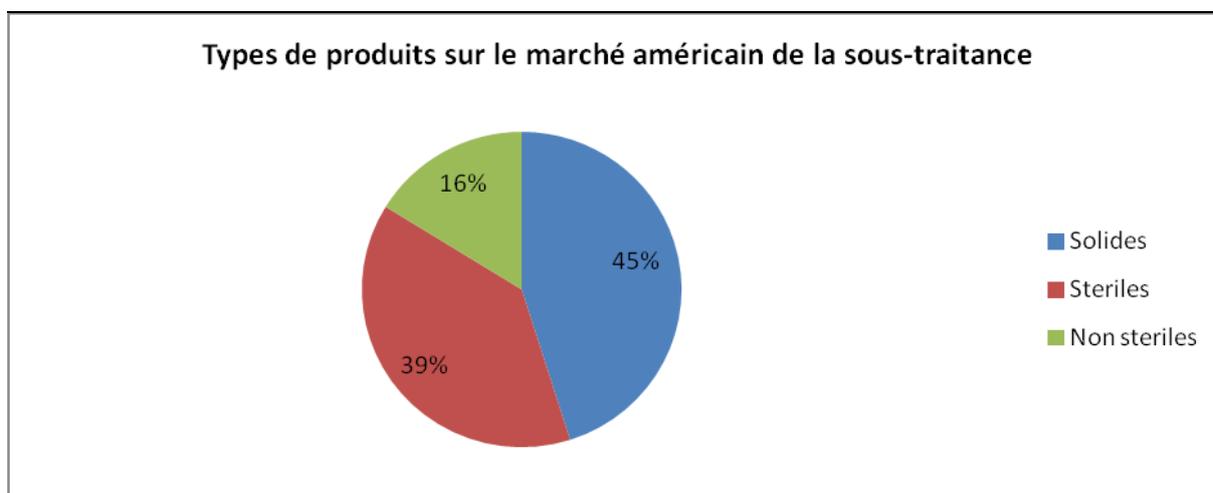


Figure 6 : Répartition de la production des façonniers américains par type de produits en 2011, adaptée d'après Frost et Sullivan, 2012, [23]

En 2012 la part américaine du marché global du façonnage s'élevait à 33,7 % et la part européenne à 25 %. Cependant, ces deux continents vont voir leur part se réduire puisque l'Asie développe très rapidement son marché de sous-traitance.

II.2.3. L'intérêt de la sous-traitance dans le domaine des substances hautement actives

Au vu du nombre de façonniers existant et la croissance du marché des substances hautement actives, de nombreux sous-traitants tentent de se développer et se spécialiser. Il s'agit d'une stratégie afin de se distinguer des sociétés déjà présentes sur le marché. En effet, la demande de production de ce type de produit est très importante par les grands laboratoires pharmaceutiques.

Les précautions de production pour ces molécules toxiques nécessitent souvent d'importants investissements et la mise à niveau des équipements. Du fait de la perte de nombreux de leurs brevets, les laboratoires préfèrent investir dans leurs domaines de recherche et assurer la relève.

Ces dernières années, les sociétés comme DSM Pharmaceuticals, Baxter's BioPharma Solutions, SAFC Pharma, ou encore SCM Pharm ont investi des sommes conséquentes dans leurs différents sites de production afin d'être au point techniquement pour le confinement requis [24]. Les laboratoires sont nombreux à être à la recherche de sous-traitants spécialisés en molécules biologiques hautement actives. Ainsi, beaucoup d'industries biotechnologiques se spécialisent d'avantages en produisant des produits biologiques de plus en plus spécifiques et nécessitant la protection du personnel. C'est notamment le cas de SAFC Pharma, qui a fait construire de nouveaux locaux.

Non seulement la production des médicaments se voit développée mais aussi la fabrication des principes actifs hautement actifs. En 2011, Novasep a investi 8 millions d'Euros pour ouvrir un site de fabrication de matières premières aux Mans. [25]

Vu le nombre important de façonniers ayant investi dans ce domaine, il devient difficile pour les donneurs d'ordres de choisir le bon partenaire. De plus, ce choix est d'autant plus complexe à la vue des exigences techniques, de qualités et réglementaires pour ces substances particulières. Les critères pris en considération sont bien évidemment les tarifs. Mais le niveau de qualité, le service EHS et l'expérience avec ce type de molécules jouent également un rôle primordial pouvant justifier des prix plus élevés. C'est à ce niveau que la certification SafeBridge® entre en scène. Elle permet de confirmer l'expérience et le savoir-faire des industries certifiées. Cela leur donne un poids plus significatif lors des appels d'offres.

II.3. Le transfert d'un produit entre deux établissements.

Le transfert d'un produit entre deux établissements demande une étroite collaboration des différents acteurs. Chaque laboratoire doit organiser un groupe de travail, de projet permettant le bon déroulement du transfert.

Chaque service (production, services techniques, logistique, affaires réglementaires, qualité) doit être représenté au sein de ces groupes afin de coordonner l'ensemble des activités au sein de l'entreprise. Dans chaque laboratoire, une personne responsable du projet est déterminée, le chef de projet qui sera le lien, le porte-parole et assurera l'échange entre les deux sociétés. Des réunions périodiques doivent être organisées en interne mais aussi avec le site associé.

Toutes les étapes du transfert doivent être clairement déterminées auparavant et documentées. On peut décrire le processus de transfert en 3 étapes. Une première phase d'initiation est nécessaire afin de prendre en main le sujet. Par la suite on peut passer à la réalisation et il est nécessaire de clôturer le transfert, afin de commencer la production en routine du produit sur le site receveur. L'ensemble des étapes est représenté dans la figure 7

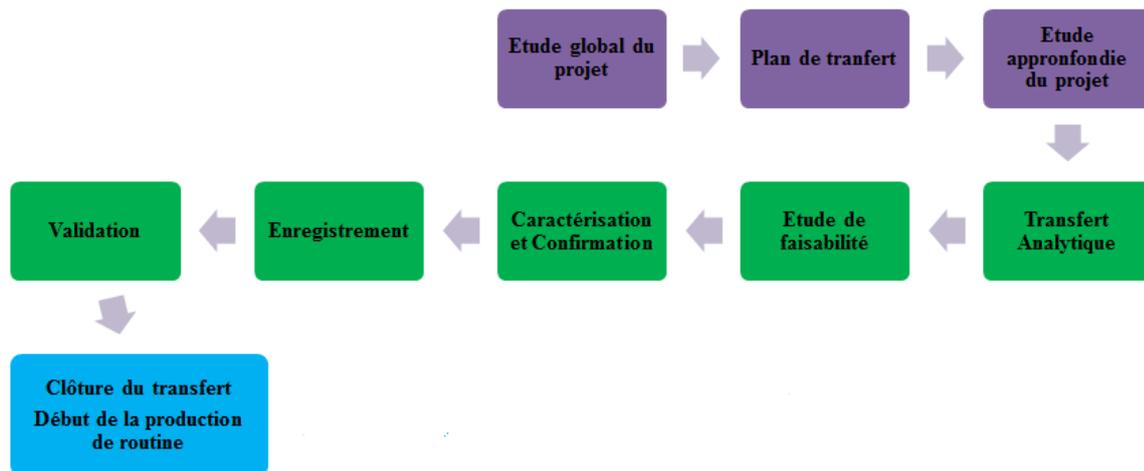


Figure 7 : Différentes étapes d'un transfert d'un produit entre deux sites

II.3.1. La phase d'initiation

II.3.1.1. Mise en place du projet

Tout d'abord, le site donneur présente son produit afin que le site receveur puisse réaliser une première étude du projet. Il est question d'examiner d'un point de vue général la faisabilité théorique du projet en vue de confirmer au donneur d'ordre que la société est capable de relever son défi. Une fois cet examen global et un accord financier réalisé entre les deux partenaires, des documentations supplémentaires sont confiées aux experts du façonnier. Une première réunion doit avoir lieu avec l'ensemble des participants du projet des deux entreprises permettant de définir les différentes étapes et spécifications à respecter. Le plan de transfert sera rédigé en conclusion de cette rencontre. La rédaction de ce document est recommandée par de nombreux ouvrages, ainsi que dans les guides spécifiques pour les transferts technologiques tels que ceux de la « *World Health Organization* » (WHO) ou le « *National Institute of Health Sciences* » (NIHS).

Ce document présente les différentes étapes réalisées au cours du transfert, les responsabilités de chacun, ainsi qu'un agenda prévisionnel.

Il est important de tracer toutes les étapes nécessaires avant le commencement du projet et de réaliser un agenda afin de s'assurer que le transfert est bien réalisable dans les délais et respecte les attentes du client.

II.3.1.2. Etude approfondie du produit

Dans un second temps il est primordial d'étudier les détails de la fabrication du produit, et de réaliser une analyse d'écarts entre les différentes techniques. Les procédés du site donneur doivent être comparés aux procédés du site receveur, en vue d'assurer qu'il est bien possible d'obtenir un résultat satisfaisant avec des propriétés et qualité équivalentes.

Lorsque la production est réalisée à l'aide d'équipements différents, les paramètres des procédés doivent être adaptés afin de conduire à un résultat semblable. Il existe des guides (« *Scale up and Post-Approval Changes (SUPAC) guidances for Industry* ») mis à disposition par la « *Food and Drug Administration* » (FDA) (Autorité responsable des médicaments aux Etats-Unis) spécifiques aux changements post autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il s'agit de référentiels expliquant comment gérer les changements de procédés lors de changements ou d'augmentations de la taille de lots après avoir déposé et obtenu l'autorisation de commercialiser le produit par les autorités concernées. C'est en réalité un ensemble de 4 guides, pour les formes solides à libération immédiate, à libération modifiée, pour les formes stériles et un supplément pour les équipements des formes solides. 3 niveaux de changement sont répertoriés dans ces documents :

- Niveau 1 : changement ayant très peu d'impact sur la qualité du produit
- Niveau 2 : changement ayant peut être un impact significatif sur la qualité du produit
- Niveau 3 : changement ayant un impact significatif sur la qualité du produit

Le guide des équipements est très utile lors des transferts. Il permet de classer les différents équipements pour formes solides dans des classes et sous-classes. Lors de l'utilisation de deux équipements se trouvant dans la même classe et sous-classe, on peut considérer que leur technologie est semblable et qu'il ne s'agit pas d'un réel changement. Si au contraire on utilise deux équipements n'étant pas classés dans le même groupe, il s'agit d'un changement majeur au sein du procédé. Dans le cas de changement de sous-classe au sein d'une même classe, il ne s'agit généralement pas d'une modification demandant une approbation des autorités. [26]

Ces documents permettent de rédiger les documents analysant les écarts entre le procédé actuel et le procédé futur au sein du site receveur d'un point de vue fabrication et réglementaire. Il est également nécessaire de comparer les méthodes analytiques.

Un transfert d'un site à un autre, demande une mise à jour du dossier d'AMM du médicament. Les modifications apportées à la production (modification de la taille de lot, changement d'équipements, changement d'un paramètre critique) doivent être mises à jour et déclarées aux autorités responsables. Cette analyse d'écart permet selon les niveaux de changements appliqués de déterminer les modifications à apporter au sein du dossier réglementaire par la suite afin de pouvoir produire en routine le médicament en question.

Une fois toutes ses études réalisées et la documentation initiale mise en place, les premiers essais peuvent être prévus.

II.3.2. La phase de réalisation

La phase de réalisation comporte toutes les étapes de production, à partir du premier essai jusqu'au dernier lot de validation.

II.3.2.1. Transfert analytique

Pour toutes molécules utilisées et produites il est obligatoire de posséder des méthodes analytiques afin de vérifier les conformités de celles-ci. Généralement, le site donneur a déjà développé et validé les méthodes pour son produit. Avant tout essai sur le site receveur, il est nécessaire de réaliser le transfert de ces méthodes d'analyses. Si aucune méthode n'a été mise en place par le laboratoire émetteur, le site receveur devra développer et valider une méthode (Figure 8) [27].

Ces analyses permettent de confirmer que les matières premières et le produit fini respectent les spécifications. Cependant, il est important de pouvoir étudier les différents stades de la production afin de s'assurer que toutes les étapes soient conformes. Ce transfert est idéalement réalisé à l'aide de lots qui se verront analyser aussi bien par le site donneur que par le site receveur. Les résultats doivent être statistiquement comparables et être conformes pour chacun des tests présents dans les différentes monographies. Si cela est le cas, le transfert analytique est clôturé et le laboratoire du façonnier peut à présent analyser les matières premières et le médicament final.

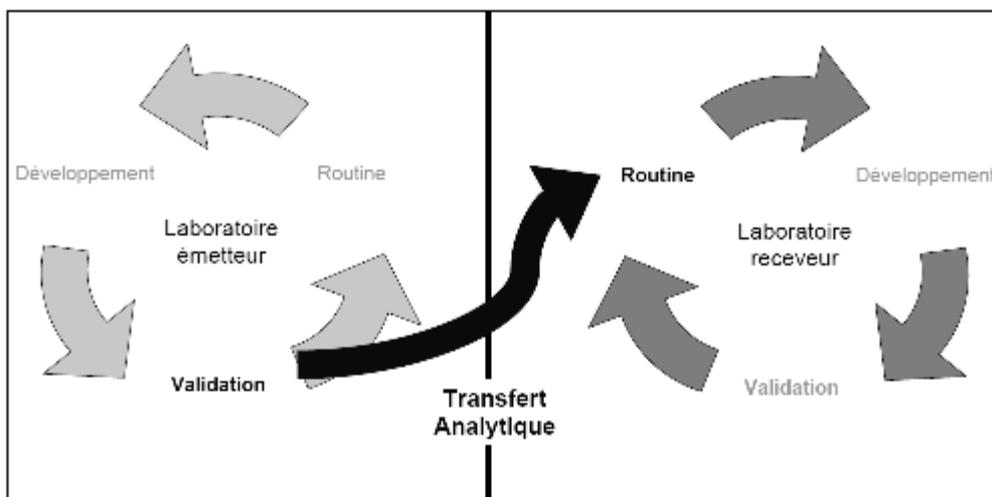


Figure 8 : Schéma de transfert analytique entre deux laboratoires, d'après ROZET E., 2006, [28]

Une méthode de nettoyage doit être également développée afin d'assurer des équipements propres pour les produits suivants. Pour cela des tests sont réalisés en laboratoire. Il n'est pas uniquement question de rechercher un mode opératoire de nettoyage, mais il est aussi nécessaire de rechercher une analyse pouvant vérifier ce nettoyage. Tant que le nettoyage n'est pas validé, cette analyse permettra de confirmer que les équipements sont bien propres et peuvent être réutilisés. C'est à ce moment que la notion de LAR (voir I.1.2.) prend toute son importance, puisqu'il s'agit de la limite à ne pas dépasser lors de la vérification du matériel propre. Dans le cas où des matériaux semblables sont utilisés dans les deux sociétés, il est également possible de transférer la méthode de nettoyage et de vérification de la même manière que les méthodes analytiques.

Par la suite, après plusieurs nettoyages ayant obtenus des résultats conformes lors de la vérification, il est possible de valider la méthode appliquée. Ceci permettra de ne plus attendre les résultats de vérification de nettoyage après production de la substance. Toutes ces étapes sont tracées dans des documents spécifiques (protocole et rapport de validation de nettoyage).

II.3.2.2. Etude de faisabilité

Il est courant d'effectuer un ou plusieurs lots d'essais, afin de confirmer la faisabilité du projet avec les équipements du site receveur. Dès le premier essai technique, toutes les activités doivent être tracées. Il est nécessaire de rédiger un protocole avant la réalisation de l'activité afin de déterminer les paramètres et les conditions de l'essai. Celui-ci doit être aussi bien approuvé par le donneur d'ordre que par les personnes responsables du site receveur. En plus de ce protocole il est nécessaire de prévoir un dossier de lot, qui suivra le produit tout au long de sa fabrication et qui permettra de tracer toutes les étapes et informations. Il est important d'effectuer des prélèvements à chaque stade critique identifié et de les étudier afin de vérifier la conformité du produit. Une analyse finale n'est pas suffisante puisque en cas de non-conformité du résultat final, les résultats intermédiaires pourront servir à en trouver la cause.

Cette première campagne de production permettra également d'appliquer en grandeur réelle la méthode de nettoyage développée auparavant et de vérifier celle-ci à l'aide de la méthode d'analyse de nettoyage. Il s'agit donc de premières données qui pourront être prises en considération pour la validation de celle-ci.

Après analyses du produit et des différents stades, un rapport doit être rédigé. Celui-ci trace les résultats de chacun des tests réalisés, les conclusions que l'on peut en tirer, ainsi que les éventuels problèmes rencontrés lors de la production. Ce rapport est un document très important puisqu'il est la base des prochains essais et détermine la suite du projet. Aucune information ne doit être négligée.

Durant tout le transfert, la rédaction des protocoles déterminant les conditions à respecter et des rapports traçant les résultats est indispensable. Il ne s'agit pas d'une méthode de travail spécifique pour les lots de faisabilité mais cela est nécessaire pour chaque lot produit tant que le médicament n'est pas produit en routine.

II.3.2.3. Caractérisation et confirmation

Il n'est pas rare qu'une phase de caractérisation suive les premiers lots de faisabilité. Il s'agit d'une étude afin de déterminer les paramètres optimaux du procédé. Ceci permet également de pouvoir déterminer des plages de valeurs pour chacun des paramètres étudiés. La meilleure façon de réaliser ces études est d'utiliser la méthode des plans d'expériences. Il s'agit de réaliser une suite d'essais en modifiant un ou plusieurs paramètres afin d'en savoir d'avantage sur le procédé tout en réalisant un nombre d'essais le moins élevé possible. Après sélections des paramètres intéressants, un plan d'expérience est mis en place. Celui-ci déterminera le nombre de lots à produire et quels paramètres se voient modifiés pour chacun de ces lots. Ceci permettra par la suite d'étudier les influences de chacune de ces modifications et les interactions entre les différents paramètres. Il sera alors possible de connaître les paramètres idéaux, ainsi que des tranches de valeurs acceptables afin d'obtenir un résultat satisfaisant. Une fois cette étude terminée, un lot de confirmation est produit afin de vérifier que le produit obtenu à l'aide des paramètres cibles respecte bien toutes les spécifications et possède la qualité requise.

II.3.2.3. Enregistrement

Une fois les paramètres optimaux définis avec les équipements du sous-traitant, il est à présent possible d'envisager la production des lots d'enregistrement qui permettront la mise à jour du dossier AMM. En effet, il est nécessaire de prouver avec ces lots que le produit fabriqué est de qualité et de propriétés comparables au produit fabriqué sur le site donneur initialement déposé. Ces lots se voient également placés en stabilité, afin de confirmer la qualité de ce produit dans le temps en fonction des facteurs environnementaux.

Il n'est pas nécessaire de produire pour cela des lots complets. La FDA comme les autorités européennes requièrent les résultats de trois lots dans le dossier réglementaire de la substance. Pour un dépôt européen, la taille de ces trois lots doit être au minimum de 10 % du lot complet. Pour un dépôt à la FDA, le troisième lot peut être de plus faible quantité, mais ne doit pas être inférieur à 25% des deux premiers lots (40 % dans le cas de crèmes, lotions et 60% dans le cas de patchs transdermiques). Ces trois lots différents doivent être produits au minimum à l'aide de deux différents lots de principe actif. Ceci permet de s'assurer que le produit se comporte de manière identique même en cas d'utilisation de lots de matière première différents [28].

