



HAL
open science

Détection de la présence de nitrosamines dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique et gestion du risque

Jessica Rivière

► **To cite this version:**

Jessica Rivière. Détection de la présence de nitrosamines dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique et gestion du risque. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042783

HAL Id: hal-04042783

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042783>

Submitted on 19 Oct 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 septembre 2022, sur un sujet dédié à :

Détection de la présence de nitrosamines dans les médicaments : impact
pour l'industrie pharmaceutique et gestion du risque

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Jessica RIVIERE

née le 11 janvier 1995

Membres du Jury

Président : M. Jean-Bernard REGNOUF-DE-VAINS (Professeur des Universités)

Juges : M. Michel BOISBRUN, Directeur (Maître de conférences, Pharmacien)

Mme. Caroline MOUSSET, Jury (Pharmacien - Responsable Assurance Qualité Produit)

M. Robin POTOZNY, Jury (Ingénieur Qualité)

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 – 2022

Pharma Plus ENSIC
Pharma Plus ENSAIA
Pharma Plus ENSGSI
Cellule de Formation Continue et Individuelle
Commission d'agrément des maîtres de stage
ERASMUS

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Xavier BELLANGER
Igor CLAROT
Luc FERRARI
François DUPUIS
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Patricik MENU
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
François BONNEAUX
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* 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

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

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) 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

Membres du jury :

A mon Président de Thèse, Monsieur Jean-Bernard REGNOUF-DE-VAINS,
Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci également pour vos enseignements et votre accompagnement au sein de la filière industrielle.

A mon Directeur de Thèse, Michel BOISBRUN,
Merci pour votre confiance sur le développement du sujet de cette thèse.
Merci pour votre accompagnement et vos encouragements lors de la rédaction, mais également lors de vos enseignements et travaux pratiques au cours des années de Pharmacie.

A Caroline MOUSSET,
Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse, merci pour le temps consacré aux relectures et pour le partage de ton expérience.

A Robin POTOZNY,
Merci également d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse, merci pour ton soutien et ton humour qui ont su maintenir ma motivation sur la dernière ligne droite.

Mes proches

A ma famille, mes parents, mes sœurs et mes frères qui m'ont soutenus et encouragés pendant ces longues années d'études.

A mon papi Henry qui aurait été si fier d'assister à cette soutenance.

Je vous remercie pour avoir toujours été là.

Un grand merci également à tous mes amis pharmaciens qui ont su rendre ses années universitaires plus belles.

Merci à toi Pauline d'avoir toujours répondu présente, même d'un bout à l'autre de la France.

A mes collègues et amis rencontrés au cours de mes stages et emplois, merci pour votre accueil, le partage de vos connaissances et de votre expérience.

TABLE DES MATIERES

Chapitre 1 : La Qualité dans l'Industrie Pharmaceutique	3
I. L'Industrie Pharmaceutique	5
II. La production pharmaceutique	6
III. La Qualité	7
A. Définition	7
B. Application dans l'industrie pharmaceutique	8
1. Le service assurance qualité	8
2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	10
IV. Le Risque	11
C. Exemple de risque qualité produit : la contamination	12
D. Exigences réglementaires dans la gestion du risque Qualité	14
E. L'ICH Q9 (11)	14
1. Processus de gestion du risque	15
2. Initiation du processus de gestion des risques	17
3. Appréciation du risque	17
4. Maîtrise du risque	20
5. Revue du risque	21
F. Les outils de gestion du risque qualité	22
6. Diagramme d'Ishikawa	23
a) Matière / Matériaux	24
b) Moyen / Matériel / Machine	24
c) Méthode	25
d) Milieu	25
e) Management / Main d'œuvre	25
7. AMDEC	26
a) Découpage fonctionnel	27
b) Analyse des défaillances : causes et effets	27
c) Analyse de la criticité	28
d) Actions correctives mises en œuvre	30
Chapitre 2 : Présence de nitrosamines dans les médicaments	31
I. Contexte	33
II. Les nitrosamines	34
A. Qu'est-ce que les nitrosamines ?	34
1. Les sources de nitrosamines	36
2. Formation en milieu aqueux	37
3. Formation en milieu gazeux	38
4. Exemple de la formation de la NDMA	38
B. Exposition humaine aux nitrosamines	39
1. Alimentation :	40
2. Industrie cosmétique	41
3. Eaux de consommation humaine	43
4. Médicament	43
C. Quel danger pour l'Homme ?	47
III. Directive de l'EMA relative aux nitrosamines	48
A. Mesures de modération des risques	49
1. Sartans et traitement de l'HTA en France	49
2. Rappels de lot par l'ANSM	50
B. Décision de l'EMA	52

1.	Phase 1 : Évaluation des risques -----	55
2.	Phase 2 : Analyses de confirmation -----	56
3.	Phase 3 : modification de l'AMM -----	57
C.	Enjeux pour l'industrie pharmaceutique-----	57
Chapitre 3 : Gestion du risque nitrosamine dans l'industrie pharmaceutique-----		59
I.	Méthodologie-----	63
A.	Exigences de l'EMA-----	63
B.	Outil disponible -----	66
1.	Catégorisation du type d'excipient -----	67
2.	Utilisation de nitrite de sodium, autres nitrites ou agent nitrosant -----	67
3.	Analyses réalisées sur l'excipient -----	68
4.	Utilisation d'eau pendant le procédé de fabrication -----	68
5.	Présence d'amine secondaire ou tertiaire durant le procédé de fabrication -----	69
6.	Présence d'amide, amine primaire ou sel d'ammonium durant le procédé de fabrication -----	69
7.	Utilisation de solvants recyclés-----	70
8.	Utilisation d'équipements polyvalents -----	70
9.	Champ d'utilisation-----	71
II.	Application de la gestion du risque nitrosamine -----	72
A.	Préalable-----	72
1.	Présentation de la spécialité <i>Delta</i> [®] -----	74
2.	Formulation pharmaceutique -----	74
B.	Identification des sources potentielles de nitrosamines-----	75
1.	Matière-----	76
2.	Matériel-----	79
3.	Méthode : -----	81
4.	Milieu -----	82
5.	Main d'œuvre-----	83
C.	Analyse et évaluation de la criticité-----	85
D.	Conclusion sur l'analyse de risque-----	89
III.	Résultats obtenus-----	90

GLOSSAIRE

AMDE : Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (FMEA - *Failure Mode and Effect Analysis*)

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

API : *Active Pharmaceutical Ingredient* – substance active pharmaceutique

APR : Analyse préliminaire des risques

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP – *Good Manufacturing Practice*)

CHMP : Comité des médicaments à Usage Humain

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC - *International Agency for Research on Cancer*),

CTA : Centrale de Traitement de l'Air

DEA : Diéthylamine

DMA : Diméthylamine

DMF : Diméthylformamide

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne du Médicament)