Après production de ces lots d'enregistrement, ces derniers sont placés en stabilité. Cette mise en stabilité doit être tracée dans un protocole, afin de s'assurer que celle-ci est réalisée sous les bonnes conditions. En effet, en fonction du territoire et de la durée de l'étude sur lequel le produit sera mis sur le marché les recommandations ne sont pas identiques. L'OMS a déterminé pour cela 4 zones dans le monde, pour lesquelles des conditions de stabilité différentes sont appliquées (Tableau VI). Chaque pays est classé dans une de ces zones en fonction de la température moyenne et l'humidité moyenne annuelles. La stabilité doit être assurée dans les conditions climatiques du pays en question afin de s'assurer que les résultats obtenus soient bien représentatifs. L'Europe est classée dans la zone II.

| Zone | Climats | Conditions |
|------|------------------------------|---------------|
| I | Tempéré | 21°C / 45% HR |
| II | Subtropical et Méditerranéen | 25°C / 60% HR |
| III | Chaud et Sec | 30°C / 35% HR |
| IV | Chaud et Humide | 30°C / 70% HR |

Tableau VI : Condition de mise en stabilité à long terme (Température et Humidité Résiduelle (HR)) pour les différentes zones de l'OMS

Il existe également différents types d'études de stabilité : des études à long terme, intermédiaires et accélérées. Pour chacun de ces types d'études, les conditions sont différentes. Ces dernières sont représentées dans le tableau VII pour la zone II (Europe).

| Types d'études | Conditions de stockage | Durée minimum de l'étude |
|----------------|--|--------------------------|
| Long terme | $25 \pm 2^{\circ}\text{C} / 60 \pm 5 \% \text{ HR}$ Ou $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65 \pm 5 \% \text{ HR}$ | 12 mois |
| Intermédiaire | $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65 \pm 5 \% \text{ HR}$ | 6 mois |
| Accélérée | $40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5 \% \text{ HR}$ | 6 mois |

Tableau VII : Condition de mise en stabilité pour la zone II de l'OMS

Le laboratoire possède deux choix différents pour l'étude à long terme. S'il choisit de réaliser son étude à $30 \pm 2^{\circ}\text{C} / 65 \pm 5 \% \text{ HR}$, il ne sera pas nécessaire d'effectuer l'étude intermédiaire puisqu'il s'agit des mêmes conditions.

Afin de pouvoir déposer le dossier d'enregistrement, les résultats au bout de 6 mois de mise en stabilité sont nécessaires. Les résultats restants peuvent être fournis à réception de ceux-ci. Aucun changement significatif ne doit être observé tel que [29]:

- Une variation de concentration en principe actif de plus de 5%
- Une concentration en produit de dégradation supérieure aux spécifications
- Une modification des caractères physico-chimiques ou organoleptiques
- Un dépassement du pH au-delà des spécifications

II.3.2.4. Validation

Une fois l'enregistrement effectué, la validation du procédé peut être abordée. Cette étape a pour but de prouver que le procédé est capable d'amener à un produit de qualité et est conforme aux exigences chaque fois qu'il est mis en œuvre. Dans ce cas, lors d'un transfert il s'agit d'une validation prospective, puisque celle-ci est faite avant toute production de routine.

Il existe d'autres types de validation, la validation concomitante, lorsqu'elle est réalisée sur des lots de routine (dans ce cas, les lots peuvent être libérés avant finalisation de tous les lots de validation) ou rétrospective, lorsque des données historiques de lots produits dans le passé sont utilisés.

Un plan de validation est rédigé dans le but de déterminer les étapes de cette phase importante. De plus, cette phase permet souvent de finaliser la validation de nettoyage. Il n'est pas rare non plus d'utiliser ces lots de validation afin de valider des temps d'attente pour chaque étape du procédé. Ceci consiste à laisser un certain temps durant les différentes étapes du procédé, d'analyser les résultats de chaque étape et déterminer si cet arrêt possède une influence sur la qualité du produit ou non. Ces lots sont également placés en stabilité afin de vérifier les éventuelles conséquences sur le long terme. Dans le cas où aucun impact n'est constaté, cela permet de valider des temps intermédiaires de procédé. Ces temps intermédiaires sont à respecter en cours de production d'un lot (à prendre en compte pour la planification et en cas de problème ou arrêt de production).

La validation du procédé est réalisée à partir de trois lots consécutifs devant apporter des résultats conformes. Cette étape est réalisée sur des équipements qualifiés : le bon fonctionnement de chacun des équipements doit être vérifié auparavant et tracé (qualification d'installation/opérationnelle et de performance).

II.3.3. La phase de clôture

Après réalisation de chaque étape de la phase de réalisation, c'est-à-dire la faisabilité confirmée, le développement achevé et des lots d'enregistrement et de validation réalisés, il est à présent temps d'aborder la clôture du transfert. Toutes les données et étapes doivent être tracées dans le rapport final qui sera signé par les deux sociétés. Enfin, il est intéressant d'effectuer une réunion de clôture avec l'ensemble des participants du projet afin d'échanger sur le déroulement de celui-ci. Les différents points positifs mais également négatifs peuvent être relevés lors de ce rassemblement dans l'objectif de déterminer les éléments à améliorer ou à mettre en place dans de futurs projets. [30]

Il s'agit de la fin du transfert, et permet le passage vers la production en routine sur le site receveur du produit en question. Les premiers lots produits en routine sont suivis de près par l'équipe projet du transfert, afin de s'assurer que le procédé est bien mis en place (suivi des déviations notamment).

III. TECHNIQUES DE CONFINEMENT

Afin de permettre le respect des VLEP et de la protection du personnel, il est nécessaire d'utiliser des systèmes confinés lors de la production. Le confinement est le fait de restreindre ou d'enfermer le produit dans un espace. Les zones extérieures ne sont donc pas en contact avec le produit. Il s'agit d'une mesure de protection collective.

Ce chapitre sera uniquement consacré aux techniques de confinement des formes solides, puisque celle-ci sont les plus courantes. La liste d'équipements et de techniques présentée n'est pas une liste exhaustive des technologies actuellement disponibles sur le marché. Il s'agit cependant des systèmes les plus répandus.

Les équipements tels que granulateurs, sécheurs, presses ou géluleuses sont aujourd'hui fabriqués de manière étanche. Ces machines ne nécessitent donc pas de techniques spéciales. Par contre, les transferts entre ses différents équipements et le nettoyage sont très importants et doivent permettre aucune perte et contamination des zones.

III.1. Stratégie de confinement

Le choix du degré de confinement se fait par rapport aux propriétés toxiques des produits manipulés. En fonction de la VLEP à respecter il n'est pas nécessaire de prendre les mêmes précautions. La protection du personnel à travers des protections collectives est indispensable. Il est bien sûr préférable que cette sécurité soit maximale. Cependant une protection maximale est un investissement important. C'est pour cela que des stratégies de confinement doivent être mise en place dans chaque société, assurant la sécurité du personnel, sans néanmoins dépasser le budget en installant des équipements trop performants par rapport au besoin. Une analyse de risque pour chaque produit est réalisée pour déterminer les meilleures solutions possibles, acceptables d'un point de vue sécurité.

Les classifications abordées dans le Chapitre I., proposent des stratégies de confinement en fonction de leurs catégories. (Annexe 1 et 2). De plus quelques sociétés ont publié leurs recommandations à ce sujet. Cela est le cas de la société EXTRACT TECHNOLOGY LTD proposant une pyramide de choix du degré de confinement (Annexe 3). Elle recommande de se baser sur la quantité de substance utilisée, sa génération de poussières et la VLEP. A partir de ces trois données, une stratégie parmi cinq est sélectionnée en fonction du risque déterminé [31].

Le choix des technologies de confinement comme la classification reste néanmoins une décision propre à chaque société. Le seul impératif est celui de respecter les VLEP des substances manipulées.

III.2. Transfert de matières

III.2.1. Systèmes de connexions confinées [32]

III.2.1.1. Port de transfert rapide ou port alpha/beta

Le port de transfert rapide permet de faire entrer ou sortir du matériel ou des produits au sein d'un espace confiné de manière rapide et simple (figure 9).

Il est composé de deux sous-parties : le composant alpha et le composant beta. En général la partie alpha est directement reliée à l'équipement et la partie bêta est mobile et permet la connexion. La partie beta est un récipient, dans lequel le matériel à transférer est placé. Celui-ci peut être composé de différentes matières (inox ou matières synthétiques) et existe de différentes tailles. Entre les deux composants, des joints permettent l'étanchéité du système. Le fonctionnement de ce port est expliqué en Annexe 4, dans un schéma complet.

Des VLEP d'environ $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ peuvent être atteintes avec cette technologie. Cependant les joints représentent une faille, puisque ces derniers peuvent être contaminés par le produit.

Les ports de transferts rapides nécessitent une surveillance et une maintenance préventive régulières qui permettront la pérennité du confinement dans le temps.

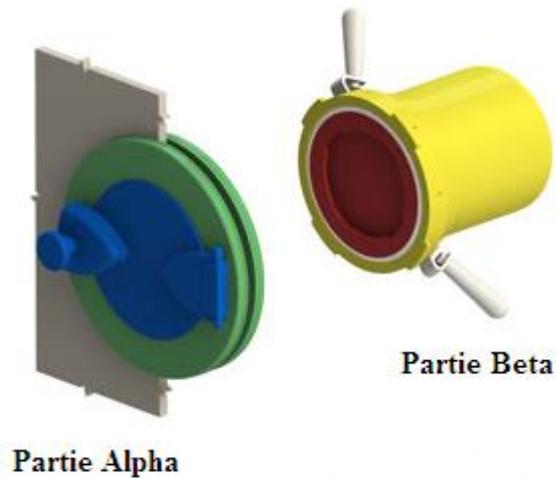


Figure 9 : Sous-parties du port de transfert rapide d'après DESTACO, [33]

III.2.1.2. Vanne Papillon

Cette vanne permet la connexion entre deux équipements sans l'utilisation d'isolateurs ou de boîtes à gant. Ce système permet aussi bien le transfert de petites quantités que de grandes quantités selon la taille de la vanne choisie. Cependant seule des matières peuvent être transférés, aucun matériel ne peut être transporté de manière confinée. Cette vanne est composée de deux parties :

- La partie active, composée du système mécanique permettant la connexion des deux parties et du levier d'ouverture. Cette partie active est généralement fixée sur l'équipement à décharger ou à charger
- La partie passive : elle est généralement fixée sur l'équipement intermédiaire du procédé.

Chacune des deux parties est équipée d'un disque permettant la fermeture lorsque les différents modules ne sont pas connectés. Une fois connectée, ces disques vont pouvoir être déplacés de 90°. Ainsi le produit peut s'écouler (Figure 10).

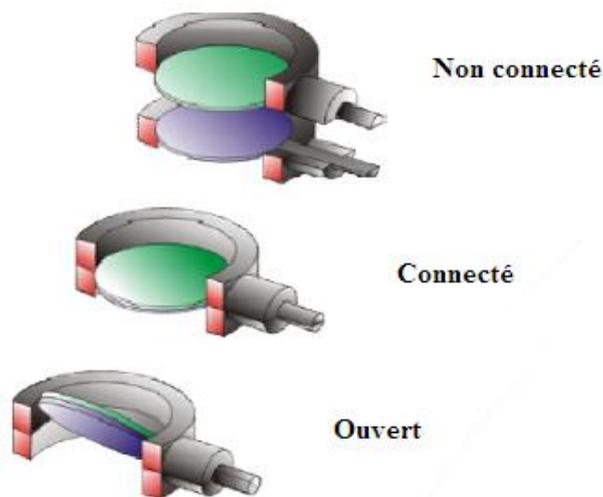


Figure 10 : Schéma de fonctionnement d'une vanne papillon d'après FLOURA, [32]

Différentes variantes ont été développées par les équipementiers, regroupant plusieurs vannes papillons, ou des systèmes de nettoyages pouvant atteindre des VLEP inférieures aux vannes standards ($1-10 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

- **Vanne « Twin »**

La vanne « Twin » est mise sur le marché par la société IMA [34]. Ce système est composé de deux vannes papillons et d'une buse rétractable (figure 11). Cette dernière est placée entre les deux vannes et assure le nettoyage de cette zone grâce à de l'eau, un détergent ou de l'air. Un système d'aspiration élimine les substances résiduelles de la chambre intermédiaire. Cela permet de respecter des VLEP inférieures à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Ce type de vanne est plutôt adapté à de grande quantité de matière.

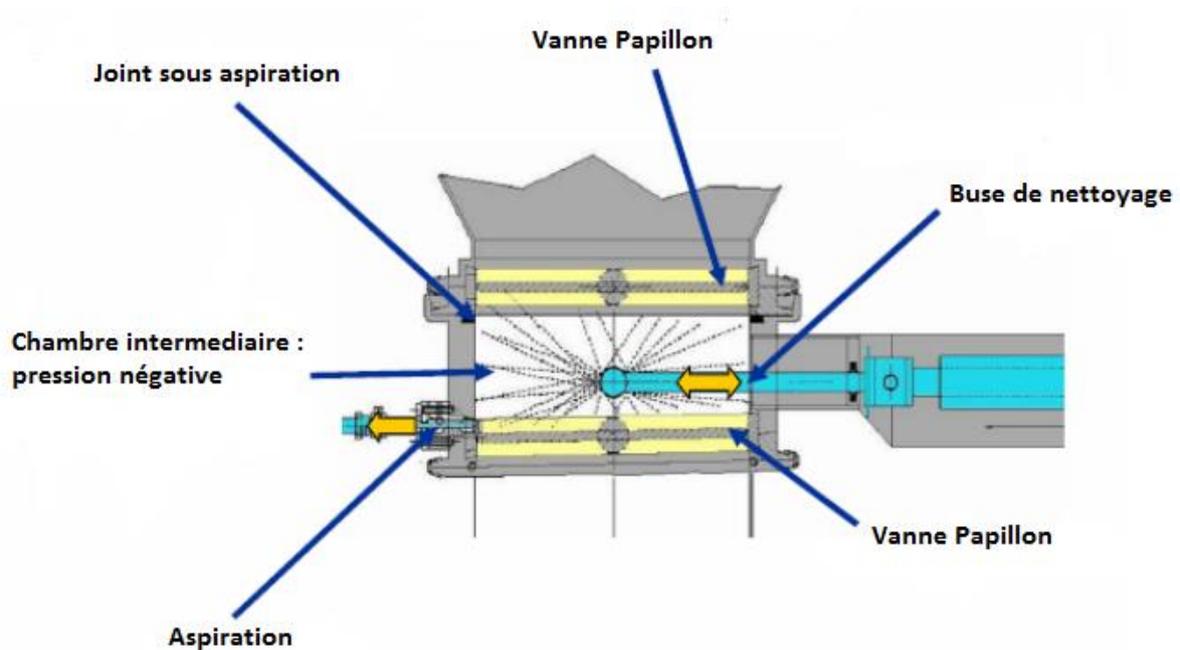


Figure 11 : Vanne « twin » d'IMA, adaptée d'après IMA, [34]

- **Vanne « Buck » [35]**

La société GEA Pharma Systems propose également une variante de vannes papillons, la gamme Buck®. Deux différentes vannes sont actuellement sur le marché par cet équipementier, la vanne Buck® MC (MC ou MC UMC) et la vanne Buck® TC.

Elles sont différentes des vannes papillons standards puisqu'elles ne possèdent non pas une partie active et passive, mais uniquement des parties passives. En effet, il s'agit de la seule vanne passive-passive actuellement sur le marché. Ces deux sous-parties actives sont connectées grâce à un anneau de maintien qui permet également l'ouverture et la fermeture du système (figure 12).

Les différents types de la vanne sont reliés à différentes VLEP. (Tableau VIII).

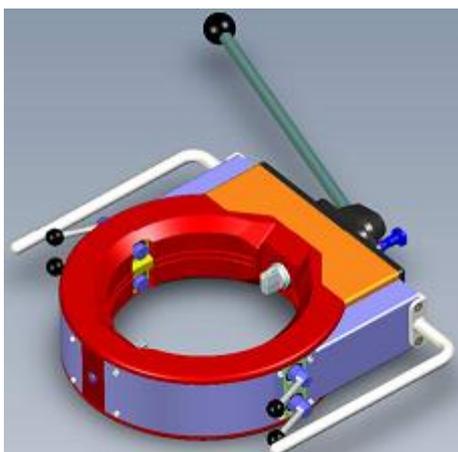


Figure 12 : Partie active de la vanne Buck®, d'après GEA Pharma Systems, [35]

| Types de vannes | VLEP respectée ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|-----------------|---|
| Buck® MC | <0.1 |
| Buck® UMC | 0.1-1 |
| Buck® TC | >1 |

Tableau VIII : Valeurs limites d'exposition professionnelle atteinte selon les différentes vannes Buck®, [35]

La vanne Buck® TC est équipée d'un système d'aspiration, permettant d'éliminer une majorité du produit présent sur les joints après déchargement. Ceci explique la VLEP très faible qui peut être atteinte avec cette technologie.

D'autres équipementiers ont mis des systèmes semblables sur le marché tel que Chargepoint Technology, Glatt, LB BOHLE, Andocksysteme

III.2.1.3. Vanne « Cône »

Comme l'indique son nom, la vanne cône est un système représentant un cône qui s'emboîte dans un cône inversé se trouvant dans l'équipement à vider. Une fois connecté, le cône s'élève emmenant ainsi vers le haut la partie inverse. Ce mouvement libère les ports de l'équipement à vider et ainsi le produit s'écoule [36]. (Figure 13)

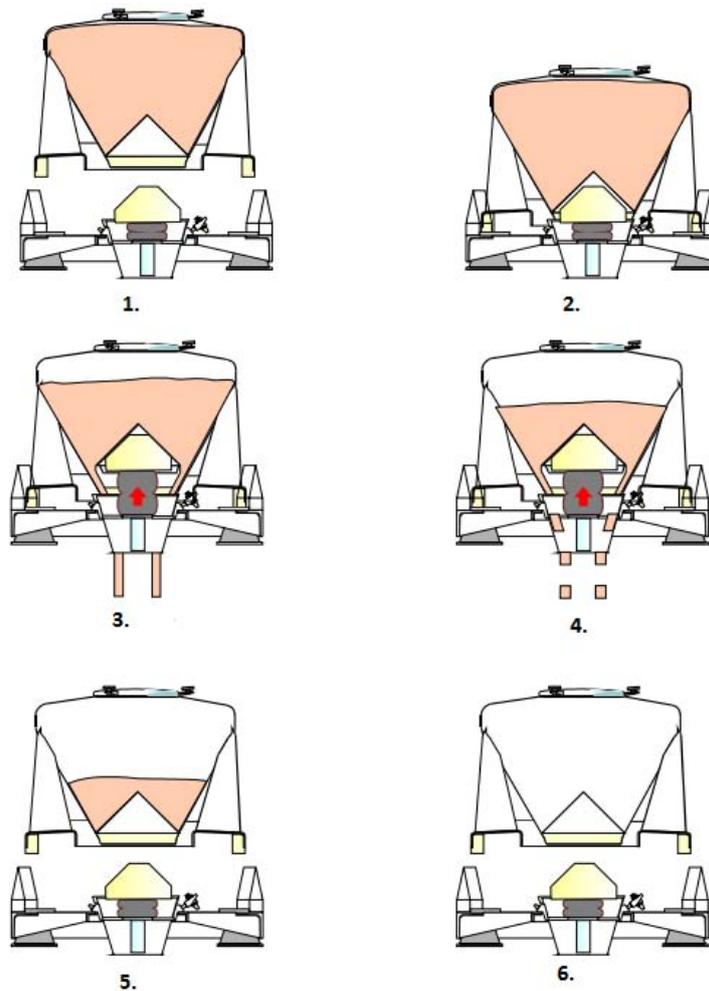


Figure 13 : Schéma de fonctionnement d'une vanne cône lors d'un déchargement de container, adaptée d'après MATCON®, [37]

Cette technologie est majoritairement utilisée pour le déchargement de conteneurs [37]. Elle permet le passage d'une grande quantité de produit. Les VLEP atteintes (100-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) sont cependant inférieures aux vannes présentées précédemment.

III.2.1.4. Vanne « Tip »

La société CO.RA a développé une autre vanne de confinement très efficace. Celle-ci permet d'atteindre des VLEP de l'ordre de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Il s'agit du système TIP. Il permet aussi bien le déchargement et le chargement, en limitant la dispersion de poudre dans les zones de production.

La vanne TIP est un ensemble d'une vanne papillon et d'une ouverture horizontale. L'assemblage des deux systèmes permet les bons résultats de confinement de cette technologie. Ces deux ouvertures sont utilisées l'une après l'autre. Il en est de même pour la fermeture [38] (Figure 14).

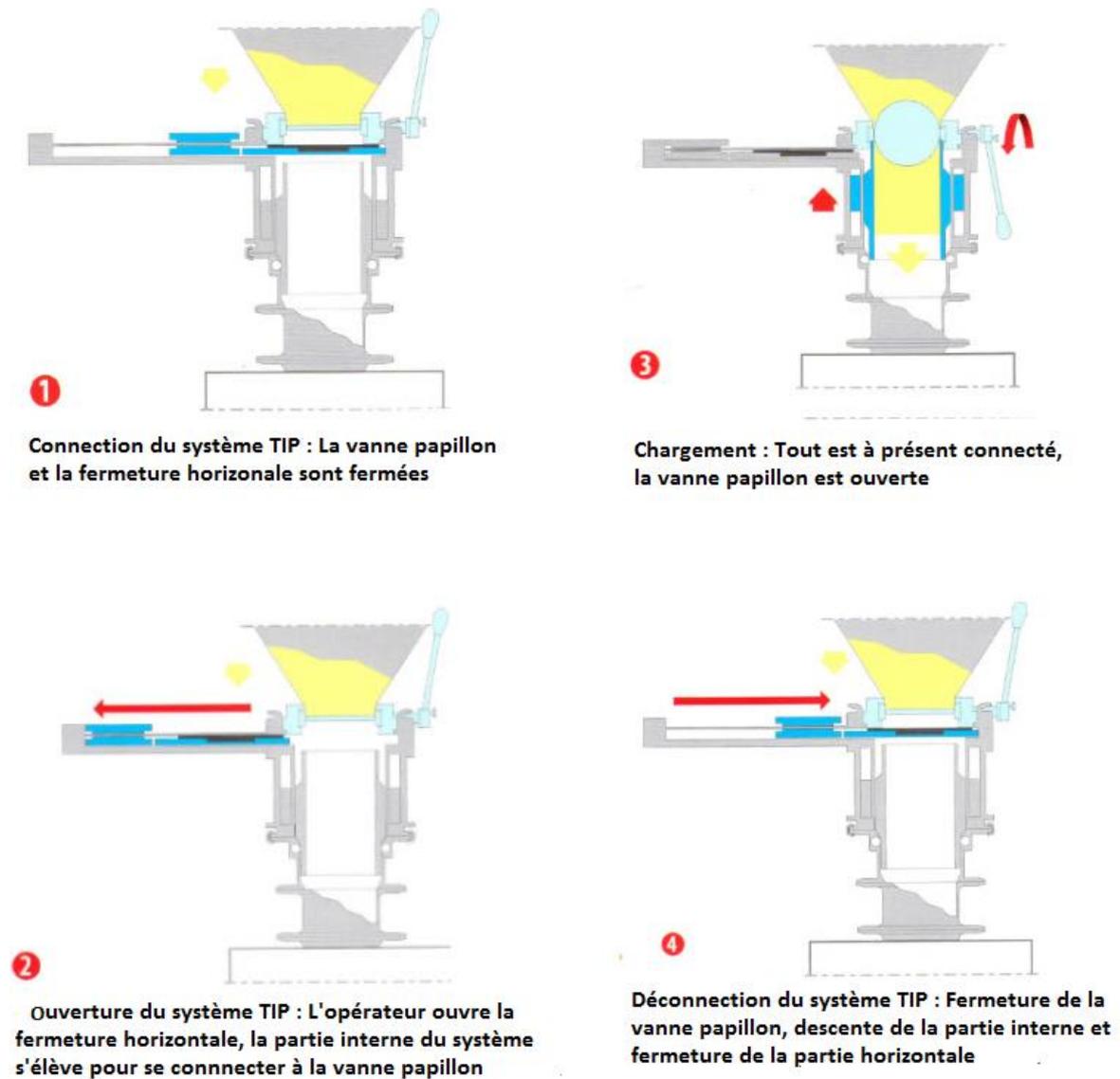


Figure 14 : Fonctionnement du système TIP, adaptée d'après CO.RA, [38]

III.2.2. Systèmes de chargement et de déchargement confiné

Toute fabrication de produit commence par le chargement des matières premières. Il s'agit de la première difficulté à surmonter lors de manipulation de substances hautement actives. Le chargement ordinaire est une étape provoquant une quantité importante de poussière dans l'environnement et pouvant ainsi contaminer celui-ci. Dans le cas de ces produits toxiques, cela ne peut être toléré et il est donc primordial de rechercher des solutions afin d'éviter toute sortie de matières dans la zone. De nombreux fournisseurs ont donc développé des systèmes, tels que des sacs confinés ou des systèmes de chargement.

Le déchargement pose également quelques soucis d'un point de vue confinement. Des techniques ont donc également dû être développées afin de recueillir le produit fabriqué en toute sécurité

III.2.2.1. Les sacs confinés

Ces sacs sont une solution économique, nécessitant peu d'investissements permettant le chargement de substances dans les équipements. Il s'agit de sacs possédant des systèmes de connexions spécifiques permettant de les connecter à un port disposé sur l'équipement et permettant une introduction de la matière de manière close. Ce système est uniquement utilisable pour des chargements gravitaires. Plusieurs types sont actuellement sur le marché.

- Hicoflex[®]

Le sac Hicoflex[®] est fabriqué par la société GEA Pharma Systems. Le sac flexible est relié à l'équipement par deux joints identiques qui seront assemblés. Le transfert est permis en appliquant une force sur les deux extrémités : les joints s'ouvrent et la matière peut s'écouler (figure 15). Il s'agit cependant d'une solution limitant les quantités de matières, les volumes varient de 1 à 50 L [39].

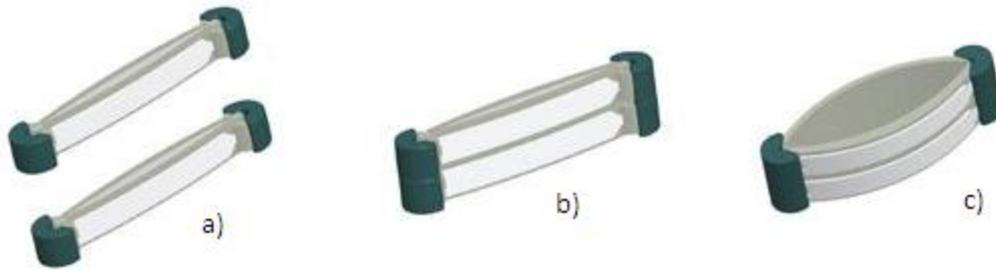


Figure 15 : Système de connexion Hicoflex® (a) système non relié fermé ; b) système relié fermé, c) système relié ouvert), [39]

- EZI-Flow®

Cette technologie a été mise sur le marché en 2003 après de longues années de développement au sein de la société CONTAINED TECHNOLOGIES. La connexion se fait grâce à l'embout actif placé sur l'équipement et l'embout passif du contenant. Ce dernier est soit un sac flexible, soit un bac plastique rigide. L'ouverture horizontale se fait grâce à la poignée du système. Une fois ouvert, la pince empêchant la poudre de s'écouler doit être retirée [40] (Figure 16).



Figure 16 : Schéma de fonctionnement du système EZI-FLOW, d'après CONTAINED TECHNOLOGIES, [40]

- ChargeBag® et ChargeBottle®

Ce sont des contenants comparables aux deux précédents, mis sur le marché par la société ChargePoint Technology. Il existe des sacs flexibles en polyéthylène (ChargeBag®) de 10 à 40 litres ou des sacs rigides en polypropylène (ChargeBottle®) de 0.5 à 23 litres.

Cette gamme est irradiée lors de sa fabrication, autorisant ainsi leurs utilisations pour des procédés stériles. De plus, aucun système spécifique n'est nécessaire pour connecter ces contenants. Ils sont reliés à des vannes papillons standards. Afin d'utiliser du matériel déjà existant, différents diamètres de sacs sont disponibles. La VLEP pouvant être atteinte dépend majoritairement de la performance de la vanne papillon utilisée lors du transfert [41].

- Doverpac SF®

La société ILC DOVER commercialise également des sacs flexibles. Ces derniers peuvent être connectés à des vannes papillons standards. Il n'existe cependant qu'en 10 et 25 Litres. La VLEP atteinte est identique à celle de la vanne choisie [42].

III.2.2.2. Système de déchargement en fûts

- *Liner*

Les *liners* sont des sacs plastiques transparents ouverts à chaque extrémité. Ce tube est généralement utilisé pour le déchargement de matières, notamment en fûts. Dans ce cas il est tout d'abord refermé à l'extrémité basse. Le produit est déchargé dans le sac. Puis il est refermé juste au-dessus du produit. Une troisième fermeture est effectuée au-dessus de la deuxième. Ceci permet de couper le sac entre ces deux dernières fermetures et ainsi respecter des VLEP de 20 à 30 µg/m³ [32] (figure 17).

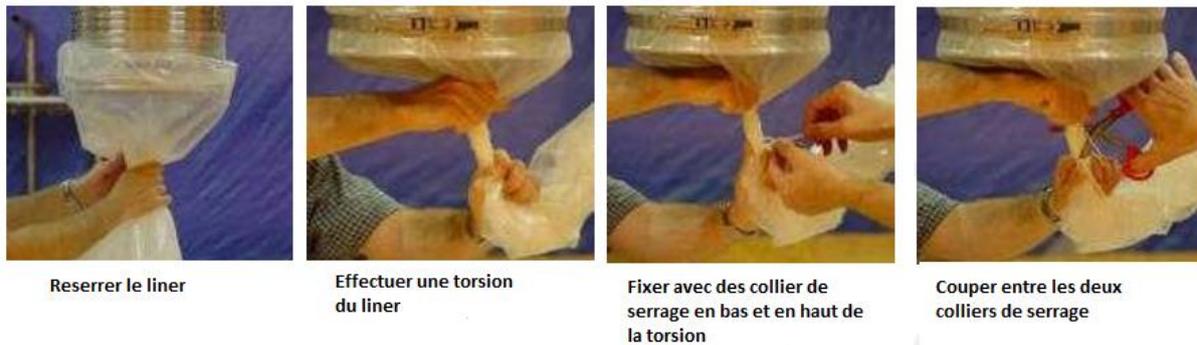


Figure 17 : Fermeture du liner, adaptée d'après FLOURA, [32]

La fermeture peut être réalisée grâce à de simples colliers de serrage en plastique ou par le biais de systèmes spécifiques. Les Crimploc® ont été spécialement conçus pour cela, une VLEP inférieure à $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a été démontré lors de leur utilisation [43]. Pour ce qui est du système Safeseal®, des VLEP inférieure à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ont été validées [44].

Le système de *liner* n'est pas uniquement utilisable pour le déchargement en fûts de produits. Il est également répandu pour la prise d'échantillons en sortie d'équipement. Pour l'échantillonnage celui-ci est utilisé de la manière décrite ci-dessus. Une autre pratique du liner est l'utilisation en tant que simple connexion entre deux équipements afin d'obtenir un système confiné. Il n'est pas rare non plus de s'en servir pour le transfert de matériel d'une zone à l'autre, par exemple en boîte à gants.

III.2.2.3. Système de déchargement en sac

- Unidock [44]

Le système Unidock® est un système permettant le déchargement en sac de façon confinée. Il s'agit en fait d'une sorte de liner pouvant se fixer sur l'ouverture de la sac grâce à un collier clamp, ainsi que sur le système Unidock® fixé sur l'équipement à décharger. Le cercle de fixation de la sac et ensuite fixé sur la partie supérieure du système et ainsi le produit peut s'écouler dans la sac. Une fois le déchargement terminé, la sac est refermée par un système de clips ou de colliers (voir III.2.2.2.). La séparation de la partie supérieure et inférieure est réalisée au niveau du tuyau de type liner. Ce dernier est équipé d'un manchon secondaire permettant de récupérer l'ancienne partie restante du sac et permet ainsi le chargement d'une seconde sac [45].

Le fonctionnement en détail de ce système est expliqué en figure 18.

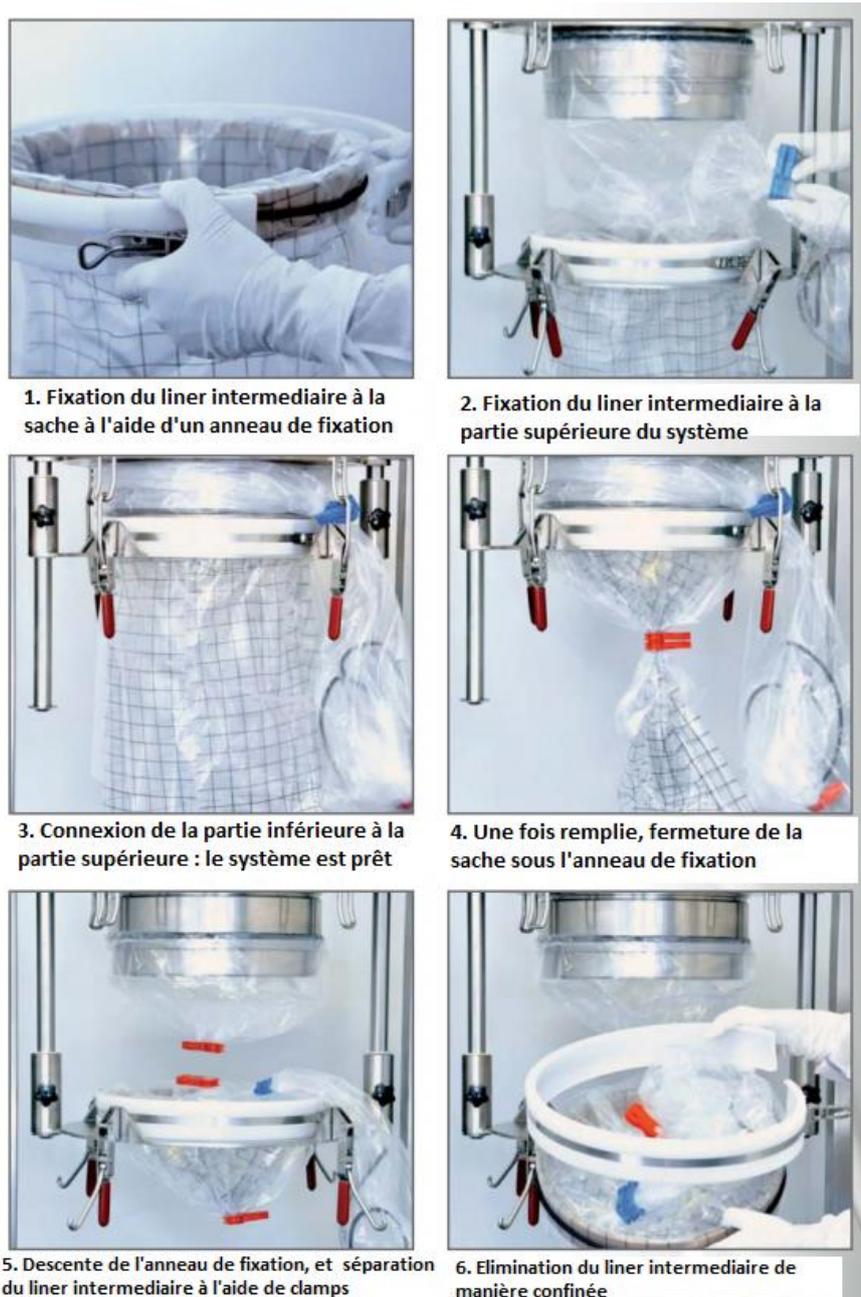


Figure 18 : Fonctionnement du système Unidock®, d'après Dec Group, [45]

- G2PAC® et DOVERPAC®

Le système G2PAC® du groupe ILC DOVER est un système semblable à celui décrit ci-dessus. Par contre cette technologie ne permet pas l'utilisation de sachés standards. Le contenant receveur est intégré au système. Actuellement une seule taille est commercialisée : 700 L. Une VLEP inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ est assurée lors d'un transfert de poudre [43]. (Figure 19)

DOVERPAC® commercialisé par la même société est une technologie utilisée pour le transfert de produits nécessitant un degré de confinement supérieur : une VLEP inférieure à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ est permise. La sache fait partie du système mais différentes tailles sont disponibles (de 20 à 2000 L). En plus du manchon secondaire permettant le déchargement de la prochaine sache, un manchon supplémentaire est installé pour le prélèvement d'échantillon [43]. (Figure 19)

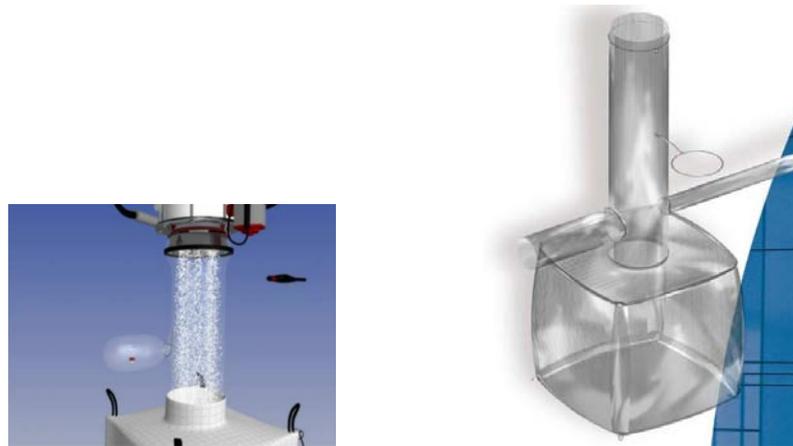


Figure 19 : Système G2PAC® (Gauche) et DOVERPAC® (Droite), d'après ILC DOVER, [43]

III.2.3. Transfert de matières par aspiration

Lorsqu'un transfert gravitaire n'est pas possible entre deux équipements, des systèmes d'aspiration sont utilisés pour le déplacement des substances.

Lors de l'utilisation d'un transfert sous aspiration, le produit est déplacé de manière close dans un tuyau d'un équipement à l'autre. Un flux d'air émis par une pompe à vide est à l'origine du déplacement (Figure 20). Cette méthode élimine toute génération de poussières et contamination des zones. En plus du confinement, d'autres avantages existent avec ce système tel qu'un nettoyage facile et rapide confiné, une consommation économique faible puisque cela ne nécessite pas l'achat de systèmes jetables [46].

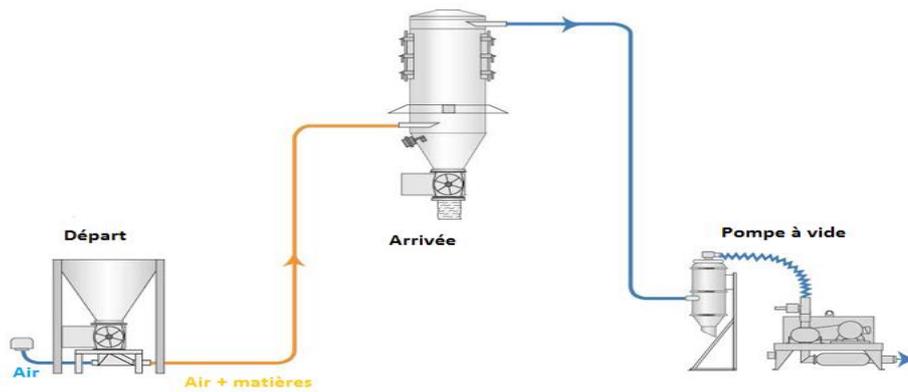


Figure 20 : Schéma de fonctionnement du transfert par aspiration, d'après K-TRON, [46]

De nombreux équipementier ont mis sur le marché ce type de technologie : K-TRON, TECHNIlab, Palamatic, PIAB, VOLKMANN, GERICKE ...