ERP : *Enterprise Resource Planning*

FDA : *Food and Drug Administration*

HACCP : *Hazard Analysis and Critical Control Points*

HAS : Haute Autorité de Santé

HAZOP : *Hazard Operability Analysis*

HTA : Hypertension Artérielle

ICH : Conseil International d'Harmonisation

IPEC : *International Pharmaceutical Excipients Council*

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

NDBA : *N*-nitrosodibutylamine

NDEA : *N*-nitrosodiéthylamine

NDIPA : *N*-nitrosodiisopropylamine

NDMA : *N*-nitrosodiméthylamine

NEIPA : *N*-nitroso-éthylisopropylamine (ou NIPEA, *N*-nitrosoisopropylethylamine)

NMBA : *N*-nitroso-Nméthyl-4-aminobutyrique

NMPA : *N*-nitrosomethylphenylamine

OMS : Organisation Mondial de la Santé (WHO - *World Health Organization*)

QSP : Quantité Suffisante Pour

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Hiérarchie des autorités compétentes dans la gestion des activités pharmaceutiques.....	6
Figure 2 : Schéma général de gestion du risque qualité	16
Figure 3 : Exemple d'une grille d'évaluation qualitative du risque	19
Figure 4 : Exemple d'évaluation quantitative du risque	19
Figure 5 : Représentation du diagramme 5M	24
Figure 6 : Exemple d'évaluation de la criticité	30
Figure 7 : Structure moléculaire du valsartan (drug Bank).....	33
Figure 8 : Structure moléculaire générale des nitrosamines.....	34
Figure 9: Synthèse d'une nitrosamine avec une amine secondaire (substrat nitrosable) et de l'acide nitreux (agent nitrosant).....	35
Figure 10 : Molécule de triethanolamine	42
Figure 11 : Noyau tétrazole	45
Figure 12 : Comparaison des voies de synthèse du Valsartan (46).....	45
Figure 13 : Formation de la NDMA au cours de la synthèse du valsartan (48).....	46
Figure 14 : Origine et structure chimique des nitrosamines (50).....	47
Figure 15: Structure moléculaire de la ranitidine.....	53
Figure 16 : Nombre de lots rappelés pour différentes spécialités pharmaceutiques en selon le principe actif (46).....	54
Figure 17 : Synthèse de nitrosamine (à partir d'amine primaire), rapidement converti en sel de diazonium.....	69
Figure 18 : Sources de nitrosamines à considérer	73
Figure 19 : Diagramme 5M pour l'identification des sources potentielles de nitrosamines dans la spécialité Delta®.....	75
Figure 20 : Schéma d'un filtre à module lenticulaire.....	80
Figure 21 : Exemple d'une méthode d'habillage (77).....	84

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Exemple de score de gravité	29
Tableau 2 : Exemple de score d'occurrence	29
Tableau 3 : Exemple de score de détectabilité.....	29
Tableau 4 : Nom, formule et n° CAS de la NDMA.....	36
Tableau 5 : Molécules de la famille des sartans.....	44
Tableau 6 : Nitrosamines recherchées dans les médicaments (64)(65)	64
Tableau 7 : Composition de la spécialité Delta®.....	74
Tableau 8 : Conclusion sur le risque de présence de nitrosamines associé à chaque excipient	77
Tableau 9 : Grille de cotation pour l'analyse de risque de présence de nitrosamines	85
Tableau 10 : Grille de calcul de la criticité du risque de présence de nitrosamines ..	86
Tableau 11 : Classification du risque de présence de nitrosamines en fonction de la criticité	86
Tableau 12 : Tableau d'AMDEC du risque de présence de nitrosamines provenant de la matière.....	87
Tableau 13 : Réévaluation du risque de présence de nitrosamines provenant de la matière.....	88

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Recommandation de la HAS concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte

Annexe 2 : Information suite à un défaut de qualité de certains médicaments

Annexe 3 : Questionnaire IPEC

INTRODUCTION

Tout au long du cycle de vie du médicament, la priorité des industries de santé à tous les niveaux est la protection du patient. La production des médicaments est assujettie à de nombreuses normes et des exigences leur permettant d'atteindre un niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité. L'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament ainsi que sa sécurité, ce qui pourrait avoir des conséquences sur la santé publique.

Face à de tels enjeux, les entreprises doivent fonder un système de management des risques conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'objectif de la gestion du risque qualité défini dans la partie III des BPF selon l'ICH Q9 est de pouvoir anticiper les dangers potentiels pouvant menacer l'entreprise à tous les niveaux. L'application des dispositions qui y sont décrites permet d'assurer à la fois la protection des patients, mais également la pérennité de l'entreprise.

La contamination des médicaments par les nitrosamines est un sujet de santé publique qui a remis en cause le critère de sécurité de l'ensemble des produits de santé.

Les sources de contaminations à différents niveaux ont été étudiées par les entreprises afin de garantir la production d'un médicament ne présentant aucun risque pour le patient.

A travers cette thèse, nous aborderons les principes généraux de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique permettant de satisfaire aux exigences réglementaires. Nous définirons ensuite ce que sont les nitrosamines et les conséquences de leur découverte dans les médicaments.

Enfin, dans le cadre d'un premier emploi, j'ai eu l'occasion d'appliquer cette démarche de gestion du risque nitrosamine, qui sera présentée à titre d'exemple en dernière partie.

Chapitre I :

La Qualité dans l'Industrie Pharmaceutique

I. L'Industrie Pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique, aussi appelée industrie du médicament, est un secteur qui regroupe à la fois des activités de Recherche & Développement, de Production, de Vente & Marketing et de Distribution (1).

Ces activités peuvent être regroupées au sein d'un même laboratoire pharmaceutique, être divisées en plusieurs sites appartenant à un seul laboratoire, ou bien être dispatchées sur diverses entités : c'est ce que l'on appelle la sous-traitance.

Quelle que soit l'organisation choisie, les activités sont soumises à des normes et des réglementations émanant d'agences à différents niveaux.

Au niveau national, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) s'assure du respect de la réglementation en cohérence avec l'activité de l'entreprise sur le territoire français (2).

Au niveau Européen, l'Agence Européenne du Médicament (en anglais « European Medicines Agency » pour EMA) est chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments au sein de l'Union Européenne (3).

Enfin, au niveau international, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (en anglais « World Health Organization » pour WHO) a pour mission de s'assurer que les produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international soient conformes aux normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité (4).

La figure 1 ci-dessous schématise la hiérarchie des organisations.