Un grand choix de pompes est donc disponible actuellement. En fonction du besoin, différentes capacités sont nécessaires, notamment au niveau des distances et hauteurs maximales de transferts. Il existe également différents systèmes d'embouts, ceux pouvant se fixer sur les équipements ou des cannes à introduire dans les conteneurs ou sacs.

III.3. Nettoyage confiné

Au niveau des équipements, il existe aujourd'hui différentes technologies permettant le confinement. Les procédés ne posent pas de problèmes : des équipements étanches permettent de respecter le confinement du procédé de fabrication. Cela est le cas de la majorité des équipements actuellement commercialisés. La vraie difficulté est plutôt le nettoyage de ces machines. Le nettoyage doit pouvoir être réalisé de manière à éviter toute contamination de la zone et du personnel. Dans ce cadre, différents systèmes de nettoyage selon le degré de confinement nécessaire ont été implantés sur les équipements.

III.3.1. Mouillage en place

Le système le plus simple est celui du mouillage en place. Il s'agit simplement d'équipements sur lesquels des orifices ont été prévus, permettant l'introduction de buses ou de pistolet. Ceci permet de pulvériser de l'eau dans l'équipement et de fixer la matière hautement active sur les éléments. De cette manière la poussière pouvant s'échapper de la machine lors de l'ouverture est limitée. Une fois ce mouillage réalisé, un nettoyage standard peut être effectué selon les procédures de nettoyages déterminées auparavant.

III.3.2. Lavage en place

Le système de lavage en place est une technologie utilisée pour des degrés de confinement plus élevés que le mouillage en place. Il s'agit d'un lavage effectué par l'équipement lui-même. Un programme et des buses de nettoyage sont installés sur la machine permettant de réaliser dans un premier temps un premier rinçage. Par la suite, le cycle s'arrêtera et il sera alors nécessaire de démonter certaines pièces de la machine. Une fois ce démontage réalisé, le cycle de lavage reprend et effectue le nettoyage de l'équipement. Le démontage de certaines pièces de format est primordial afin de permettre l'accès à toutes les zones de l'équipement. Ce type de technologie ne permet pas d'accéder et de nettoyer de manière suffisante certaines parties de la machine sans retirer quelques pièces.

III.3.3. Nettoyage en place

Contrairement au lavage en place, le nettoyage en place est un système totalement automatisé. Aucun arrêt du cycle et démontage n'est nécessaire. Le programme et les buses de pulvérisation ont été étudiés de manière à nettoyer l'ensemble des pièces de façon optimale. Ce type de technologie est utilisé pour les substances les plus toxiques, de cette manière aucune intervention en contact direct avec le produit n'est nécessaire.

Dans les trois cas, mouillage, lavage ou nettoyage, les premières eaux de nettoyages doivent être récupérées. Elles doivent être traitées par des organismes spécialisés avant tout rejet dans l'environnement pour éviter la pollution et la contamination.

III.4. Zone de manipulation confinée

III.4.1. Boîte à gants ou isolateurs

Dans le but de séparer complètement les zones de manipulations des produits hautement actifs et l'environnement extérieur, des enceintes closes sont souvent présentes dans les industries pharmaceutiques. Il y a deux types principaux de ces isolateurs: les modèles à parois rigides qui utilisent de l'acier inoxydable ou des matériaux plastiques et ceux à parois souples qui utilisent du polychlorure de vinyle (PVC) (Figure 21). Des VLEP sont de l'ordre de $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ lors de la manipulation des substances dans ces systèmes clos.



Figure 21 : Isolateur rigide (gauche) et isolateur souple (droite), d'après WALKER, [47]

Des pressions négatives sont appliquées aux seins des boîtes à gants dans le cas de l'utilisation de celles-ci pour des substances toxiques. De cette manière, le produit est renfermé dans la boîte et le personnel est protégé. Il est également possible d'utiliser ce type d'isolateurs pour des produits stériles. La pression régnant à l'intérieur est positive, ainsi le produit est protégé des éventuels micro-organismes.

Pour la réalisation de manipulations au sein des isolateurs, ces derniers sont équipés de gants-manchettes. Il s'agit souvent d'une zone de fragilité. Il est donc primordial que l'opérateur soit protégé de manière efficace en cas de fuite. Il existe plusieurs systèmes de gants et manchettes, certains sont constitués de plusieurs parties qui permettent de remplacer un gant abimé en cours de production. Néanmoins les systèmes constitués d'une

seule pièce sont en général plus robustes, même s'ils n'offrent pas les mêmes possibilités de remplacement en cours de production.

En ce qui concerne le nettoyage, une méthode efficace de nettoyage doit être développée pour les isolateurs rigides. La version souple est souvent à usage unique et ne demande donc pas de nettoyage [47].

III.4.2. Flux laminaire

La manipulation de produits est également possible sous flux laminaire. Ce dernier est un flux unidirectionnel composé de filets d'air s'écoulant à même vitesse en direction parallèle. Ce courant d'air empêche la sortie des matières de la zone de manipulation puisque les poussières générées suivent le courant d'air et sont évacuées par l'aspiration de cette zone.

La circulation de l'air se fait soit de manière horizontale, soit verticale. Une fois la zone traversée, cet air est aspiré et filtré (voir chapitre V). La taille d'une zone sous flux laminaire est très variable, selon les besoins, il peut s'agir d'une petite hôte jusqu'à des pièces entières. Dans le cas de substances hautement actives, la taille des zones est généralement adaptée de façon à permettre le travail de l'opérateur à partir de l'extérieur de la zone sous flux. Cette technologie assure des VLEP de $100-10\mu\text{g}/\text{m}^3$.

IV. LES EQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE

En supplément des protections collectives installées (voir III.), il est indispensable de protéger le personnel à l'aide d'équipement de protection individuelle (EPI) en cas de ruptures des précautions collectives prises. Le choix du matériel est de la responsabilité de la société : l'ergonomie au poste de travail, la gêne occasionnée, le risque encouru sont pris en considération pour déterminer les équipements adaptés à la situation. De plus le degré de confinement choisi à travers la protection collective est pris en considération et des mesures d'hygiène industrielle sont réalisées. En fonction des résultats, des protections moins spécifiques peuvent être choisies afin de maintenir un certain niveau de confort du personnel.

IV.1. Définition et réglementations en vigueur pour les équipements de protection individuelle en général

IV.1.1. Définition des équipements de protection individuelle

Selon la définition de la directive 89/686/CEE et du code du Travail , un équipement de protection individuelle (EPI) est « tout dispositif ou moyen destiné à être porté ou tenu par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques de menacer sa santé ainsi que sa sécurité au travail, ainsi que tout complément ou accessoire destiné à cet objectif » [48].

IV.1.2. Réglementations en vigueur pour les équipements de protection individuelle

La directive européenne 89/689/CEE, ainsi que les articles L.235-5 à L.235-7 réglemente les EPI [49]. Ils fixent la mise sur le marché, les conditions de libre circulation intracommunautaire et les exigences de sécurité des EPI. Etant réglementé par une directive européenne, chaque équipement respectant celle-ci, est marqué « CE » lorsqu'il est mis sur le marché européen (Figure 22).



Figure 22 : Marquage « CE » des produits, [50]

En fonction de la catégorie d'EPI mise sur le marché, les fabricants sont contrôlés afin de vérifier la conformité de l'établissement et du produit par rapport à la directive.

Trois catégories ont été définies en fonction des risques qu'ils permettent d'éviter [50]:

- Catégorie 1 : EPI simple protégeant des risques minimales. Ils sont auto-certifiés par le responsable de la mise sur le marché.
- Catégorie 2 : EPI complexe protégeant des risques non mortels. Pour ce type d'équipement, le responsable de la mise sur le marché demande une attestation d'examen, « CE » auprès d'un organisme agréé. Cet organisme doit figurer sur la notice jointe au produit.
- Catégorie 3 : EPI complexe protégeant des risques mortels ou effets graves et irréversibles sur la santé. Une attestation d'examen, « CE » d'un organisme agréé est nécessaire pour la commercialisation de ce type d'équipements. De plus une inspection annuelle de la production de ce type de produit est obligatoire afin de vérifier la conformité aux exigences décrites dans la réglementation. L'organisme en charge de la surveillance doit figurer sur la notice du produit.

Concernant la notice, l'article R. 235-155 du code de travail impose au producteur de notifier le domaine d'application, les limites et les conditions optimales d'utilisation du produit. De plus, des instructions de nettoyage et les performances lors d'essais techniques doivent y figurer. Une autre information obligatoire sur la notice est la péremption du matériel.

Lorsque des EPI sont nécessaires, la loi impose que le personnel soit formé à la manipulation de ces protections ainsi qu'à leurs rôles. Différentes normes ont été mises en place pour chacun des types de protection.

Par rapport au sujet qui nous intéresse, c'est-à-dire la manipulation de substances hautement actives, le risque chimique est le plus probable. Les équipements protégeant contre ce risque sont marqués par un symbole spécifique (Figure 23).



Figure 23 : Symbole du risque chimique retrouvé sur l'équipement de protection individuelle, d'après INRS, [54]

IV.2. Protection oculaire

Une des zones les plus sensibles de notre corps est sans doute l'œil. Il est donc important de le protéger lors du travail en cas de risques d'éclaboussures de produits liquides, ou de particules.

IV.2.1. Réglementation et classification des protections oculaires

Selon le besoin de sécurité du personnel, le choix de la protection est différent. Il existe trois types de risques majeurs pour les yeux : les risques chimiques, les risques de rayonnements et les risques mécaniques. Une norme spécifique a été créée concernant la protection oculaire : EN166.

IV.2.1.1. Marquage de la monture

La norme impose un marquage de la monture indiquant le fabricant, la norme respectée, la résistance mécanique et le domaine d'application du produit [51].

Les symboles suivant de résistance mécanique peuvent être retrouvés :

- S : Solidité renforcée (protections maximum pour les lunettes à branches)
- F : Impact à faible énergie
- B : Impact à moyenne énergie (protection maximum pour les lunettes masques)

- A : Impact à haute énergie (protection maximum pour les protecteurs faciaux)

Lorsque la protection est destinée à être utilisée à des températures élevées, l'essai est réalisé à une température de 55 ± 5 °C. Dans ce cas le symbole T est ajouté aux symboles décrit ci-dessus.

Le domaine d'utilisation est spécifié par les codes suivants :

- Pas de symbole : usage général
- 3 : liquides
- 4 : grosses particules de poussières supérieures à 5 microns
- 5 : gaz et fines particules de poussières

IV.2.1.2. Marquage des verres

Un marquage du verre est également obligatoire. Celui-ci doit indiquer le fabricant, le domaine d'utilisation, la résistance mécanique, la classe optique et le numéro d'échelon dans le cas d'oculaire filtrants.

Trois classes optiques existent :

- Classe 1 : pour les travaux continus
- Classe 2 : pour les travaux intermittents
- Classe 3 : pour les travaux occasionnels

IV.2.2. Différents types de protections oculaires

Différents types de protections oculaires sont actuellement sur le marché (Figure 24). En fonction des produits manipulés et des protections complémentaires utilisées (notamment les systèmes de ventilation assistée), un type de protection sera préféré par rapport à un autre.

| Lunettes à branches et à coques latérales | Lunettes masques | Écrans faciaux |
|---|---|---|
|  |  |  |
|  |  |  |

Figure 24 : Différents types de protections oculaires, d'après l'INRS, [52]

IV.2.2.1. Lunettes à branches

Les lunettes à branches sont des lunettes possédant une monture de sécurité en métal ou plastique. Ils protègent des éclaboussures et des éclats frontaux (Figure 24). Dans certains cas ils sont équipés de protections latérales pouvant ainsi arrêter les matières projetés sur le côté. Pour le personnel nécessitant des lunettes de vue, il existe soit des lunettes à branches pouvant se porter par-dessus les lunettes de vue, soit des lunettes de sécurité confectionnées sur mesure, incluant la correction nécessaire.

IV.2.2.2. Lunettes masques

Il s'agit d'une monture souple contenant les oculaires, isolant totalement les yeux de l'environnement (Figure 24). Ces lunettes sont généralement préférées contre les risques chimiques. Les lunettes de vue peuvent être portées en-dessous de certains modèles.

IV.2.2.3. Ecrans Faciaux

Contrairement aux lunettes de protections (à branches ou masques), les écrans faciaux protègent également le visage et une partie du cou. Cependant ils n'isolent pas les yeux de l'environnement externe.

IV.2.3. Choix des protections oculaires

Le choix des protections oculaires se fait à partir d'une analyse de risques, selon les équipements utilisés, les produits manipulés et les risques liés aux procédés de fabrication (Figure 25). Le choix ne sera pas le même pour un procédé ouvert que pour un procédé confiné. Dans le cas de substances hautement actives, souvent le produit est déplacé de manière totalement confiné. Il n'y a alors pas de risque de projections liquides ou solides du produit. De simples lunettes à branches sont alors suffisantes. Mais dans le cas de ventilation assistées, ce type de lunettes n'est pas utilisable ou alors en supplément sous la cagoule ventilée (Voir IV.3.2. et IV.4.3)

| Risques à prévenir | | Types de protecteurs de l'œil et du visage | | |
|--|--------------------------|--|------------------|----------------|
| | | Lunettes à branches avec protections latérales | Lunettes masques | Écrans faciaux |
| Chocs de particules lancées à grande vitesse | Impact à basse énergie | X | X | X |
| | Impact à moyenne énergie | | X | X |
| | Impact à haute énergie | | | X |
| Gouttelettes de liquides | | | X | |
| Projection de liquides | | | | X |
| Grosses poussières > 5µm | | | X | |
| Gaz et fines poussières < 5µm | | | X | |

Figure 25 : Choix de protections oculaires selon les risques, adaptée d'après INRS, [52]

IV.3. Protection des voies respiratoires

La protection des voies respiratoires est très importante, puisque l'inhalation de nombreuses substances est à l'origine de graves effets sur la santé du personnel. Les normes concernées par cette protection sont : EN140, 143, 149.

Il existe deux types de protections respiratoires, les protections filtrantes et les protections isolantes. Ces dernières sont utilisées lorsque la concentration d'oxygène est trop basse pour respirer, ou en présence de gaz toxique. Seules les protections filtrantes utilisées en production de formes sèches seront présentées.

On différencie dans la catégorie de protections respiratoires filtrantes, les masques faciaux filtrants et les masques à ventilation [53].

IV.3.1. Masques faciaux filtrants

Les masques filtrants contre les particules décrits dans la norme EN 149 sont divisés en trois catégories :

- FFP1 : masque anti-poussières
- FFP2 : masque arrêtant les substances chimiques en poudre
- FFP3 : masque protégeant de très fines particules

Ces masques peuvent être équipés d'un système de soupape, facilitant l'expiration du travailleur. Ceci est surtout nécessaire pour les masques de type FFP3. Ces derniers sont très épais et constitués de plusieurs couches, l'expiration devient alors difficile.

Comme pour tous les autres EPI, la présence des mentions légales tels que fabricant, organisme contrôleur, classe d'efficacité, marquage CE et norme respectée est obligatoire (Figure 26).

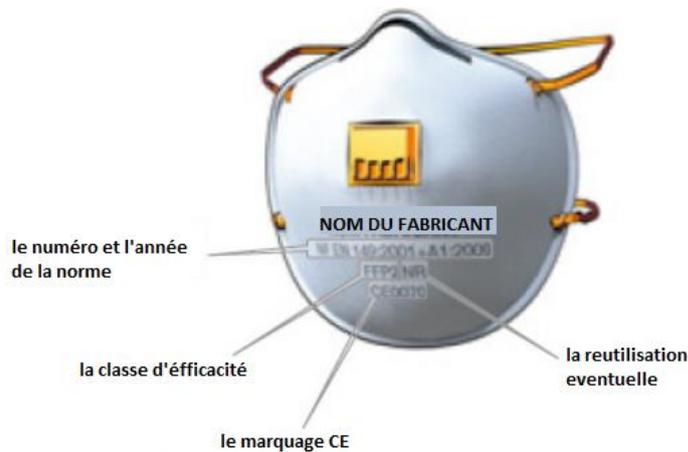


Figure 26 : Masque facial filtrant, d'après Camif Collectivités, [48]

IV.3.2. Appareils à ventilation

La norme EN 143 règlemente les protections filtrantes à ventilation. Là encore, différents niveaux d'efficacité sont disponibles :

- P1 : faible efficacité : pénétration inférieure à 20 %
- P2 : efficacité moyenne : pénétration inférieure à 6 %
- P3 : haute efficacité : pénétration inférieure à 0.005 %

Deux types sont sur le marché, soit à ventilation libre, soit à ventilation assistée. L'appareil à ventilation libre ne possède pas de pompe, l'air passe à travers les filtres uniquement grâce à la respiration de l'utilisateur (Figure 27). Alors que l'appareil à ventilation assistée, possède une pompe qui est à l'origine du passage de l'air à travers les filtres (Figure 28) [53].



Figure 27 : Différents appareils à ventilation libre, d'après INRS, [53]



Figure 28 : Différents appareils à ventilation assistée, d'après INRS, [53]

Différents filtres peuvent être utilisés avec ces appareils. La catégorisation de Naumann (voir I.) recommande d'utiliser des filtres HEPA (« *High Efficiency Particulate Air* ») pour les substances hautement actives. Il s'agit de la protection correspondant à la classe P3, c'est-à-dire une capacité de filtration d'au moins 99.7 % des particules de diamètre supérieure ou égal à $0,3 \mu\text{m}^2$. Au sein de ce groupe de filtres, différentes efficacités sont disponibles (voir chapitre V.2.2.2.).

IV.4. Protection du corps :

IV.4.1. Réglementation en vigueur

Le corps doit également être protégé contre les substances chimiques manipulées. Cette fois-ci ce sont les normes EN 465, 369 et 468 qui sont concernées. Une classification des vêtements protégeant contre les risques chimiques permet de connaître l'application possible de chacun d'entre eux [54]:

- Type 1 : étanche aux gaz
- Type 2 : étanche aux gaz, liaisons non étanches
- Type 3 : étanche aux liquides
- Type 4 : étanche aux aérosols
- Type 5 : étanche aux particules
- Type 6 : étanchéité limitée aux éclaboussures et aux particules

IV.4.2. Matériaux utilisés

Le type n'est pas suffisant pour choisir l'équipement, son niveau de performance doit également être considéré. Celui-ci dépend majoritairement de la matière de composition des vêtements. La plupart sont composés de : polypropylène, polyéthylènes, néoprène, nitrile, polychlorure de vinyle.... Des compositions de matières ont été créées et déposées tels que [54]:

- Le Nomex® : une fibre aramide. Il est résistant à un grand nombre de produits chimiques et à de hautes températures. Il s'agit majoritairement d'une protection contre les brûlures.
- Le Responder® : très résistant à la pénétration de matières chimiques. Il s'agit d'une matière multipelliculée. Ce produit a été testé avec 250 produits chimiques toxiques sur une durée de 8h et a prouvé son efficacité.
- Le Teflon® : un mélange de polymères fluocarbonés. Il est très résistant d'un point de vue chimique et thermique mais non d'un point de vue physique.
- Le Tyvek® : matière non tissée très résistant chimiquement.

IV.4.3. Composants de la protection du corps

Généralement la protection du corps est composée d'une combinaison avec capuche ou non recouvrant l'ensemble du corps (Figure 29). Dans certains cas cette combinaison est utilisée avec d'autres protections tels que des manchettes, des sur-chaussures ou sur-bottes afin qu'aucun produit ne puisse entrer en contact avec la peau, ni-même dans les zones d'ouverture de la combinaison (manche, bas du pantalon).



Figure 29 : Exemples de protection du corps : combinaison (gauche), sur-bottes (milieu) et manchette (droite), d'après Tyvek®

Dans le cas d'utilisation de systèmes de ventilation assistée (voir IV.3.2.) des cagoules sont disponibles et peuvent être reliées directement aux systèmes de ventilation (Figure 30). De cette manière aucune partie du corps n'est en contact avec le produit.



Figure 30 : Exemple de protections du corps : cagoule pouvant être reliée à la ventilation assistée.

IV.5. Protection des mains

La norme NF EN 420 définit les exigences générales des gants. Pour ce qui est des risques chimiques et des micro-organismes, la norme NF EDN 374 est concernée. Trois critères importants sont abordés dans ce texte, les exigences de performance, la résistance à la pénétration, et la résistance à la perméation [55].

La pénétration, la diffusion non moléculaire à travers les imperfections, la porosité du gant est classée en 3 catégories (figure 31).

| Niveau de performance | Niveau de qualité acceptable (NQA) | Niveaux de contrôle normalisé (ISO 2859) |
|-----------------------|------------------------------------|--|
| Niveau 3 | <0,65 | G1 |
| Niveau 2 | <1,5 | G1 |
| Niveau 1 | <4,0 | S4 |

Figure 31 : Niveau de performance de pénétration de gants, d'après Camif Collectivités, [48]

La perméation qui est la diffusion moléculaire à travers le gant est classée en 6 catégories (Figure 32)

| Indice de protection | Temps de passage mesuré (mn) |
|----------------------|------------------------------|
| Niveau 1 | > 10 |
| Niveau 2 | > 30 |
| Niveau 3 | > 60 |
| Niveau 4 | > 120 |
| Niveau 5 | > 240 |
| Niveau 6 | > 480 |

Figure 32 : Niveau de performance de perméation de gants, d'après Camif Collectivités, [48]

Il est également important de prendre en considération la matière de composition des gants en fonction des produits manipulés. En effet, en fonction de la substance une matière de composition peut être plus résistante qu'une autre. Des tables de résistances chimiques sont publiées indiquant les performances des différents gants en rapport avec les substances (voir annexe 7) [55]. Un pictogramme accompagné de trois lettres est représenté sur l'emballage et donne une première indication par rapport à la résistance du gant lors de la manipulation des produits les plus courants (Figure 33) [56]. Un temps de passage supérieur à 30 min doit être validé pour la substance indiquée.

| IDENTIFICATION | SUBSTANCE CHIMIQUE |
|----------------|----------------------|
| A | Méthanol |
| B | Acétone |
| C | Acétonitrile |
| D | Méthane dichlorique |
| E | Sulfure de carbone |
| F | Toluène |
| G | Diéthylamine |
| H | Tétrahydrofurane |
| I | Acétate d'éthyle |
| J | n-Heptane |
| K | Soude caustique 40% |
| L | Acide sulfurique 96% |



Figure 33 : Pictogramme « résistant aux produits chimiques » et codification, adaptée d'après Ansell, [57]

Dans les cas de substances hautement actives, l'utilisation de gants jetables est recommandée. Ceux-ci sont à changer en cas de contact avec le produit.

V. Locaux et ventilation

V.1. Réglementation en vigueur définissant la conception des locaux

En dehors des recommandations données par les classifications des substances (Annexe 1 et 2), les BPF et les guides complémentaires réglementent la conception des locaux ainsi que la ventilation des zones de fabrication de substances hautement actives sèches et non stériles. La réglementation de ventilation de locaux de travail ou industriels doit être respectée.

V.1.1. Le code du Travail

Le code du travail s'applique aux industries pharmaceutiques. La section II du code du travail est dédiée plus particulièrement aux « ambiances des lieux de travaux ». Dans ce cadre, les zones de fabrication de produits pharmaceutiques sont considérées comme des locaux à pollution spécifique (puisque la pollution n'est pas uniquement due à la présence humaine). Les articles R4222-10 à R4222-17 réglementent ce type spécifique de locaux. La concentration en poussières totales dans l'atmosphère ne doit pas dépasser 10 mg/m^3 sur une période de 8h. Les poussières alvéolaires doivent être inférieures à 5 mg/m^3 sur 8h. En fonction des besoins, le débit d'air est adapté néanmoins sans être inférieur aux débits indiqués dans l'article R4222-6 qui est de $45 \text{ m}^3/\text{h}$ pour les ateliers à travail physique léger et de $60 \text{ m}^3/\text{h}$ pour les autres ateliers. Les émissions doivent être supprimées aux plus près de leurs sources. Le code du travail demande le respect des VLEP (voir I.2.). Ceci est aussi valable en cas de recyclage de l'air. L'air recyclé doit être filtré de manière adéquate et de façon à être suffisamment propre [58].

V.1.2. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les locaux d'unité de production sont soumis à des réglementations. Le chapitre 3 des BPF est dédié aux locaux et matériels utilisés en industrie pharmaceutique [2]. Ce texte recommande des bâtiments permettant d'éviter toute contamination de l'environnement et d'autres zones de fabrications. La ventilation joue un rôle important : elle doit être maîtrisée comme l'éclairage, la température et l'humidité. Afin d'éviter tout risque, les BPF mentionnent le droit d'entrée dans les zones de production, seule les personnes autorisées doivent pouvoir accéder aux zones. Il est également conseillé de posséder des zones spécifiques et dédiés pour les substances hautement actives. Mais dans le cas de fabrication en campagne, il est néanmoins autorisé d'utiliser des locaux de fabrication communs aux produits standards. Cependant, il est nécessaire de valider les systèmes pour s'assurer que toutes contaminations soient exclues.

V.1.3. Guide de l'éclairage, température et ventilation des locaux de fabrication de produit non stérile

Un guide supplémentaire complétant les BPF a été rédigé par l'OMS afin d'éclaircir les exigences des locaux de production des formes non stériles [59]. Une explication pour chaque rôle majeur du système d'air, de température et de ventilation est donnée, c'est-à-dire pour la protection de produit, la protection du personnel et la protection de l'environnement.

V.1.3.1. Ventilation et pression des locaux

Selon les propriétés du produit fabriqué et le système de ventilation utilisé, 6 à 20 renouvellements d'air sont recommandés. Ces débits sont généralement bien supérieurs aux exigences du code du travail puisque les surfaces des pièces sont généralement très importantes. Trois types de classes sont répertoriés selon les activités ayant lieu dans les locaux (Tableau IX).

| Classes | Zones | Exemples |
|----------|-----------|--|
| Classe 1 | Commune | Maintenance, magasin, pas de risque de contamination pour le produit |
| Classe 2 | Protégée | Conditionnement secondaire, magasin de matières premières, précaution prise pour éviter toute contamination du produit |
| Classe 3 | Contrôlée | Zones de production, laverie, zones devant être contrôlées pour éviter toutes contaminations. |

Tableau IX : Différentes classes dans des locaux de production non stériles, adapté d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, [59]

Chacune de ces classes nécessite l'utilisation de filtres adéquats (Tableau X).

| Classes | Filtres recommandés |
|----------|---|
| Classe 1 | Filtre primaire (Filtre G4 EN 779) |
| Classe 2 | Filtre primaire + Filtre secondaire (Filtre G4 + F8 ou F9 EN 779) |
| Classe 3 | Filtre primaire + Filtre secondaire + Filtre tertiaire en cas de recirculation de l'air (G4+ F8 EN 779 + H13 EN 1822) Si pas de recirculation de l'air Filtre primaire + Filtre secondaire (G4 + F8 ou F9) |

Tableau X : Recommandation de filtres selon les classes de locaux de production non stériles, adapté d'après L'organisation Mondiale de la Santé, [59]

Des données supplémentaires doivent être prises en considération pour le choix des filtres tels que l'empoussièremement du produit, la toxicité du produit, ...

L'entrée d'air dans les locaux peut se faire de manière turbulente ou unidirectionnelle. Dans le cas d'un flux turbulent, l'air pollué est dilué dans l'air entrant. Alors que lors d'un flux unidirectionnel, l'air pollué est poussé vers les bouches d'extraction (Figure 34) [60].

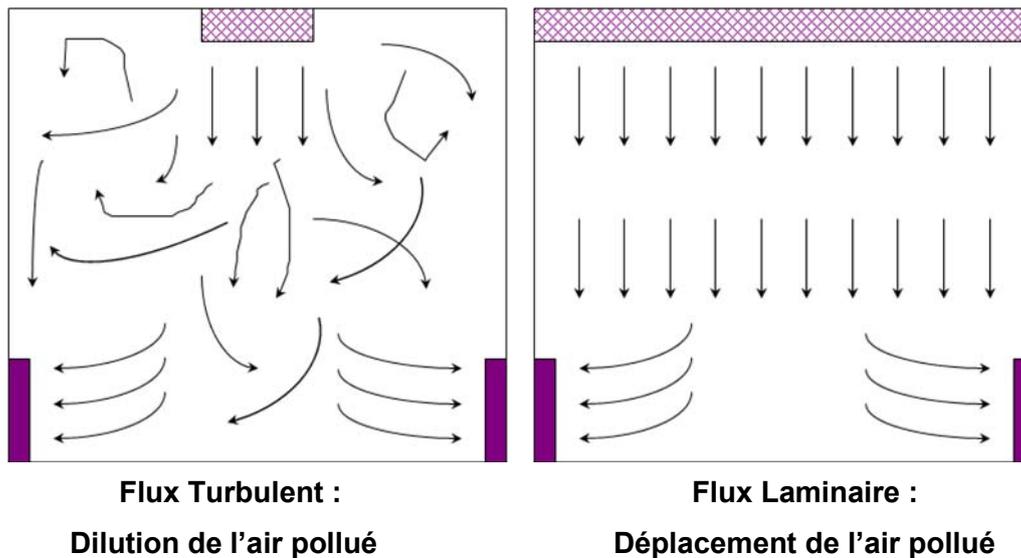


Figure 34 : Différents types de flux d'air, adaptée d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, [60]

Des indications par rapport aux pressions des zones de fabrication sont documentées dans ce guide. En situation normale les zones de fabrication sont sur-pressurisées par rapport aux locaux environnants évitant ainsi l'infiltration de contaminants potentiels. Lorsque les produits manipulés sont des substances hautement actives des cascades de pressions inversées doivent être présentes dans les zones et locaux. La zone de fabrication elle-même doit être en dépression par rapport aux différentes zones environnantes. Cela permet d'éviter toute sortie du produit toxique en dehors de cette zone en pression négative. Cependant, il est important de ne pas dépasser une certaine valeur pour le gradient de pression, pour éviter la formation d'un flux turbulent.

Généralement des sas sont conçus permettant de réduire les échanges d'air entre les différentes zones et permet également l'habillage du personnel. Différents types sont utilisables :

- soit on applique la cascade de pression : la pression du sas est donc située entre la zone de fabrication et la zone extérieure
- soit on applique une pression supérieure à toutes les autres zones dans le sas. De cette manière aucune pollution ne peut être échangée entre la zone extérieure et la fabrication
- Soit on applique une pression inférieure au sas. Ainsi l'air des différentes zones entre dans le sas mais ne peut pas être échangé entre les différentes pièces

Les portes s'ouvrent toujours du côté des pressions les plus hautes. La fermeture et l'étanchéité sont donc supplémentées par la pression agissant sur les portes.

Concernant la ventilation et le gradient de pression, différentes stratégies sont utilisées. La plus ancienne consiste à appliquer un gradient de pression faible et un débit d'air élevé. Ceci est adapté aux produits très poussiéreux. Ce n'est pas la méthode préférée puisqu'il est souvent difficile de trouver le bon gradient de pression et de débit tout en maintenant les deux paramètres constants.

L'utilisation d'un gradient de pression élevé et d'un débit d'air faible est recommandée lors de manipulations des substances peu poussiéreuses. En général des différences de 15 Pa sont appliquées (5-20 Pa). Le risque de turbulence augmente avec la différence de pression. Dans les deux cas, les valeurs doivent être contrôlées à l'aide des systèmes de surveillance et d'alarmes.

Les poussières doivent être éliminées à la source à l'aide d'extractions d'appoint. La vitesse d'extraction doit être suffisamment grande pour éviter tout dépôt de poussière dans les réseaux. Ces derniers nécessitent un contrôle régulier. La vitesse est adaptée à la densité du produit volatil, plus il est dense plus une vitesse élevée sera nécessaire. Cependant ces systèmes ne sont pas acceptables lorsqu'il s'agit de substances toxiques. En effet, des précautions de manipulation dans des zones spécifiques (isolateurs) sont à prévoir (voir III.4.1.) Les systèmes d'extraction sont équipés de filtres à haute efficacité selon les besoins. Dans le cas de substances hautement actives, le changement de filtre doit être réalisé de manière confinée.

La recirculation de l'air extrait est autorisée s'il n'y a pas de risque de contamination. Une filtration adéquate doit avoir lieu, c'est-à-dire l'utilisation d'un filtre H13 (EN 1822) au minimum. Cela n'est pas le cas lorsqu'il s'agit de locaux dédiés à un seul produit, des filtres de capacités inférieures sont alors suffisants. Il en est de même pour les locaux tels que le conditionnement secondaire.

Souvent dans le cadre de produits toxiques, la recirculation de l'air est évitée, l'air entrant est constitué à 100% d'air frais. La filtration de l'air entrant dépend des exigences liées aux matières.

V.1.3.2. Température et Humidité

La température et l'humidité des zones doivent être contrôlées et enregistrées. Elles doivent être adaptées aux besoins et aux exigences des matières utilisées. Des limites hautes et basses sont déterminées et des systèmes d'alarmes avertissant des dérives éventuelles sont installés. En cas de besoin, des déshumidificateurs ou des humidificateurs peuvent être nécessaires pour atteindre la cible. Ces derniers peuvent être chimiques ou à réfrigération. Cependant l'utilisation de ces technologies ne doit pas être source de contamination.

V.2. Système de traitement de l'air

Pour respecter les différentes réglementations ci-dessus, les sociétés pharmaceutiques ont la nécessité d'installer des centrales de traitement d'air (CTA) associées à des filtres adéquats.

V.2.1. Fonctionnement d'une centrale de traitement de l'air

Une CTA est un équipement régulant la qualité de l'air ainsi que la température et l'humidité dans certains cas. Deux types de centrales existent, la CTA simple flux et la CTA double-flux. La CTA simple flux extrait l'air de l'atmosphère puis la filtre et la diffuse dans la pièce. Lorsque cette centrale est à double flux, l'extraction d'air se fait également dans les pièces et celui-ci est filtré avant rejet dans l'atmosphère.

Les équipements les plus développés possèdent des batteries régulant la température de l'air. Plusieurs possibilités sont envisageables : des batteries d'eau chaude ou d'eau glacée, des batteries électriques, ou encore c'est l'air extrait qui régule la température de l'air entrant (figure 35).

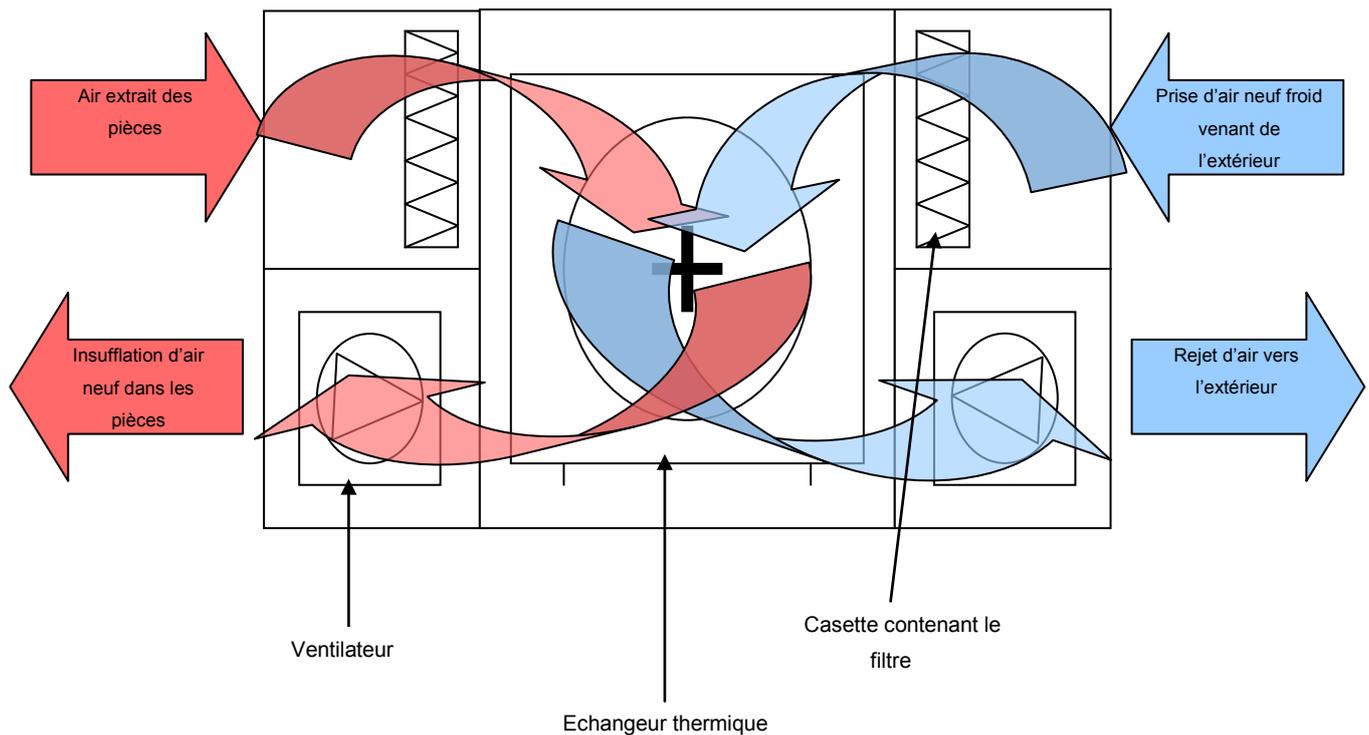


Figure 35 : Schéma de fonctionnement d'une centrale de traitement d'air à double flux et échangeur thermique

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il n'est pas rare de devoir réguler l'humidité de l'air. Dans ce cas un déshumidificateur doit être présent dans la CTA. Une batterie d'eau froide refroidit l'air et condense donc l'humidité contenue dans l'air, puis une batterie électrique permet de réchauffer cet air desséché à la température désirée. Dans les rares cas où une humidification est nécessaire, des buses de pulvérisation sont introduites dans les caissons.

L'utilisation d'air neuf extrait dans l'atmosphère a un prix énergétique très élevé. Les débits sont importants et tout cet air doit être déshumidifié et chauffé avant introduction dans les zones. Afin de réduire les coûts, des CTA de retraitement de l'air sont installées. Le fonctionnement est identique à une centrale d'air uni-flux, sauf que l'air est extrait des pièces et non de l'atmosphère. Il est filtré et rediffusé dans la pièce. Ceci est envisageable selon les différentes réglementations ci-dessus si la filtration de l'air repris est suffisante. Par contre dans le cas des substances hautement actives, le recyclage de l'air n'est pas recommandé (voir Annexe 1).

V.2.2. Les filtres

Les filtres utilisés dans les CTA purifient aussi bien l'air entrant que l'air extrait des locaux avant de le rejeter dans l'environnement. En fonction des produits manipulés, l'efficacité des filtres varie. Des normes ont été établies permettant la classification des filtres.