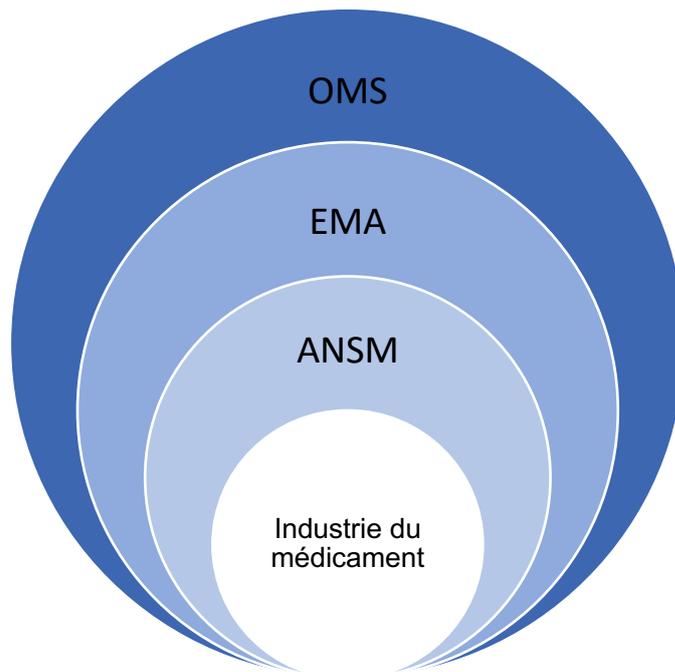


Figure 1 : Hiérarchie des autorités compétentes dans la gestion des activités pharmaceutiques

II. La production pharmaceutique

La famille des métiers de la production occupe la part la plus importante de l'industrie du médicament. Elle regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle se doit de répondre à des normes de qualité au niveau national, européen et international très strictes garantissant le respect des règles d'hygiène, d'environnement et de sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé (1).

Afin d'être commercialisés, les médicaments produits doivent posséder une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui garantit que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant et qu'il peut être mis à disposition des patients dans des conditions d'utilisations précises (5).

Pour répondre à ces exigences, l'ANSM publie un guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) aussi appelé *Good Manufacturing Practice* (GMP) en anglais.

Ce guide donne des directives générales permettant à l'industriel pharmaceutique de fournir des produits pharmaceutiques de la qualité et de la sécurité requises.

Il s'agit d'un texte opposable, qui sert de référence lors des inspections effectuées par les autorités compétentes dans le but de s'assurer de la conformité des médicaments aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité (6).

III. La Qualité

A. Définition

De manière générale, on définit le terme de « qualité » comme un « ensemble des caractères, des propriétés, qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on en attend ». La qualité renvoie souvent à la vision de quelque chose qui est supérieur à la moyenne (*dictionnaire Larousse*).

Mais dans le monde de l'industrie, la qualité constitue en réalité un domaine.

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) définit la qualité comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet (produit ou service) à satisfaire des exigences ».

Dans une entreprise, quel que soit le domaine, la notion de qualité est indispensable à tous les niveaux. L'objectif de toute entreprise est de fournir un produit ou un service de qualité qui réponde à une demande et un besoin dans le but de satisfaire un client final (7).

En ce qui concerne l'industrie du médicament, on peut distinguer deux types de satisfaction client :

- La satisfaction du client externe :
 - Les donneurs d'ordre, en cas de sous-traitance, qui sont satisfaits du service fourni
 - Les autorités de santé qui constatent que les BPF sont respectées,
 - Les professionnels de santé, qui sont en mesure de prescrire, dispenser, et administrer les médicaments (disponibilité des produits de santé)

- Les patients, qui ont la possibilité de suivre leur traitement avec des médicaments qui respectent des normes de sécurité, qualité et efficacité
- La satisfaction du client interne :
 - La direction de l'entreprise, qui est en mesure de répondre aux besoins de ses clients externes
 - Les parties prenantes de l'entreprise (pour l'aspect économique)
 - L'ensemble des collaborateurs de l'entreprise ayant participé à fournir le produit ou service.

B. Application dans l'industrie pharmaceutique

La Qualité est une unité organisationnelle indépendante de la production. Dans l'industrie pharmaceutique, elle est souvent divisée en deux services qui sont l'Assurance Qualité et le Contrôle Qualité.

Le service Assurance Qualité agit de manière prospective sur le produit : il est en charge de développer, mettre en place et maintenir un système de management de la qualité suffisamment robuste pour garantir un produit et/ou un service de qualité (8).

Le Contrôle Qualité quant à lui permet de vérifier/contrôler la conformité aux spécifications (9).

1. Le service assurance qualité

Le guide des BPF définit l'assurance qualité comme « l'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus. »

En règle générale, le service assurance qualité est divisé en 4 pôles qui s'articulent ensemble :

- L'assurance qualité système

Elle est en charge de la partie documentaire du système qualité pharmaceutique par la création, le contrôle, le suivi et l'enregistrement de toutes les activités pouvant avoir un impact sur la qualité des médicaments (rédaction et suivi des procédures, instructions, modes opératoires, documents d'enregistrement, etc...).

- L'assurance qualité produit ou opérationnelle

Elle est en charge d'accompagner les différents processus de l'entreprise intervenant dans le cycle de production, dès la réception des matières premières jusqu'à l'expédition du produit fini (déviations, incidents non-qualité, validation des dossiers de fabrication). Elle est également en charge des différents aléas pouvant apparaître après distribution au travers de réclamations (réclamations de produits et de services).

- L'assurance qualité fournisseur

Elle est en charge du suivi de l'agrément et du suivi de l'ensemble des fournisseurs et des prestataires d'activités externalisées en lien avec l'activité pharmaceutique de l'entreprise (fournisseur de matières premières, d'articles de conditionnement, prestataire de prévention et de lutttes contre les nuisibles, etc...).

- La compliance réglementaire

Ce service doit s'assurer que l'ensemble des activités de l'entreprise soient toujours en conformité avec les exigences réglementaires en vigueur.

2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

L'industrie pharmaceutique se doit de mettre en place et maintenir un système d'assurance qualité à tous les niveaux du cycle de vie d'un médicament : du développement, de la fabrication jusqu'à la libération des produits.

Un produit pharmaceutique ayant obtenu une AMM ne peut être fabriqué que par un fabricant titulaire d'une autorisation de fabrication, dont les activités sont inspectées régulièrement par une autorité nationale compétente, soit en France par l'ANSM (5).

D'après l'OMS les BPF sont définies comme « un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Ainsi, le guide des BPF consacre son premier chapitre aux directives concernant le système qualité pharmaceutique. « Le fabricant doit admettre sa responsabilité dans l'obtention de la qualité des produits pharmaceutiques qu'il fabrique et qu'ils sont adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché et qu'ils n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante ».

Sans énumérer tout ce que doit contenir un système qualité pharmaceutique, nous pouvons relever, dans le guide des BPF, que l'organisme doit pouvoir mettre en place « des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit » ainsi qu'« un système de gestion du risque qualité » (10).