V.2.2.1. Fonctionnement de la filtration

Les filtres les plus répandus dans les CTA sont des filtres poreux à fibres. Plusieurs phénomènes sont à l'origine de la retenue des particules [61].

Un premier critère important est la taille des pores. En fonction de celle-ci, certaines particules sont retenues ou non. Il s'agit du phénomène de tamisage (Figure 36 a). En fonction du poids des particules, le filtre peut également retenir celles-ci. En effet, si la particule est lourde, sa force d'inertie sera élevée. Le flux d'air possède la capacité de déviation des fibres. Mais les particules ayant une force d'inertie trop élevée ne pourront pas, lors d'un impact, suivre le flux d'air et éviter les fibres (Figure 36 b).

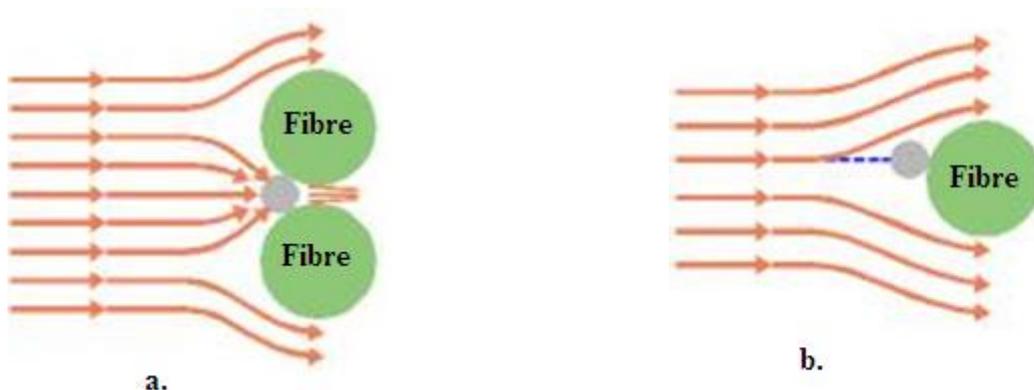


Figure 36 : Fonctionnement de la filtration : tamisage (a.) et force d'inertie (b.), adaptée d'après Energie+, [61]

Deux autres phénomènes assurent la filtration : l'interception et la diffusion. L'interception consiste à retenir des particules circulant dans le flux d'air sur les particules. Lorsque les particules sont fines et légères, elles sont déviées avec le flux d'air et ne sont donc pas retenues dans un premier temps. Par contre, si le centre de cette particule embarquée dans le flux se rapproche des fibres et que la distance de la fibre est inférieure à son rayon, la particule adhère à la fibre en question (Figure 37 a.). L'interception est d'autant plus importante avec des fibres fines et proches. Cependant la vitesse du flux d'air n'a que peu d'influence sur ce phénomène.

La diffusion concerne les particules inférieures à $1\mu\text{m}$ puisqu'elles sont influencées par le mouvement brownien, c'est à dire qu'elles sont en vibration dans l'air. Ceci permet d'entrer en contact plus facilement avec les fibres et augmente donc la probabilité d'être retenues (Figure 37 b.). Ce phénomène augmente lorsque la vitesse, le diamètre de la particule et le diamètre de la fibre diminuent.



Figure 37 : Fonctionnement de la filtration : l'interception (a.) et la diffusion (b.), adaptée d'après Energie+, [61]

De plus, un dernier point peut intervenir : l'électrostaticité. Des forces électrostatiques peuvent conduire les particules à s'agglomérer, et ainsi augmenter la filtration.

V.2.2.2. Classification des Filtres

Les filtres sont classés selon leur efficacité. Chaque classe est décrite dans une norme spécifique. Trois grandes catégories de filtres existent : les filtres à moyennes efficacité, à haute efficacité et à très haute efficacité (Figure 38).

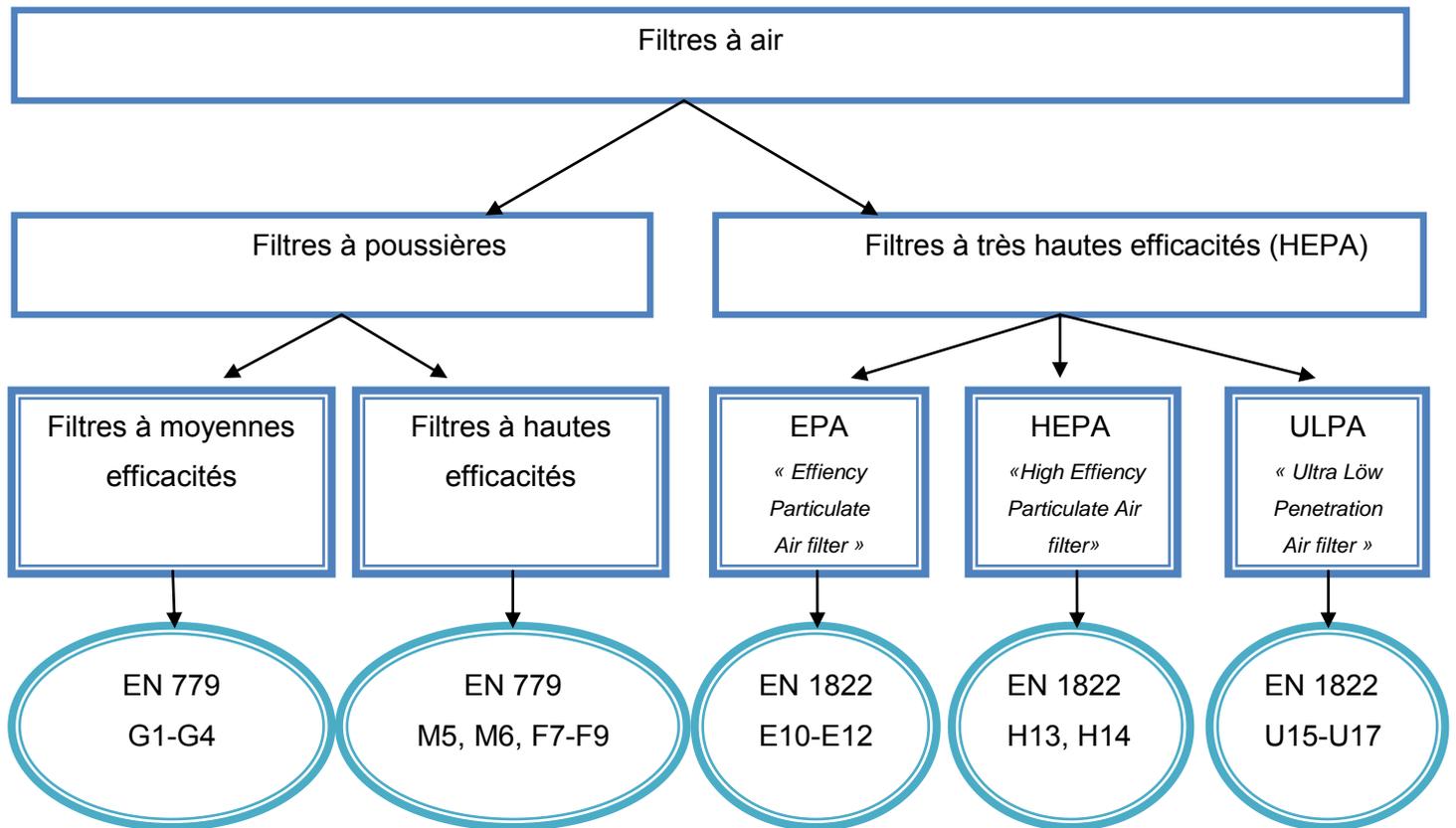


Figure 38 : Schéma de classification et des normes applicables selon la catégorie des filtres

- Les filtres à moyenne et à haute efficacité

Ce type de filtres est généralement composé de fibres de verres ou de fibres synthétiques ou de celluloses. Les fibres sont maintenues dans des cadres métalliques de manière plane ou légèrement plissée pour augmenter la surface d'échange. Il existe également des filtres en poche lorsqu'il s'agit de filtres à haute efficacité. Ces poches sont disposées dans un cadre métallique et permettent d'augmenter la surface d'échange considérablement.

Le mode de fonctionnement principal de ce type de matériel est le tamisage et la force d'inertie pour les filtres grossiers (G1 et G4). Lors d'utilisation de filtres plus performants (à partir de la classe F5), la diffusion et l'interception entre en jeu.

La classification est basée sur le rendement gravimétrique pour les filtres grossiers, l'efficacité spectrale pour les filtres fins et la perte de charge (figure 39) [62].

Le rendement gravimétrique est une technique permettant de mesurer l'efficacité des filtres à moyennes efficacités. Le test consiste à émettre un flux d'air contenant des particules et de comparer le poids retenu par rapport au poids total de particules émises.

Pour les filtres à haute efficacité, l'efficacité spectrale à 0.4 μm est utilisée. Ce test consiste à compter les particules véhiculées à l'aide du Di-éthyle-hexil-sebaçate. La particule d'un diamètre de 0.4 μm sert de référence. Nombreux sont les filtres de cette catégorie étant synthétiques et donc chargés électrostatiquement. La perte des charges électrostatiques peut engendrer une baisse d'efficacité. C'est pour cela qu'un test supplémentaire est généralement réalisé, mesurant l'efficacité en présence et en absence de charge électrostatique. Cela permet de comparer et de déterminer la perte d'efficacité provoquée par ce phénomène.

Le troisième critère sur lequel est basée la classification est la perte de charge. Il s'agit de la résistance du filtre au flux d'air, c'est-à-dire le taux de diminution du débit d'air après passage du flux à travers le filtre.

La figure 5 présente les différents critères de classification pour chaque classe de filtres [63].

| Classification des filtres à moyenne et haute efficacité selon la norme EN 779 | | | | | |
|--|-------------------------|-----------------|---------------------------------|---|---------------------------------|
| filtres grossiers (moyenne efficacité) | | | filtres fins (haute efficacité) | | |
| Classe de filtre | Rendement gravimétrique | Perte de charge | Classe de filtre | Efficacité spectrale à 0,4 μ (%) - DEHS | Perte de charge finale (Pa) max |
| G1 | $50 \leq A_m < 65\%$ | 250 | F5 | $40 \leq E_m < 60\%$ | 450 |
| G2 | $65 \leq A_m < 80\%$ | 250 | F6 | $60 \leq E_m < 80\%$ | 450 |
| G3 | $80 \leq A_m < 90\%$ | 250 | F7 | $80 \leq E_m < 90\%$ | 450 |
| G4 | $A_m \leq 90\%$ | 250 | F8 | $90 \leq E_m < 95\%$ | 450 |
| | | | F9 | $E_m \leq 95\%$ | 450 |

Figure 39 : Classification des filtres à moyenne et haute efficacité, d'après France Air, [63]

- Les filtres à très haute efficacité

Les filtres à très haute efficacité sont généralement composés de mélanges de fibres de cellulose ou minérales ou bien de papier de fibres de verres liés entre-elles. Afin d'augmenter jusqu'à 100 fois la surface du filtre, il est plié sur toute sa longueur.

La filtration à haute efficacité est essentiellement basée sur la diffusion [61].

La classification des filtres à très haute efficacité est basée sur son efficacité en considérant la totalité de la surface du filtre, ainsi que l'efficacité en un point précis du filtre. C'est-à-dire que l'efficacité doit être contrôlée sur chaque point du filtre (figure 37). Pour le test du filtre en totalité ou pour le test local, l'efficacité minimale ou le rendement, la pénétration maximale et le coefficient d'épuration sont considérés. [64] Ce test est réalisé grâce à la pulvérisation d'un aérosol à travers le filtre ou à travers des points précis du filtre. Le coefficient d'épuration représente le rapport entre la concentration de particules avant et après le passage à travers le filtre. Il est évalué par un système de captage au laser des particules entre 0.1 et 0.2 μm .

| Classification des filtres très haute efficacité selon la norme EN 1822 | | | | | | | |
|---|------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Norme EN 1822 | | valeurs intégrales MPPS*** | | | valeurs locales MPPS*** | | |
| Groupe de filtre | Classe de filtre | Efficacité minimale (%) | Pénétration maximale (%) | Coefficient épuration minimal | Efficacité minimale (%) | Pénétration maximale (%) | Coefficient épuration minimal |
| EPA* | H10 | 85 | 15 | 6,7 | - | - | - |
| | H11 | 95 | 5 | 20 | - | - | - |
| | H12 | 99,5 | 0,5 | 200 | - | - | - |
| HEPA** | H13 | 99,95 | 0,05 | 2 000 | 99,75 | 0,25 | 400 |
| | H14 | 99,995 | 0,005 | 20 000 | 99,975 | 0,025 | 4 000 |
| ULPA**** | U15 | 99,9995 | 0,0005 | 200 000 | 99,9975 | 0,0025 | 40 000 |
| | U16 | 99,99995 | 0,00005 | 200 000 | 99,99975 | 0,00025 | 400 000 |
| | U17 | 99,999995 | 0,000005 | 200 000 | 99,9999 | 0,0001 | 1 000 000 |

EPA* : Efficiency particulate Air filter
 HEPA** : High Efficiency particulate Air filter
 ULPA**** : Ultra Low Penetration Air filter
 ***MPPS : Most penetrating particule size

Figure 40 : Classification des filtres à très haute efficacité selon la norme EN 1822, adaptée d'après France Air, [63]

V.2.2.3. Remplacement des filtres

Tout filtre doit être remplacé après un certain temps d'utilisation. Ce temps doit être déterminé de manière à ce que l'efficacité du filtre soit assurée durant toute sa période d'utilisation. Selon les produits, la durée de vie d'un filtre peut varier. Le temps d'utilisation peut être mesuré grâce à sa perte de charge. Celle-ci ne doit pas être supérieure à la classification du filtre.

Le changement des filtres dans le cas des substances hautement actives est d'autant plus important puisque en cas d'inefficacité du filtre, des substances dangereuses peuvent être rejetées dans l'environnement. Généralement à la fin de chaque campagne, les filtres sont remplacés. Ce remplacement n'est pas des plus simples puisque le personnel risque une exposition lors de cette manipulation. Là encore des solutions ont dû être développées pour le retrait des filtres contaminés de manière confinée. Cette solution est semblable au système de liner et de déchargement, il s'agit de sacs confinés fixés sur les centrales d'air dans lesquelles sont déchargés les filtres. Ce sac est souvent équipé de manchons secondaires facilitant les manipulations (figure 41) [65]. Une fois le filtre usé puis placé dans le sac, celui-ci est refermé comme avec les liners (voir III.2.2.2.). Le nouveau filtre est alors placé dans ce même type de sacs qui est fixé à la centrale et renfermant ainsi le premier sac. Ce premier sac est alors retiré et se retrouve dans le second sac (voir annexe 6) [66].



Figure 41 : Exemple de sac de confinement pour le remplacement de filtres, d'après Lancs Industries, [65]

CONCLUSION

Les substances hautement actives se sont développées de manière importante ces dernières années. Les exigences particulières liées à la toxicité de ces produits ont inquiété de nombreuses grandes sociétés pharmaceutiques. Cependant, ce domaine exigeant n'a pas été délaissé puisqu'il s'agit d'une part de marché importante très sollicitée par les patients. Ces derniers souhaitent des produits efficaces ayant très peu d'effets indésirables. Pour cela il est nécessaire d'utiliser les substances hautement actives puisque elles possèdent tout particulièrement des effets thérapeutiques spécifiques et à très faibles doses. Les grands laboratoires pharmaceutiques ont donc orienté leurs recherches et leurs développements vers ces nouvelles molécules. Aujourd'hui, la production au quotidien effraye encore la majorité de ces laboratoires au vu des investissements et des contraintes. Cette retenue a été profitable aux nombreux sous-traitants qui se spécialisent d'avantages et notamment dans la manipulation de substances hautement actives. Cette opportunité et demande a également été prise en considération par de nombreux équipementiers. A l'heure actuelle, de nombreuses solutions sont commercialisées permettant d'adapter des équipements existants ou même de toutes nouvelles technologies totalement confinées. Chaque domaine a su s'adapter en proposant la réglementation, la classification, les technologies de production et de ventilation et la protection nécessaire afin d'assurer la production de ces produits de manière sereine. Les progrès réalisés au cours de ses vingt dernières années ne marquent que le début du développement de ce domaine dans le milieu pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] BORNETT D. High-Potency APIs: Containment and Handling Issues. Pharmaceutical Technology, Septembre 2008

[2] Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel N°2011/8 bis

[3] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. August, 2011.

[4] LEBLANC D. The Good and the Bad of ISPE's Risk-MaPP: An expert finds flaws in the new Risk-MaPP Guide. Contract Pharma, April, 2011

[5] VAN ARNUM P. Risk Mitigation in High-Potency Manufacturing. Pharmaceutical Technology. Oct 2, 2010. Volume 10, Issue 34, pp. 52-56

[6] Transparency Market Research. High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs) Market - Global Industry Analysis, Size, Growth, Share And Forecast 2012 – 2018. November, 2012

[7] SHILPI M. High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs): The fastest growing market segment in the pharmaceutical industry. Chimica oggi/Chemistry Today. September/October 2010 .Vol. 28 n°5

[8] JOHNSON C. Oncology shows highest potential in high potency market. PharmChem. October 2009

[9] INRS (Institut National de recherche et de Sécurité). Valeurs limites d'exposition professionnelle, Obligations ou objectifs minimaux de prévention disponible sur : <http://www.inrs.fr/accueil/risques/chimiques/controle-exposition/valeurs-limites.html> (Consulté le 09/01/2014).

[10] Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social. Les valeurs limites d'exposition professionnelle : un outil concret pour la prévention des risques chimiques, disponible sur : http://travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/Chap_07.pdf (consulté le 09/01/2014).

[11] AtouSante. Méthode d'élaboration des VLEP, Valeurs limites d'exposition professionnelle disponible sur : <http://www.atousante.com/risques-professionnels/risque->

chimique-cmr-acd/valeurs-limites-exposition-professionnelle-vlep/methode-elaboration-vlep-valeurs/ (Consulté le 09/01/2014).

[12] Safebridge. An Overview of Setting Occupational Exposure Limits (OELs) for Pharmaceuticals, disponible sur: http://www.safebridge.com/pdf_docs/overview_of_setting_oel.pdf (Consulté le 20/01/2014)

[13] ADER A.W., FARRIS P., KU R.H. Occupational health categorization and compound handling practice systems - Roots, applications and future. Chemical Health and safety, July/August 2005, p20-26

[14] ADER A.W., FARRIS P., KU R.H. History, implementation and evolution of the pharmaceutical hazard categorization and control system. Chemistry Today, March/April 2006. Vol.24 N°2

[15] NAUMANN et all. Performance Based Exposure: Control limits for Pharmaceutical Active Ingredients. AIHA Journal, January 1996, p33-42

[16] NAUMANN D.B. Control Banding in the Pharmaceutical industry, disponible sur: <http://www.aioh.org.au/downloads/documents/ControlBandingBNaumann.pdf> (Consulté 20/01/2014)

[17] ADER A.W., FARRIS P. Assuring highly potent active ingredient safety: the SafeBridge certification program. Chemistry Today. May, 2004

[18] Dictionnaire Larousse. Définition de la sous-traitance. Disponible sur : http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sous-traitance_sous-traitances/73949 (Consulté le 27/01/2014)

[19] CHASTEL M. La sous-traitance pharmaceutique en France. Etat des lieux et perspectives d'avenir. Nancy : Université de lorraine, 2009, 129 p.

[20] LEEM, les entreprises du médicament. La production pharmaceutique en France. Octobre 2012. Disponible sur : http://www.leem.org/sites/default/files/Etude-Roland_Berger.pdf (consulté le 27/01/2014)

[21] CRISTOFARI JJ. Façonnage pharma : pourquoi les français s'inquiètent. Pharmaceutiques. Avril 2007

[22] TAYLOR L. Contract research/mfrg market "set to grow 13.6% a year" World news. October 28, 2013

- [23] FROST et SULLIVAN. U.S CMO market Report. Contrat Pharma, Mai, 2012
- [24] ROTH G. High Interest in High Potency. Cytotoxins create opportunities. Contract Pharma. September 2011
- [25] VAN ARNUM P. CMOs Invest in High-Potency Manufacturing. Pharmaceutical Technology .Volume 32, Issue 8 . Août, 2008
- [26] Atelier nationaux du médicament. La qualité. Tours. Janvier 1999
- [27] Rozet E. et all. Comparaison de différentes approches pour accepter un transfert de méthodes analytiques. Lyon, Mai 2006. Disponible sur : http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/afsep/fichier/317_9_5_2006.pdf (Consulté le 25/02/2014)
- [28] MCCLAIRY D. FDA extends 3 batch 6 month stability ANDA requirement to June 20, 2014. August, 2013 Disponible sur : <http://www.custopharm.com/blog/bid/118092/FDA-extends-3-batch-6-month-stability-ANDA-requirement-to-June-20-2014> (Consulté le 13/03/2014)
- [29] SCODELLARO A. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Université de Rouen, 2013, 134 p.
- [30] ANDRY M., MILLET M. Transfert de production dans l'industrie pharmaceutique : Application aux formes destinées à la voie orale. Editions Universitaires Européennes. 2010
- [31] EXTRACT TECHNOLOGY LTD, the Extract Pyramid, disponible sur : <http://extract-technology.com/containment-strategy> (consulté le 15/06/2014)
- [32] FLOURA LLC, Containment technology, disponible sur : [http://www.njaiha.org/Portals/0/Downloads/PastMeetingPresentations/Floura%20Presentation%20\[Read-Only\]%20\[Compatibili.pdf](http://www.njaiha.org/Portals/0/Downloads/PastMeetingPresentations/Floura%20Presentation%20[Read-Only]%20[Compatibili.pdf) (consulté le 25/05/2014)
- [33] DESTACO. Système de transfert rapide <http://www.destaco.com/francais/systeme-de-transfert-rapide.html> (Consulté le 25/05/2014)
- [34] IMA, TWIN Valve, disponible sur : http://www.ima-pharma.com/Product/EN/Products-F575/Solid_Dose_Processing_%2F_Manufacturing-S591/Handling-T592/Valves-Q597/High_containment_valve___TwinValve-M16.html (Consulté le 27/05/2014)

[35] GEA Pharma Systems, Buck® Containment, disponible sur : <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw74jntw> (consulté le 17/05/2014)

[36] ISPE Good practice guide, Transfer technology, May 2014

[37] MATCON, Solids handling in a modern bulk pharmaceutical facility, disponible sur : <http://www.matconibc.com/process/solidsmodernpharma.pdf> (consulté le 02/06/2014)

[38] CO.RA, Tip System, disponible sur : <http://www.coraitaly.net/en/products/item/267-tip-system> (consulté le 10/06/2014)

[39] GEA Pharma Systems, Disposable containment system with HICOFLEX®, disponible sur : <http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/webdoc/webb7h6cna> (consulté le 22/05/2014)

[40] CONTAINED TECHNOLOGY LLC, Contained transfer system, disponible sur : <http://www.containedtech.com/11.html> (consulté le 12/05/2014)

[41] ChargePoint Technology, ChargeBag® and ChargeBottle®, disponible sur : [http://www.thechargepoint.fr/res/media/pdf/ContainersBrochureBRCONFRE01\(1\).pdf](http://www.thechargepoint.fr/res/media/pdf/ContainersBrochureBRCONFRE01(1).pdf) (consulté le 15/06/2014)

[42] ILC DOVER, Doverpac SF®, disponible sur : <http://www.ilcdover.com/about-doverpac-containment-systems/index.cfm?fuseaction=trees.treePage&p=1676-281-3315> (consulté le 04/05/2014)

[43] ILC DOVER, Crimploc®, disponible sur : http://imageserv5.teamlogic.com/mediaLibrary/93/Crimp_Loc_MKT-0072.pdf (consulté le 04/05/2014)

[44] DEC GROUP, SafeSeal®, disponible sur : http://www.dec-group.net/fileadmin/products/SafeSeal_Closing_SystemWEB.pdf (consulté le 04/05/2014)

[45] DEC GROUP, Unidock®, disponible sur : http://www.dec-group.net/fileadmin/products/DEC_Unidock_engl_LOW.pdf (consulté le 18/05/2014)

[46] K-TRON, How vacuum conveying works, disponible sur : <http://www.ktron.com/process-equipment/pneumatic-conveying/technology/how-vacuum-conveying-works.cfm> (Consulté le 12/06/2014)

[47] WALKER Barrier system, disponible sur : <http://www.walkerbarrier.com/> (Consulté 12/06/2014)

[48] Camif Collectivités, L'information sur les équipements de protection individuelle.
DOC technique EPI

[49] Code du travail. Article L.235-5 à L.235-7. Disponible sur :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=316DA7544E6AFC3DBBC67FCC2975B6C2.tpdjo06v_1?idArticle=LEGIARTI000006647554&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20080430 (consulté le 15/07/2014)

[50] Ministère de l'agriculture et de la pêche, Traitements phytosanitaires, octobre 2006

[51] HALECO, Norme EN 166, disponible sur :
https://www.haleco.fr/wpc/img_basse_def/NORM_EN%20166_fr.pdf (consulté le 22/06/2014)

[52] INRS, les équipements de protection individuelle des yeux et du visage, décembre 2009

[53] INRS, les appareils de protection respiratoires, 2^{ème} édition, Octobre 2008

[54] INRS, Quels vêtements de protection contre les risques chimiques ?, 1^{ère} édition, 2006

[55] INRS, Des gants contre les risques chimiques, 1^{ère} édition, 2003

[56] Groupe RG. Normalisation de la protection de la main, disponible sur :
<http://www.groupe-rg.com/fr/pdf/NormesMains.pdf> (consulté le 17/07/2014)

[57] Ansell. Nouveau guide sur les normes européennes en matière de protection des mains, disponible sur : http://www.dutscher.com/guides/EN_Guide_FR.pdf (Consulté le 17/07/2014)

[58] Code du travail. Locaux à pollution spécifique, disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000018532320&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20080501> (consulté le 03/07/2014)

[59] World Health Organisation. Annex 5: Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation, and air conditioning systems for non sterile pharmaceutical dosage form. WHO Technical Report Series No. 961, 2011

[60] World Health Organisation. Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practice, May 2006

[61] Energie+. Les filtres, disponibles sur : <http://www.energieplus-lesite.be/index.php?id=10858> (consulté le 03/07/2014)

[62] Xpair. La filtration de l'air. Disponible sur : http://conseils.xpair.com/consulter_savoir_faire/filtration_air/perte_charge_filtre/779.htm (consulté le 16/07/2014)

[63] France Air. Règle de l'art des normes de classification des filtres. Disponible sur : <http://www.franceair.com/Documentation/R%C3%A9glementation/Normesdeclassificationdesfiltres> (Consulté le 16/07/2014)

[64] A. JOUBERT. Performances des filtres plissés à Très Haute Efficacité en fonction de l'humidité relative de l'air. ISRN. Novembre 2009

[65] Lancs Industries. BAG IN- BAG OUT. Disponible sur : <http://www.lancsindustries.com/containment-and-tents-glovebags> (consulté le 30/07/2014)

[66] FLANDERS. Bag IN/ Bag Out Filter Housing, disponible sur : <http://www.flanders-csc.com/manuals.htm> (consulté le 30/07/2014)

ANNEXES

Annexe 1 : Concept et recommandations selon la catégorie de substances produites, adaptée d'après NAUMANN et all. [14]

| | Catégorie "PB-ECL" | | | | |
|----------------------|--|--|---|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Concept général | Le personnel non autorisé n'entre pas en zone de production. Les surfaces de travaux sont nettoyées chaque jour. Il est interdit de boire, manger et fumer dans les locaux de production. Le port de gants, vêtements de travail, charlottes et l'absence de maquillage sont recommandés et des modes opératoires sont recommandés afin de minimiser l'exposition. | Le personnel non autorisé n'entre pas en zone de production. Les surfaces de travaux sont nettoyées chaque jour. Il est interdit de boire, manger et fumer dans les locaux de production. Le port de gants, vêtements de travail, charlottes et l'absence de maquillage sont obligatoires et des modes opératoires sont mis en place afin de minimiser l'exposition. | Accès contrôlés à la zone de production recommandés. Seul le personnel ayant suivi une formation est autorisé dans la zone. Les surfaces de travail sont décontaminées après chaque activité à risque. Boire, manger, fumer et le port de maquillage sont interdits. Les pratiques de travail doivent être établies et contrôlées, aucune déviation ne peut être tolérée. La zone doit être identifiée et signalée. | Accès contrôlés à la zone de production obligatoires. Seul le personnel ayant suivi une formation est autorisé dans la zone. Les surfaces de travail sont décontaminées après chaque activité à risque. Boire, manger, fumer et le port de maquillage sont interdits. Les pratiques de travail doivent être établies et contrôlées, aucune déviation ne peut être tolérée. La zone doit être identifiée et signalée. | Accès contrôlés à la zone de production obligatoires. Seul le personnel ayant suivi une formation est autorisé dans la zone. Les surfaces de travail sont décontaminées après chaque activité à risque. Boire, manger, fumer et le port de maquillage sont interdits. Les pratiques de travail doivent être établies et contrôlées, aucune déviation ne peut être tolérée. La zone doit être identifiée et signalée. |
| Degré de confinement | Pas de technologies de confinement nécessaires. Seules les technologies de ventilation standards sont nécessaires. | Pas de technologies de confinement nécessaires. Seules les technologies de ventilation standards sont nécessaires. | La manipulation en système ouvert doit être limitée à de très faibles quantités de produit. Des systèmes de barrières, de limites doivent être mises en place afin d'éviter la migration de l'ingrédient dans d'autres zones. | Pas de systèmes ouverts. Toutes les manipulations nécessitent des technologies de confinements adaptées. | Pas de systèmes ouverts. Toutes les manipulations nécessitent des technologies de confinements adaptées. Minimiser les interventions humaines. |

| | Catégorie "PB-ECL" | | | | |
|--------------------------------|--|--|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Système de ventilation général | Un minimum de 7 renouvellements d'air est requis par heure. Le recyclage de l'air après filtration est permis si la valeur d'exposition est maintenue à moins de 50 % de la valeur limite d'exposition professionnelle. Mais il n'est pas permis de recycler l'air extrait dans des zones de non production. | Un minimum de 7 renouvellements d'air est requis par heure. Le recyclage de l'air après filtration est permis si la valeur d'exposition est maintenue à moins de 50 % de la valeur limite d'exposition professionnelle. Mais il n'est pas permis de recycler l'air extrait dans des zones de non production. | Un minimum de 10 renouvellements d'air est requis par heure. Le recyclage de l'air est permis dans certains cas : le flux d'air doit être éloigné de la zone de travail de l'opérateur. La pression en zone de production doit être négative par rapport aux zones environnantes. | Un minimum de 12 renouvellements d'air est requis par heure. Le recyclage de l'air est interdit. Le flux d'air doit être éloigné de la zone de travail de l'opérateur. La pression en zone de production doit être négative par rapport aux zones environnantes. Des barrières d'air doivent être mises en place avec des systèmes de portes bloquantes pour l'accès aux zones de production. | Un minimum de 12 renouvellements d'air est requis par heure. Le recyclage de l'air est interdit. Le flux d'air doit être éloigné de la zone de travail de l'opérateur. La pression en zone de production doit être négative par rapport aux zones environnantes. Des doubles barrières d'air doivent être mises en place avec des systèmes de portes bloquantes pour l'accès aux zones de production. |
| Aspiration local | L'aspiration doit être mise en place au niveau des sources de contaminations selon les critères de l'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) . Le recyclage de l'air aspiré est autorisé si utilisation de filtre « High Efficiency Particules Arresting » (HEPA) | L'aspiration doit être mise en place au niveau des sources de contaminations selon les critères de l'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). Le recyclage de l'air aspiré n'est pas autorisé. | L'aspiration doit être mise en place au niveau des sources de contaminations selon les critères de l'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). L'air aspiré doit être filtré avec un filtre HEPA avant d'être éjecté à l'extérieur. | L'aspiration doit être mise en place au niveau des sources de contaminations selon les critères de l'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). L'air aspiré doit être filtré avec un filtre HEPA avant d'être éjecté à l'extérieur | L'aspiration doit être mise en place au niveau des sources de contaminations selon les critères de l'American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH). L'air aspiré doit être filtré avec un filtre HEPA avant d'être éjecté à l'extérieur |

| | Catégorie "PB-ECL" | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Surface | Pas de spécifications spéciales | Surfaces facilement nettoyables | Surfaces facilement nettoyables, non poreuses, lisses, avec un minimum de rebords | Surfaces facilement nettoyables, non poreuses, lisses, avec un minimum de rebords et contigües | Surfaces facilement nettoyables, non poreuses, lisses, avec un minimum de rebords et contigües |
| Maintenance, nettoyage, décontamination | Aspiration avant nettoyage à l'eau. Pas de décontamination chimique nécessaire. Les déchets doivent être emballés et sur-emballés une deuxième fois et identifiés selon des procédures. | Aspiration par un filtre HEPA avant nettoyage à l'eau. Pas de décontamination chimique nécessaire. Les déchets doivent être emballés et sur-emballés une deuxième fois et identifiés selon des procédures. | Aspiration par un filtre HEPA avant nettoyage à l'eau. Pas de décontamination chimique nécessaire. Les déchets doivent être emballés et sur-emballés une deuxième fois et identifiés selon des procédures. Des systèmes de nettoyages en place sont recommandés si cela est possible. Le changement des filtres est requis pour l'ensemble des systèmes de ventilation. Si possible les équipements doivent être accessibles pour la maintenance par l'extérieur de la zone confiné. | Aspiration par un filtre HEPA avant nettoyage à l'eau. La décontamination chimique est recommandée si possible. L'analyse de la contamination des surfaces est requise. Les déchets doivent être emballés et sur-emballés une deuxième fois puis placé dans un conteneur rigide et identifiés selon des procédures. Des systèmes de nettoyages en place sont requis si cela est possible. Le changement des filtres est requis pour l'ensemble des systèmes de ventilation. Si possible les équipements doivent être accessibles pour la maintenance par l'extérieur de la zone confiné. | Aspiration par un filtre HEPA avant nettoyage à l'eau. La décontamination chimique est recommandée si possible. L'analyse de la contamination des surfaces est requise. Les déchets doivent être emballés et sur-emballés une deuxième fois puis placé dans un conteneur rigide et identifiés selon des procédures. Des systèmes de nettoyages en place sont requis si cela est possible. Le changement des filtres est requis pour l'ensemble des systèmes de ventilation. Si possible les équipements doivent être accessibles pour la maintenance par l'extérieur de la zone confiné. |

| | Catégorie "PB-ECL" | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Equipement de protection du personnel | Systèmes de protection respiratoire adaptés basés sur des données d'échantillons d'air. Port de gants pour les opérateurs et de protections oculaires | Systèmes de protection respiratoire adaptés basés sur des données d'échantillons d'air. Port de gants pour les opérateurs et de protections oculaires | Systèmes de protections respiratoires assistées et avec une filtration HEPA en cas de formes sèches. Port de gants pour toutes personnes dans la zone et de protections oculaires. Les vêtements doivent être adaptés aux substances manipulées et des survêtements ou <i>Tyvek</i> sont requis. | Systèmes de protections respiratoires assistées et avec une filtration HEPA en cas de formes sèches. Port de deux paires de gants pour toutes personnes dans la zone et de protections oculaires. Les vêtements doivent être adaptés aux substances manipulées et des survêtements ou <i>Tyvek</i> sont requis. | Systèmes de protections respiratoires assistées et avec une filtration HEPA en cas de formes sèches. Port de deux paires de gants pour toutes personnes dans la zone et de protections oculaires. Les vêtements doivent être adaptés aux substances manipulées et des survêtements ou <i>Tyvek</i> sont requis. |
| Surveillance hygiène industrielle | Echantillons d'air dans un premier temps dans les zones de travail pour caractériser la zone. L'échantillonnage en routine n'est pas nécessaire. | Echantillons d'air dans un premier temps dans les zones de travail pour caractériser la zone. La stratégie d'échantillonnage doit être basée sur des validations statistiques. L'échantillonnage en routine est nécessaire afin de s'assurer des bonnes pratiques et de la qualité des systèmes de contrôle des équipements. Il est nécessaire de contrôler le système de ventilation | Echantillons d'air dans un premier temps dans les zones de travail pour caractériser la zone. La stratégie d'échantillonnage doit être basée sur des validations statistiques. L'échantillonnage en routine est nécessaire afin de s'assurer des bonnes pratiques et de la qualité des systèmes de contrôle des équipements. Il est nécessaire de contrôler le système de ventilation | Echantillons d'air dans un premier temps dans les zones de travail pour caractériser la zone. La stratégie d'échantillonnage doit être basée sur des validations statistiques. L'échantillonnage en routine est nécessaire afin de s'assurer des bonnes pratiques et de la qualité des systèmes de contrôle des équipements. Il est nécessaire de contrôler le système de ventilation | Echantillons d'air dans un premier temps dans les zones de travail pour caractériser la zone. La stratégie d'échantillonnage doit être basée sur des validations statistiques. L'échantillonnage en routine est nécessaire afin de s'assurer des bonnes pratiques et de la qualité des systèmes de contrôle des équipements. Il est nécessaire de contrôler le système de ventilation |

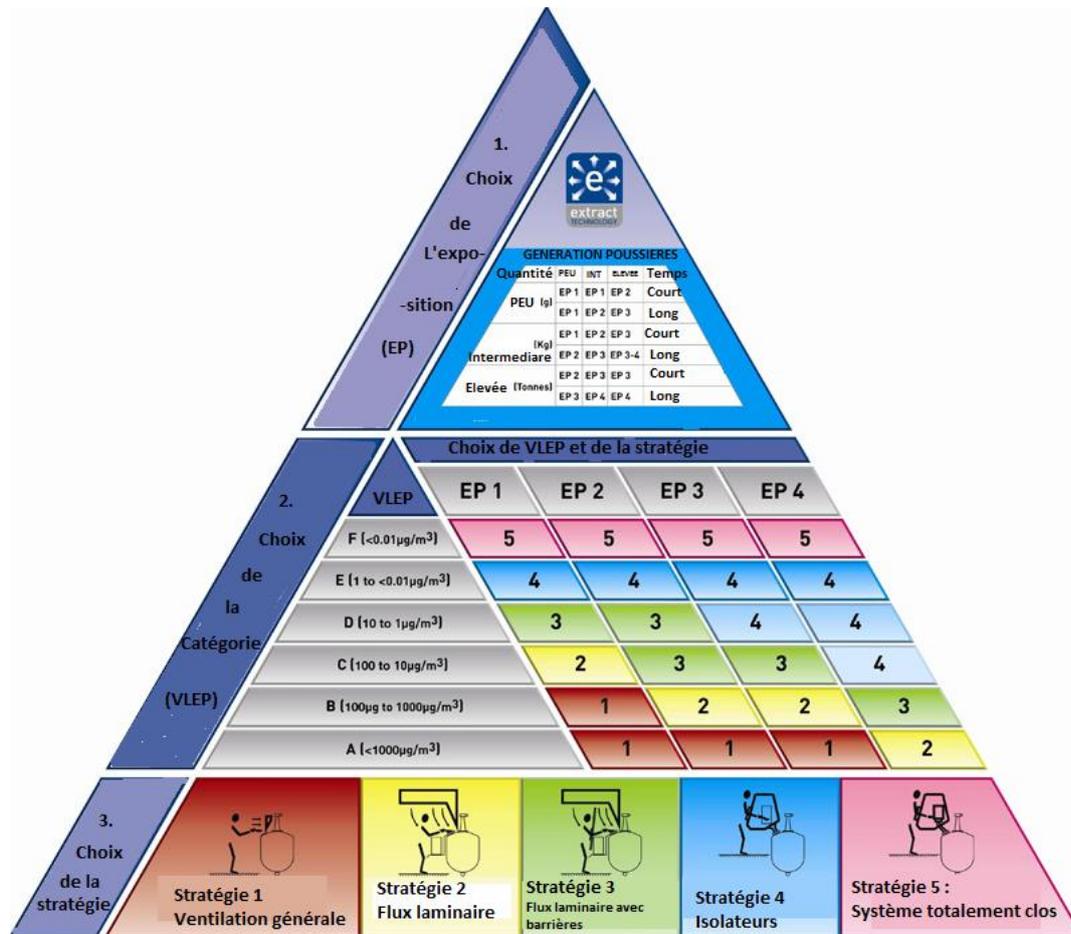
| | Catégorie "PB-ECL" | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | | | | | |
| Surveillance médicale | Visite médicale générale à effectuer | La surveillance peut être anticipée et basée sur des effets éventuels des substances en question en fonction de l'exposition et des tests objectifs réalisables. | La surveillance peut être anticipée et basée sur des effets éventuels des substances en question en fonction de l'exposition et des tests objectifs réalisables. | La surveillance peut être anticipée et basée sur des effets éventuels des substances en question en fonction de l'exposition et des tests objectifs réalisables. | La surveillance peut être anticipée et basée sur des effets éventuels des substances en question en fonction de l'exposition et des tests objectifs réalisables. |