IV. Le Risque

Dans l'industrie pharmaceutique, la gestion du risque qualité est un processus à part entière, qui s'inscrit au sein du Système Qualité.

C'est « un processus méthodique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie ». Elle peut être appliquée de façon prospective ou bien rétroactive (11).

Avant toute chose, quelques notions sont à définir (11) :

- Danger : source potentielle d'un dommage
- Détectabilité : capacité à mettre en évidence ou identifier un danger
- Dommage : conséquence défavorable pour la santé liée à un problème qualité ou de non-disponibilité d'un médicament.
- Gravité : mesure des conséquences possibles d'un danger

D'après les BPF, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité. En d'autres termes, cela signifie que le risque correspond à l'association de la probabilité d'apparition (occurrence) d'un évènement redouté (incident) et la gravité de ses conséquences sur une finalité.

En effet, dans une approche par la gestion des risques, on considérera 2 paramètres qui sont la probabilité d'apparition de l'évènement et la gravité des conséquences.

Attention, par abus de langage, la notion de risque est souvent confondue avec la notion de danger. Un danger est une situation, une pratique, un environnement, qui peut être à l'origine d'un dommage pour quelqu'un ou quelque chose. Par exemple, un sol glissant est un danger, et le risque qui en découle est de tomber en glissant sur ce sol.

Le danger est lié au risque, il faut pouvoir identifier le danger pour comprendre le risque auquel nous sommes exposés. S'il n'y a pas de danger, alors il n'y a pas de risque.

Dans le cas des produits pharmaceutiques, la qualité doit aboutir en priorité à la protection des patients. Lors d'une gestion des risques, le patient est considéré comme une victime potentielle d'une non-qualité(12).

La partie III des BPF reprend l'ICH Q9 (11) qui est une ligne directrice de l'EMA sur le Management du risque qualité. Elle propose ainsi une approche de la gestion des risques en apportant des renseignements sur les principes et l'utilisation d'outils.

Une gestion efficace des risques doit permettre à l'entreprise une prise de décisions plus pertinente et éclairée face aux différentes situations rencontrées.

Elle permet aussi de présenter aux autorités compétentes et aux clients la capacité de l'entreprise à gérer des risques potentiels en présentant une justification et un plan de surveillance des évènements.

C. Exemple de risque qualité produit : la contamination

La partie II des BPF définit la contamination comme l'« introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport ».

La contamination est un risque pour la qualité du produit fini, conduisant à un médicament ne répondant plus aux exigences définies dans son dossier d'AMM. Ainsi, il ne répond plus à un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant.

Le médicament est exposé à différentes sources de contaminations potentielles à toutes les étapes de sa vie : des matières premières qui le constituent, en passant par les différents procédés de fabrication, jusqu'à son conditionnement en produit fini, mais aussi durant sa conservation jusqu'à sa consommation par le patient final.

On distingue plusieurs types de contaminations :

- La contamination croisée

Selon les BPF, il s'agit de la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit. Elle peut concerner les étapes de fabrication, mais également les étapes de conditionnement, pouvant ainsi aboutir à un médicament ne se trouvant pas dans le bon packaging (10).

- La contamination particulaire

Il s'agit d'une contamination par des particules inertes tels que les fibres de vêtement, les particules de matières premières, et/ou par des particules biologiques comme les cheveux, poils, particules de peau (13).

- La contamination microbiologique

On parle également de biocontamination. Elle est due à une contamination par des organismes vivants tels que des levures, moisissures, bactéries et virus qui sont capables de se développer dans des conditions favorables (apport nutritif, température...) et se multiplient rapidement sur des surfaces.

Pour s'assurer de l'absence d'une contamination microbiologique, des analyses sont réalisées sur les matières premières et sur le médicament (en cours de fabrication et sous sa forme de produit fini).

Les principales sources d'une contamination microbiologique sont un nettoyage des équipements insuffisant, une mauvaise conservation des matières premières ou le non-respect des règles d'hygiène par le personnel intervenant dans les opérations de production et/ou de prélèvement pour contrôle (14).

- La contamination chimique

La contamination chimique d'un médicament peut se produire par le biais des substances actives et des excipients mais aussi par le biais des produits intermédiaires ou encore des agents de nettoyage utilisés sur les équipements.

Pour s'assurer de l'absence d'une contamination chimique, des contrôles analytiques sont réalisés sur les matières premières avant la fabrication, mais également sur le médicament (en cours de fabrication, et sous sa forme de produit fini) (15).

Certaines méthodes d'analyse sont référencées dans différentes Pharmacopées (Européenne, Chinoise).

Les Pharmacopées donnent des indications quantitatives pour chaque type de contaminants chimiques, appelés impuretés, ayant un seuil de détectabilité suffisant permettant de s'exprimer sur l'acceptabilité ou non de la matière première ou du médicament.

Il faut cependant noter que certains contaminants chimiques persistent mais à des seuils non détectables.

D. Exigences réglementaires dans la gestion du risque Qualité

Les risques auxquels sont exposées les entreprises découlent bien évidemment de leur domaine. Ainsi, les exigences réglementaires sont spécifiques : les exigences ne seront pas les mêmes dans le domaine de l'automobile, de l'agroalimentaire et de l'industrie pharmaceutique.

Concernant la réglementation relative au domaine de l'industrie pharmaceutique la gestion des risques occupe une part importante du système qualité. Cependant, ces textes réglementaires ne décrivaient à l'origine que les grands principes de la méthodologie à appliquer.

E. L'ICH Q9 (11)

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation (ICH) a adopté le 9 novembre 2005 l'ICH Q9 : « Quality Risk Management » relative à la gestion du risque dans l'industrie pharmaceutique. L'objectif est de proposer une approche systématique de la gestion du risque qualité.

Cette ligne directrice a été intégrée dans la Partie III des BPF. Elle sert de base, indépendamment des autres documents Qualité ICH, et complète les pratiques, les exigences, les normes et les lignes directrices Qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et son cadre réglementaire.

L'ICH Q9 fournit les principes de la gestion des risques et propose des outils permettant son évaluation et sa maîtrise dans le temps. Le texte n'impose en aucun cas un choix spécifique d'outils, il laisse à chaque secteur industriel libre cours à l'utilisation des outils qui lui semble les plus adaptés à la problématique pour mettre en place une démarche logique.

Une approche adaptée de la gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament pour le patient en apportant des moyens proactifs d'identification et de contrôle des potentiels écarts de qualité tout au long du cycle de vie du médicament.

Par ailleurs, la gestion du risque qualité permet de justifier auprès des autorités compétentes de la capacité de l'entreprise à traiter ses risques potentiels et favorise une prise de décision éclairée en cas d'anomalie.

L'objectif de la gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique doit toujours aboutir à la protection du patient.

Ainsi, l'ICH Q9 s'applique à la fois aux étapes de développement, de fabrication, de distribution des substances actives, des médicaments, ainsi que l'utilisation des matières premières, solvants, excipients et articles de conditionnement.

1. Processus de gestion du risque

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité pour atteindre et maintenir la qualité et la sécurité des médicaments. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Elle s'appuie sur 2 principes fondamentaux qui sont :

- L'évaluation du risque qualité, basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient ;
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité, proportionné au niveau de risque considéré.

L'ICH Q9 résume ces étapes de gestion du risque à travers le schéma présenté en figure 2.

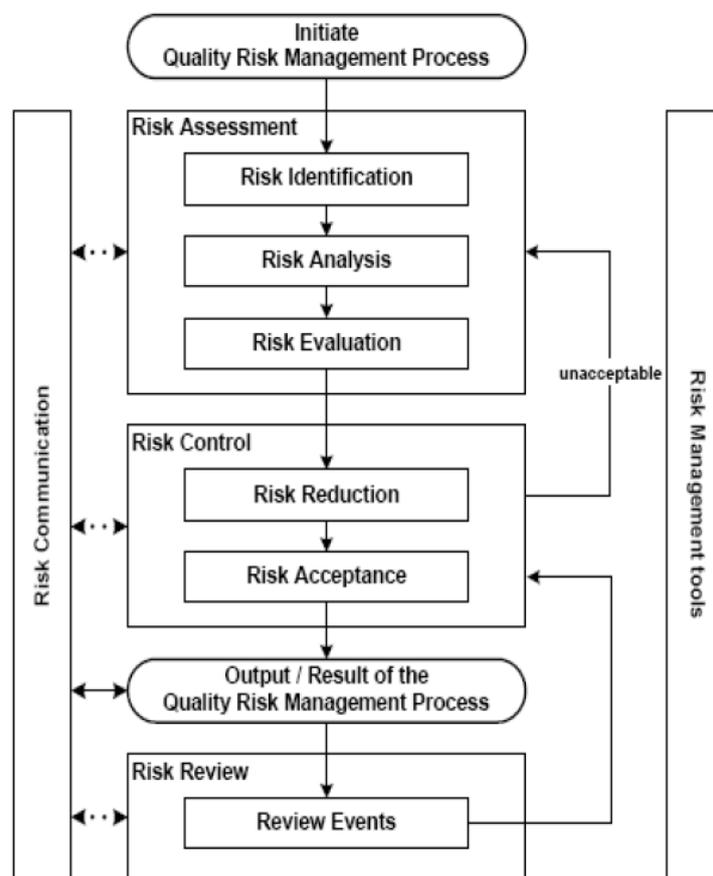


Figure 2 : Schéma général de gestion du risque qualité

Les étapes de décision ne sont pas indiquées dans le diagramme car elles peuvent intervenir à chaque étape du procédé. On peut choisir de revenir à l'étape précédente pour approfondir le degré d'information, d'ajuster le modèle de risque ou bien même de clore le procédé de gestion du risque en l'état sur la base d'informations suffisantes.

2. Initiation du processus de gestion des risques

La gestion du risque qualité est composée de processus systématiques conçus permettant de coordonner, faciliter et améliorer la prise de décision en se basant sur les connaissances scientifiques des risques potentiels.

Pour permettre l'initiation et la planification du processus de gestion du risque qualité, les étapes à respecter sont :

- Définir le risque, ou des hypothèses pertinentes identifiant un risque potentiel
- Réunir des informations contextuelles et/ou des données concernant l'impact potentiel sur la santé du patient
- Désigner le responsable du projet et attribuer les ressources nécessaires
- Fixer le calendrier, le type de résultat escompté et le niveau de prise de décision approprié.

3. Appréciation du risque

La première étape de la gestion du risque est l'appréciation du risque. Elle repose en premier lieu sur l'identification d'un danger potentiel, son analyse puis l'évaluation des risques qui en découlent. L'appréciation du risque doit être très précise, c'est une étape importante car elle constitue la base de la gestion du risque.

- Identification du risque :

L'identification du risque repose sur une description très précise du danger identifié et du risque associé.

Cette description peut se baser sur des données historiques, une analyse théorique, les opinions et/ou préoccupations des parties prenantes.

L'identification du risque potentiel commence par la question « Quels problèmes puis-je rencontrer dans ce contexte précis ? » et inclut l'énumération de toutes les

conséquences possibles. Cette question sert de base aux étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité.

Les risques dont les conséquences sont considérées comme critiques pour l'entreprise devront être traités en priorité. Comme précisé précédemment, le degré d'effort du processus de gestion du risque qualité est proportionné au niveau de risque considéré. Il n'est en effet pas possible de traiter tous les risques identifiés en même temps, une priorisation doit être établie.

Des outils sont énumérés dans la ligne directrice permettant une identification et une analyse de criticité des risques identifiés. Ils seront présentés dans la suite du document.

- L'analyse du risque

L'analyse du risque permet d'estimer le niveau de risque associé aux dangers identifiés. Elle doit permettre de répondre à la question « Quelle est la probabilité de rencontrer ce risque et peut-on le détecter ? ».

L'analyse du risque permet donc de détailler la **probabilité** de survenue de l'évènement (occurrence), sa **gravité** et ses moyens de **détections**.

- L'évaluation du risque

L'évaluation du risque permet une mesure qualitative ou quantitative de l'impact du dommage potentiel identifié. L'appréciation du niveau de risque se mesure par la question « quelles seraient les conséquences si l'évènement se produisait ? ».

L'évaluation du risque reste cependant subjective car elle est limitée par les connaissances pharmaceutiques des participants et l'identification d'issues hypothétiques.

Comme défini précédemment, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité.

Dans le cas d'une mesure qualitative, des objectifs tels que « mineur, majeur, critique » sont souvent utilisés, comme présenté sur la figure 3.

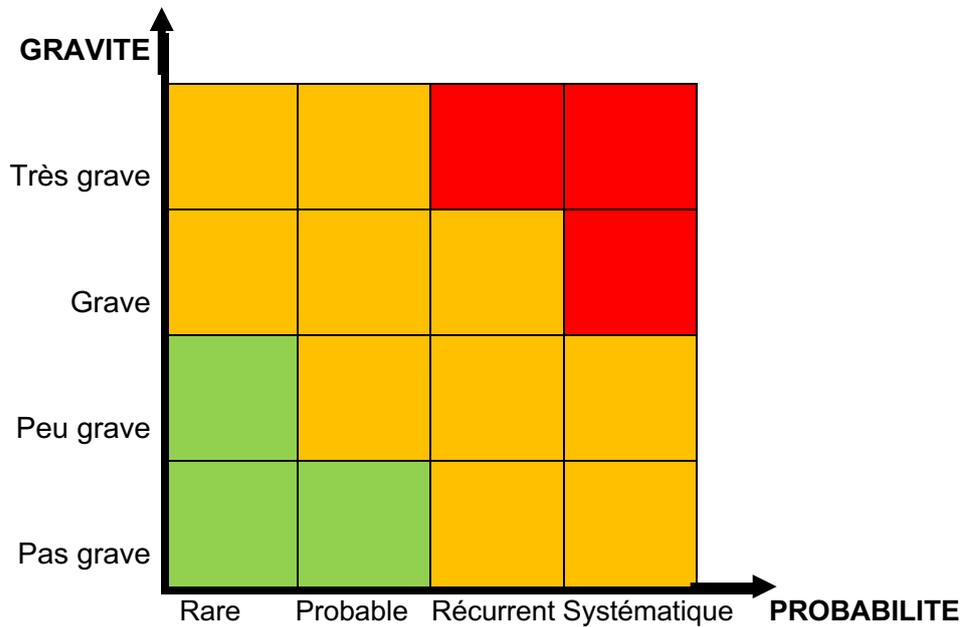


Figure 3 : Exemple d'une grille d'évaluation qualitative du risque

Pour les mesures quantitatives, le risque est exprimé par le calcul d'un score dont les critères ont préalablement été définis, comme présenté en figure 4.

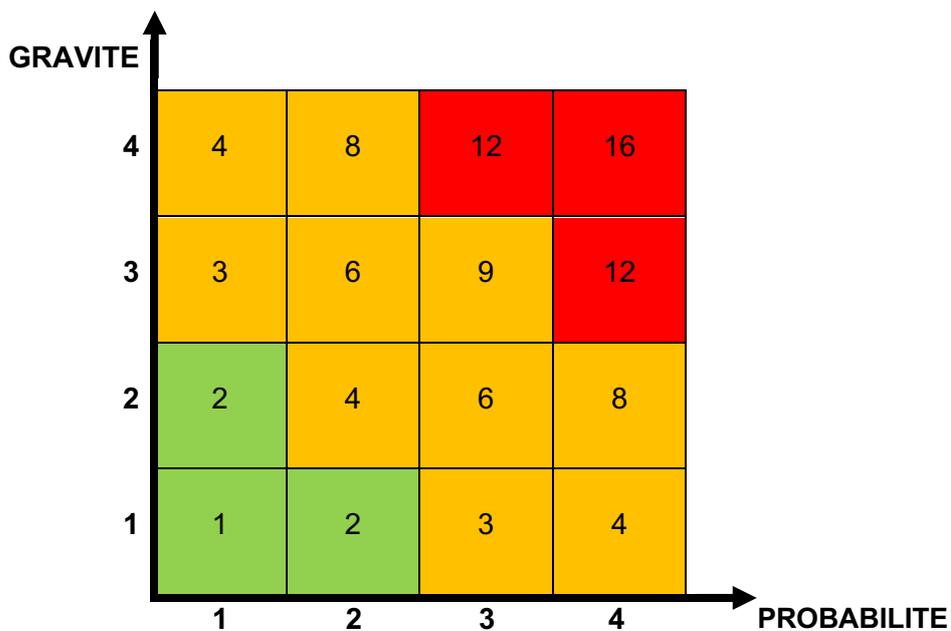


Figure 4 : Exemple d'évaluation quantitative du risque

4. Maîtrise du risque

Vient ensuite l'étape de la maîtrise du risque. Celle-ci vise à réduire le risque précédemment évalué, afin d'arriver à un seuil d'acceptation du risque. On se questionne alors sur le niveau d'acceptabilité du risque et sur ce qui peut être mis en place pour supprimer ou diminuer le risque.

Le risque est considéré comme maîtrisé lorsqu'il est ramené à un niveau acceptable.

On travaille autour de questions comme :

- Peut-on accepter un tel risque ?
- Qu'est-ce que l'on peut envisager pour diminuer ou éliminer ce risque ?
- La solution envisagée sera-t-elle intéressante au regard des bénéfices, des coûts, des ressources, du risque lui-même ?
- Cela va-t-il générer de nouveaux risques ? si oui, il faudra les intégrer au processus de gestion des risques.

Ces questions doivent permettre d'orienter la prise de décision entre la réduction du risque et l'acceptation du risque en l'état.

- La réduction du risque

Si le risque a été évalué comme critique, l'entreprise sera dans l'obligation de mettre en place des actions dans le but de réduire le niveau de probabilité, le niveau de gravité, ou bien le niveau de détection si ce dernier critère fait également partie de l'outils d'analyse du risque.

Une action sera donc mise en place dans cette optique, et elle ne sera considérée comme clôturée que lorsque le niveau du risque sera abaissé à un niveau acceptable.

- L'acceptation du risque en l'état

Accepter le risque en l'état signifie que l'entreprise est consciente du risque auquel elle s'expose, mais elle estime qu'il reste faible, peu probable, sans gravité. Pour

rappel, l'objectif de la gestion du risque qualité doit toujours aboutir à la protection du patient.

Ainsi, un tel choix doit pouvoir se justifier par le fait que le degré d'effort à mettre en place est disproportionné face à l'enjeu de protection pour le patient.

L'ensemble des étapes détaillées doivent être documentées afin de permettre une traçabilité et une communication à l'ensemble des parties prenantes de l'entreprise.

Ce document doit en effet pouvoir être présenté aux autorités compétentes ou aux donneurs d'ordre dans le cas des entreprises sous-traitantes afin de justifier de la robustesse du processus de gestion du risque et des décisions prises.

5. Revue du risque

A présent, le risque est considéré comme maîtrisé, c'est-à-dire à un niveau acceptable. La gestion du risque est un processus qui doit vivre avec l'entreprise, c'est pourquoi il doit être périodiquement revu pour s'assurer que les actions choisies ont correctement été mises en place, que ce sont des solutions durables dans le temps, et que leur efficacité se maintient dans le temps. La revue doit également permettre de s'assurer que les actions choisies n'ont pas fait apparaître de nouveaux risques à l'issue de leur mise en place.

De plus, avec la vie de l'entreprise, de nouvelles connaissances techniques et scientifiques peuvent apparaître, pouvant rendre nécessaire de faire une nouvelle appréciation du risque et de corriger si besoin des décisions qui auraient été prises auparavant.

Cette étape de revue doit donc faire l'objet d'une périodicité définie par l'entreprise, et participe à l'amélioration continue du processus de gestion du risque.

F. Les outils de gestion du risque qualité

Il existe de nombreux « outils qualité » reconnus pour permettre une bonne gestion du risque qualité.

L'ICH Q9 propose une liste non exhaustive :

- AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
- Analyse par arbre des défaillances
- HACCP : Analyse des dangers et maîtrise des points critiques (*Hazard Analysis and Critical Control Points*)
- HAZOP : Analyse de dangers-exploitabilité (*Hazard Operability Analysis*)
- Analyse préliminaire des risques (APR)
- Classement et filtration des risques (*risk ranking and filtering*)
- Outils statistiques complémentaires (Diagrammes de Pareto • Analyse de capacité des procédés, plans d'expériences...)

Ces outils, issus du milieu industriel au sens large, sont classés en deux catégories.

D'une part les méthodes dites inductives, qui débutent par l'analyse des causes pour aboutir aux conséquences : AMDEC, HACCP, HAZOP, APR.

D'autre part, les méthodes dites déductives, qui débutent par l'énumération des conséquences pour remonter jusqu'aux causes (Arbre des défaillances).

D'autres outils plus visuels peuvent être utilisés en complément, comme par exemple le diagramme d'Ishikawa (aussi appelé « méthode 5M »), ou encore la « méthode des 5 pourquoi ». Ces méthodes sont généralement utilisées en première intention afin de former une première base d'analyse de risque avant d'utiliser des méthodes plus détaillées.

L'outil le plus couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique est l'AMDEC car c'est une technique d'analyse préventive permettant de détecter des défaillances potentielles. En effet, c'est la méthode de référence pour la HAS. Le management du risque occupe aujourd'hui une place essentiellement dans les établissements de santé

en particulier pour la prise en charge médicamenteuse, ce qui impacte les industriels et la production pharmaceutiques (12).

C'est pourquoi dans la suite du document nous ne détaillerons que cette méthode.

6. Diagramme d'Ishikawa

Inventé par l'ingénieur japonais Kaoru Ishikawa (1915-1989), le diagramme d'Ishikawa est une méthode de brainstorming qui sert à mettre en évidence les différentes causes qui pourraient mener à une non-conformité de la Qualité du produit. Le diagramme d'Ishikawa est particulièrement bien adapté à la gestion des risques.

Sa représentation schématique lui vaut d'autres appellations comme le diagramme en arête de poisson, le diagramme de causes à effet ou encore le diagramme des 5M (16).

On identifie les dangers possibles de non-conformité et on les classe selon 5 catégories (d'où l'appellation 5M) :

- ✓ Matière/ Matériaux : ce qui est utilisé pour l'activité en question ;
- ✓ Moyen/Matériel/Machine : les équipements, logiciels et technologies utilisés pour la réalisation de l'activité ;
- ✓ Méthode : c'est le « mode opératoire », la manière dont l'activité est réalisée ;
- ✓ Milieu : le contexte, l'environnement dans lequel l'activité est réalisée ;
- ✓ Management/Main d'œuvre : tout ce qui concerne les ressources humaines, leurs formations et leurs qualifications (17).

On représente ensuite les causes identifiées sur un diagramme structuré permettant d'identifier visuellement les 5 classes, comme présenté sur la figure 5.

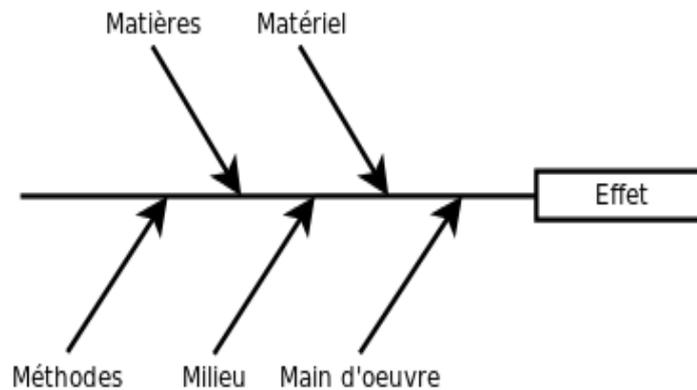


Figure 5 : Représentation du diagramme 5M

Dans le cadre de la gestion du risque en industrie pharmaceutique, cette méthode est très utilisée car elle permet une analyse en équipe pluridisciplinaire et une visualisation rapide de l'ensemble des causes ayant un impact sur la qualité produit selon l'étape du cycle de vie analysée (12)(18)(19).

a) Matière / Matériaux

Cette classe rassemble les matières premières, les produits intermédiaires, les produits finis, les articles de conditionnement, les utilités (eaux, vapeurs, gaz...), les réactifs, les produits de nettoyage, etc...

Par exemple, il est important que les matières et matériaux utilisés dans le cycle de vie du médicament soient correctement identifiés. En effet, une matière première mal étiquetée peut être à l'origine d'une non-conformité sur le produit final.

b) Moyen / Matériel / Machine

Cette catégorie comporte le matériel de production (équipement, petit matériel), le matériel de conditionnement, le matériel de contrôle (équipement de laboratoire), les outils informatiques (logiciel, ERP) ...

En production, le choix des équipements est important et doit permettre un nettoyage efficace. Dans le cas contraire, il pourrait être source de contamination croisée.

c) Méthode

Les méthodes de production, de stockage, de contrôle, de maintenance etc. peuvent être source de non-qualité produit. Le système documentaire, géré par l'assurance qualité (en collaboration avec les services concernés) doit permettre de garantir des méthodes adaptées et efficaces permettant d'assurer la qualité du produit et le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les opérations doivent faire l'objet de procédures et instructions précises permettant au personnel de suivre rigoureusement les méthodes en vigueur.

d) Milieu

Dans cette classe, on retrouve toutes les causes en lien avec la gestion de l'environnement, comme par exemple la propreté des locaux de production, le traitement de l'air, la gestion de la température, l'hygrométrie...

Une mauvaise maîtrise de la température de l'environnement durant le stockage des matières premières et/ou produits finis peut altérer leurs propriétés physico-chimiques entraînant une dégradation du produit : on fait alors face à un impact direct sur la qualité du produit.

e) Management / Main d'œuvre

Enfin, le personnel reste une source difficilement maîtrisable dans la gestion du risque. Certaines opérations doivent être manuelles et seront alors exposées aux risques d'erreur humaine, mais une industrie ne peut fonctionner sans l'homme. Les formations et resensibilisations sont alors un moyen de réduire l'erreur humaine.

Le personnel peut naturellement être une source de contamination pour le produit. Ainsi, le non-respect des règles d'hygiène et d'habillement peut provoquer une contamination microbienne pour le produit en cas de contact, mais également une contamination exogène par des particules (cheveux, cils, poils...).

7. AMDEC

L'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) est un outil de gestion du risque.

Cette méthode a été développée par l'armée américaine dans les années 1940 sous le nom de FMEA pour Failure Mode and Effect Analysis, traduit en français par Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets : AMDE. A cette époque, le but recherché était de développer une méthode permettant d'éliminer les causes potentielles de dysfonctionnements des munitions. Ayant fait ses preuves en termes d'efficacité, cet outil a été rapidement adopté par l'industrie aérospatiale. Puis dans les années 1970, plusieurs grands constructeurs automobiles, Ford le premier, commencèrent à l'utiliser (16).

L'AMDE a ensuite évolué pour devenir l'AMDEC, intégrant la gravité des défaillances pour déterminer le niveau de risque (= la criticité).

Elle permet d'identifier les défaillances potentielles en y associant leur cause d'apparition et d'analyser les conséquences sur le bon fonctionnement du processus étudié. On peut ensuite évaluer le risque grâce à une méthode de cotation préalablement définie, en prenant en compte les moyens de maîtrise déjà en place.

3 types d'AMDEC ont été développés :

- L'AMDEC Produit qui permet de vérifier la viabilité d'un produit développé par rapport aux exigences du client ou à l'utilisation prévue ;
- L'AMDEC Processus qui permet d'identifier les risques potentiels qui amèneront un procédé de fabrication à ne pas fonctionner ou à donner des produits non conformes ;
- L'AMDEC Moyen qui permet d'anticiper les risques liés au non-fonctionnement ou fonctionnement anormal d'un équipement, d'une machine (20).

Il s'agit de la méthode qualitative la plus utilisée, car elle a l'avantage de pouvoir être appliquée tout au long du cycle de vie d'un système (21).

La mise en place de cette méthode se distingue alors en quatre grandes étapes :

- Découpage fonctionnel ;
- Analyse des défaillances : causes et conséquences ;
- Analyse de la criticité ;
- Actions correctives mises en œuvre.

C'est une méthode très exhaustive qui nécessite de bien connaître le fonctionnement de l'activité analysée, c'est pourquoi il est important de pouvoir travailler en groupe de travail afin de se procurer le maximum d'informations.

a) Découpage fonctionnel

Avant d'analyser les modes de défaillances, il est important de décrire correctement le fonctionnement du système. Une des méthodes de découpage fonctionnel, est l'approche processus, qui consiste à réaliser un découpage de l'entreprise en différents processus comme par exemple la production, la qualité, la logistique etc...

b) Analyse des défaillances : causes et effets

Chaque activité décomposée au sein d'un processus pourra alors être analysée selon la méthode AMDEC. Le but est de déterminer quelles sont les défaillances qui peuvent être observées au cours de cette activité en s'appuyant sur la documentation disponible, l'expérience de chaque participant, les données historiques de l'activité, etc. Afin d'être le plus exhaustif possible, il ne faut pas négliger ou écarter les défaillances qui semblent, au premier jugement, être mineures.

Pour chaque défaillance potentielle identifiée, on déterminera ensuite la cause possible et sa conséquence en termes de qualité. Les causes possibles peuvent également être identifiées grâce au diagramme 5M dont la méthodologie a été précédemment décrite dans la partie IV.D.1.

c) *Analyse de la criticité*

La criticité permet l'évaluation du risque. Elle résulte du produit de la gravité d'une conséquence, par la fréquence d'apparition (occurrence) et par sa détectabilité. On a donc la formule de calcul de criticité suivante : $C = G \times O \times D$, avec :

- ✓ La gravité (G)
- ✓ L'occurrence (O)
- ✓ La détectabilité (D)

Elle permet de décider de la nécessité ou non d'apporter des actions correctives et/ou préventives, et de prioriser les actions à entreprendre. Ainsi, plus la criticité est élevée moins le risque est maîtrisé, et plus la mise en place d'actions sera prioritaire.

Pour chaque paramètre, il sera nécessaire d'élaborer une grille de cotation afin d'être homogène dans l'évaluation des risques identifiés. Il n'existe pas de grille universelle applicable pour toutes les AMDEC. La construction devra se faire en amont, selon les périmètres et l'objectif de l'analyse préalablement définis.

La grille de cotation est un élément « clé » de l'AMDEC car c'est selon les résultats de criticité que se feront les prises de décisions. C'est pourquoi il est important de bien réfléchir aux différentes situations pouvant se produire, voire même de faire plusieurs essais concrets avant de la valider (22).

Les tableaux 1, 2 et 3 présentés ci-après constituent un exemple de grille de cotation.

Gravité : La gravité mesure l'importance de la conséquence de la défaillance potentielle sur la qualité du produit ou du service (23). Quelques exemples sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Exemple de score de gravité

1	Non-conformité, constatée et corrigée au poste de travail = Pas grave
2	Non-conformité détectée par le client aval, en interne = Peu grave
3	Non-conformité constatée par le client final ou par l'utilisateur (sans impact sécurité) = Grave
4	Non-conformité constatée par le client final ou par l'utilisateur (avec impact sécurité) = Très Grave

Occurrence : L'occurrence représente la probabilité d'apparition de la défaillance potentielle. Elle est évaluée sur une période, c'est pourquoi il est nécessaire de fixer un cadre temporel avant de commencer l'AMDEC (23). Quelques exemples sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Exemple de score d'occurrence

1	Ne s'est jamais produit dans l'unité étudiée ni sur les autres unités du site sur la période étudiée = Rare
2	S'est déjà produit une fois dans l'unité étudiée ou dans une autre unité du site sur la période étudiée = Probable
3	S'est déjà produit plusieurs fois dans l'unité étudiée ou dans une autre unité du site = Récurrent
4	Systématique dans l'unité étudiée = Systématique

Déteçtabilité : La déteçtabilité reflète l'efficacité du ou des systèmes en place permettant de déteçter la défaillance (23). Quelques exemples sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Exemple de score de déteçtabilité

1	Déteçtion immédiate
2	Facilement déteçtable
3	Difficilement déteçtable
4	Indéteçtable

La criticité évaluée sera alors la combinaison de ces trois dimensions et permettra de hiérarchiser le risque selon 4 scores comme présenté en figure 6 : risque à criticité négligeable, modérée, élevée ou très élevée.

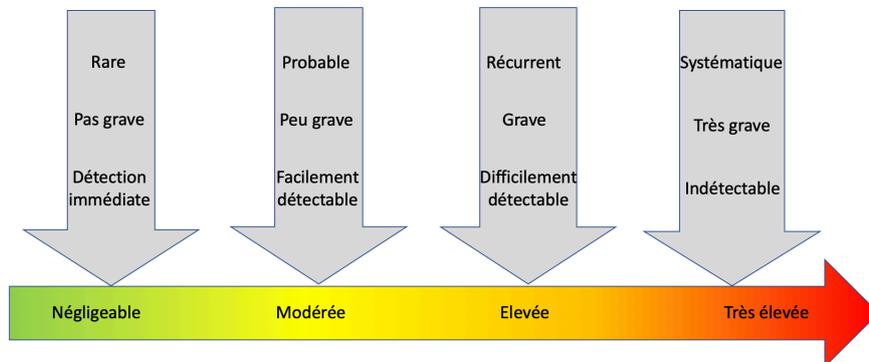


Figure 6 : Exemple d'évaluation de la criticité

d) Actions correctives mises en œuvre

A l'