Annexe 2 : Recommandations pour l'environnement de travail et les pratiques de production pour chacun des catégories de la classification de SafeBridge, d'après ADER et all. [12]

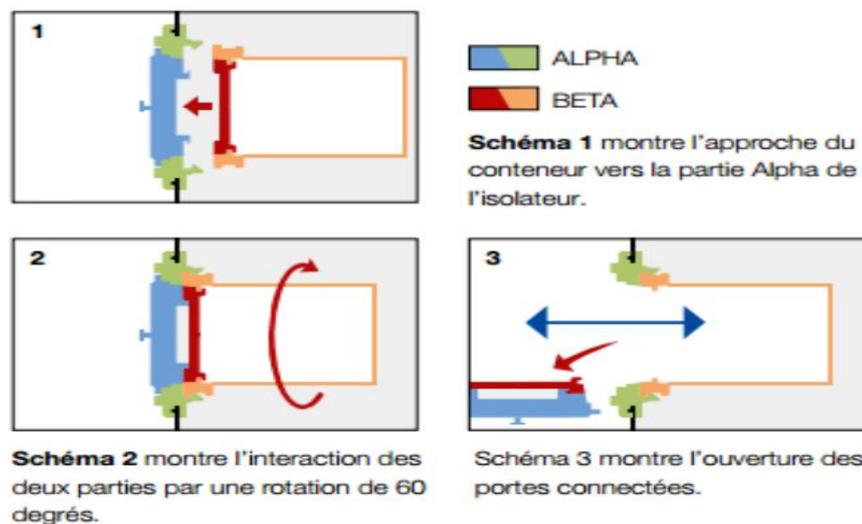
| Catégorie 1 | Catégorie 2 | Catégorie 3 | Catégorie 4 |
|--|--|---|---|
| <p>Un système ouvert est acceptable pour les activités générant peu de poussières.</p> <p>Respect des bonnes pratiques de fabrication. Port de gants, charlottes, survêtements (surblouses, <i>Tyvek</i>), lunettes de protection, et chaussures de sécurité.</p> <p>Port d'une protection respiratoire N95 ou d'efficacité supérieure pour toutes activités générant de la poussière sauf si la surveillance de l'exposition indique une valeur inférieure à la valeur limite d'exposition professionnelle.</p> <p>Mise en place de système d'aspiration d'air lors des manipulations générant de la poussière durant le procédé.</p> | <p>Port de gants, survêtements (surblouses, <i>Tyvek</i>) ; charlottes, lunettes de protection, et chaussures de sécurité. Respect des bonnes pratiques de fabrication.</p> <p>Utilisation d'un système de respiration ayant des filtres HEPA sauf si des données d'échantillons d'air ont démontré qu'une protection d'efficacité inférieure est suffisante.</p> <p>Les survêtements tels que surblouses ne doivent pas être portés en dehors des zones de production de ce produit.</p> <p>Utilisation de système d'aspiration aux points de génération de poussières Mise en place de transfert de produit clos et systèmes confinés afin de limiter les manipulations directes du produit.</p> | <p>Port de gant, survêtements (surblouses, <i>Tyvek</i>) ; charlottes, lunettes de protection, et chaussures de sécurité. Respect des bonnes pratiques de fabrication.</p> <p>Les survêtements tels que surblouses ou <i>Tyvek</i> ne doivent pas être portés en dehors des zones de production de ce produit.</p> <p>Mise en place de zones de nettoyage et de décontamination.</p> <p>La maîtrise de pression négative et positive est requise, ainsi que des sas entre les zones.</p> <p>Une restriction d'accès aux zones doit être mise en place.</p> <p>Les opérations nécessitant beaucoup d'énergie, tel que le calibrage, la pulvérisation ou la fluidisation doivent se faire de manière confinée ou en contrôlant les émissions éventuelles.</p> | <p>Port de gants, survêtements (surblouses, <i>Tyvek</i>) ; charlottes, lunettes de protection, et chaussures de sécurité. Respect des bonnes pratiques de fabrication.</p> <p>Les survêtements tels que surblouses ou <i>Tyvek</i> ne doivent pas être portés en dehors des zones de production de ce produit.</p> <p>Mise en place de zones de nettoyage et de décontamination.</p> <p>La maîtrise de pression négative et positive est requise, ainsi que des sas entre les zones.</p> <p>Une restriction d'accès aux zones doit être mise en place.</p> <p>Les zones de travail doivent être séparées et dédiées.</p> <p>Un système de ventilation spécialisé doit être installé et la mise en place de protection en cas de dysfonctionnement.</p> |

| Catégorie 1 | Catégorie 2 | Catégorie 3 | Catégorie 4 |
|-------------|--|---|---|
| | <p>Les opérations nécessitant beaucoup d'énergie, tel que le calibrage, la pulvérisation ou la fluidisation doivent se faire de manière confinée ou en contrôlant les émissions éventuelles.</p> <p>Mise en place de procédures de nettoyage et de techniques limitant l'exposition potentielle.</p> | <p>Mise en place de procédures de nettoyage et de techniques limitant l'exposition potentielle.</p> <p>Manipulation des poudres : Le transfert de substance doit être clos et le procédé confiné. Pas de manipulation directe des produits.</p> <p>Utilisation d'un système de respiration ayant des filtres HEPA sauf si des données d'échantillons d'air ont démontré qu'une protection d'efficacité inférieure est suffisante.</p> | <p>Les opérations nécessitant beaucoup d'énergie, tel que le calibrage, la pulvérisation ou la fluidisation doivent se faire de manière confinée ou en contrôlant les émissions éventuelles.</p> <p>Des systèmes de nettoyage en place sont à utiliser.</p> <p>Des systèmes d'automatisation du procédé devraient être utilisés.</p> <p>Mise en place de procédure de nettoyage et de techniques limitant l'exposition potentielle.</p> |

Annexe 3 : Pyramide de choix de confinement EXTRACT, adaptée d'après EXTRACTTECHNOLOGY LTD



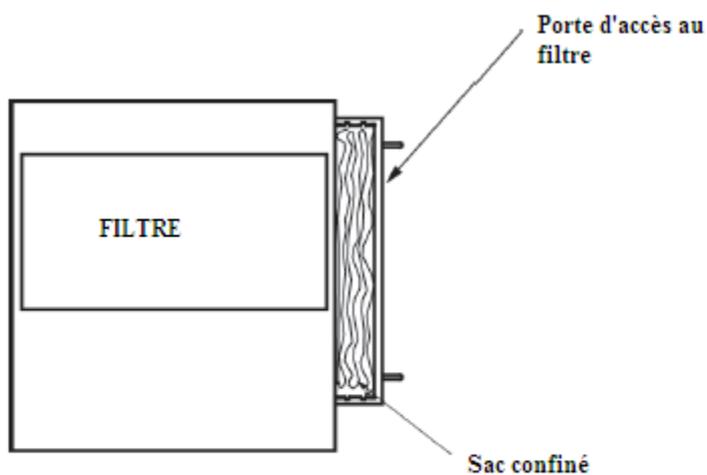
Annexe 4 : Fonctionnement du port de transfert rapide, adaptée d'après FLOURA



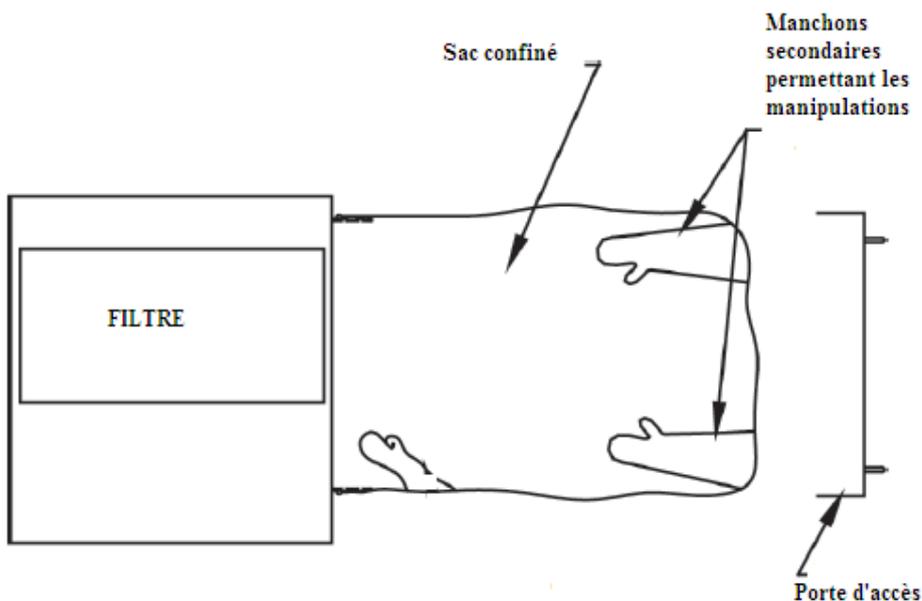
Cette table ne donne que des indications générales. Il convient de tenir compte du fait que la résistance d'un gant est influencée par des facteurs tels que la nature exacte du produit chimique, sa température, sa concentration, l'épaisseur du gant, le temps d'immersion, etc. Nous recommandons un essai préalable pour déterminer si le gant est adapté aux conditions d'utilisation réelles.

- ++ ou E** Excellent : le gant peut être utilisé en contact prolongé avec le produit chimique (dans la limite du temps de passage)*
- + ou G** Bon : le gant peut être utilisé en contact intermittent avec le produit chimique (pour une durée totale inférieure au temps de passage)*
- Moyen : le gant peut être utilisé contre des éclaboussures du produit chimique
- ▲** Déconseillé : l'usage de ce gant n'est pas recommandé.

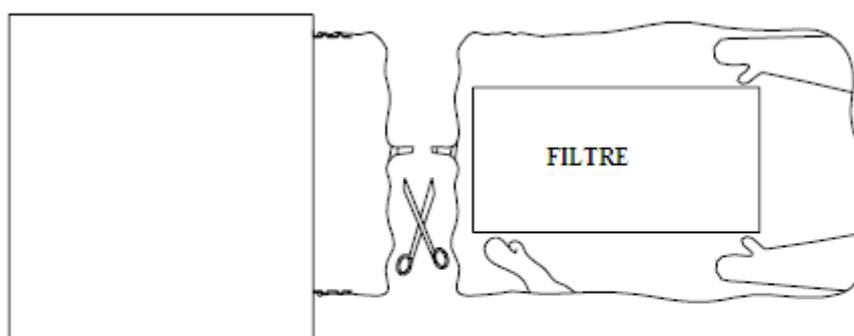
Annexe 6 : Changement de filtre de manière confinée, adaptée d'après Flander



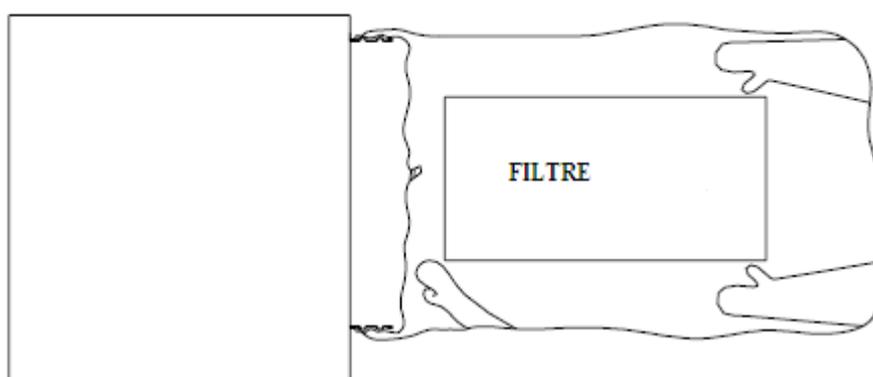
1 : Ouvrir la porte d'accès pour accéder au sac confiné contenant le filtre



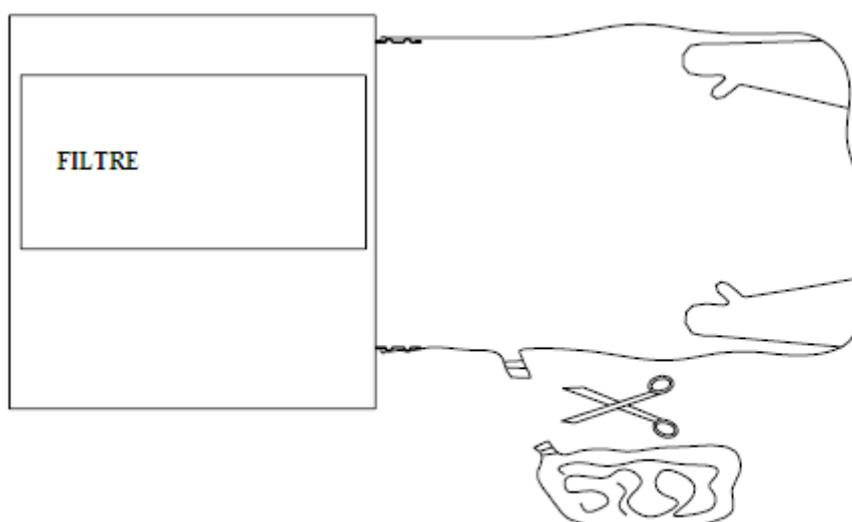
2 : Déplier le sac confiné et retirer le filtre à l'aide des manchons secondaires



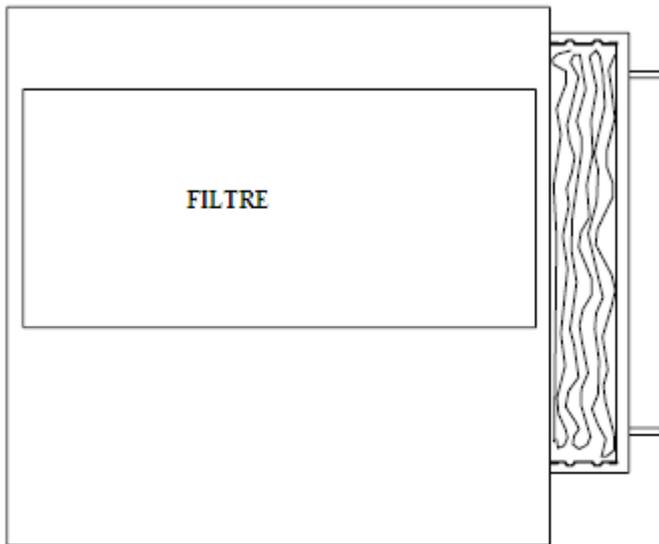
3 : Fermeture du sac confiné à l'aide de colliers de serrage ou de systèmes spécifiques et séparation de la partie contenant le filtre



4 : Placer un nouveau filtre dans un nouveau sac confiné qui est rattaché à la centrale d'air par dessus l'ancien sac confiné



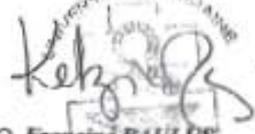
5 : Retirer l'ancien sac confiné à l'aide du manchon secondaire inférieure et placer le filtre dans la centrale



6 : Replier le sac confiné et fermer la porte d'accès au filtre

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 7 octobre à 14h

| | |
|---|---|
| <p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Lucille OLIGER</p> <p><u>Sujet :</u> LE TRANSFERT ET LA PRODUCTION DE PRODUITS HAUTEMENT ACTIFS</p> <p><u>Jury :</u> Président : M. MAINCENT, Professeur Directeur : Mme. MORELLO, Pharmacien Mme. SAPIN-MINET, Enseignant-chercheur Juges : M. SAUNIER, Pharmacien M. WOURMS, Pharmacien</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. MAINCENT Mme SAPIN-MINET</p>   |
| <p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 22.09.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p>  <p align="center">Francine KEDZIEREWICZ Vice-doyen</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le - 4 NOV. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation Pierre MUTZENHARDT</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6753</p> |

N° d'identification :

TITRE

LE TRANSFERT ET LA PRODUCTION DE PRODUIT HAUTEMENT ACTIF

Thèse soutenue le 07 Octobre 2014

Par Lucille OLIGER

RESUME :

De plus en plus de substances hautement actives sont développées puisque ces molécules permettent une thérapie spécifique et ciblée tout en réduisant les effets secondaires. Des effets non désirés et irréversibles dans certains cas sont malheureusement possibles chez les personnes saines entrant en contact avec ces molécules. Ces dernières présentent donc des exigences spécifiques au vue de leurs toxicités. Des investissements importants sont nécessaires pour assurer la sécurité du personnel et de l'environnement lors de leurs productions. De nombreux sous-traitants se sont spécialisés dans ce domaine durant les dernières années. Cela leurs permet de se différencier parmi le grand nombre de façonniers sur le marché et de répondre à la demande croissante de la production de substances hautement actives par les grands laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers préfèrent investir dans le domaine de la recherche et sous-traitent la production de ces nouvelles molécules. Cette thèse présente la classification des substances actuellement sur le marché et définit ces nouveaux produits hautement actifs. L'importance de la sous-traitance dans ce domaine est démontrée par un chiffre d'affaire mondial élevé ces dernières années. La plupart des sous-traitants possède des locaux et des équipements existants. Au vu de l'investissement nécessaire pour de nouveaux locaux, il est important de connaître les technologies de confinement utilisables et la protection du personnel à mettre en place. Les formes galéniques les plus répandues, que ce soit pour des produits standards ou hautement actifs sont les formes sèches. Ce document décrit les technologies utilisables pour la fabrication des formes solides. Cependant, la mise en place de protections collectives et individuelles n'est pas suffisante, les locaux et les systèmes de ventilation des bâtiments présentent également des particularités. En fonction de la toxicité de la substance, des moyens plus ou moins importants sont recommandés dans le but final de pouvoir délivrer suffisamment de médicaments de cette classe aux patients tout en assurant la protection du personnel des industries pharmaceutiques et de l'environnement.

MOTS CLES : Principe actif hautement actif, Transfert de produit, Production, Classification, Confinement, Sous-traitance

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|---|-------------------------|---|
| Mme Laure Morello Mme Anne Sapin-Minet | | Expérimentale <input type="checkbox"/> |
| | | Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | Travail personnel <input type="checkbox"/> |
| | | Thème 6 |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle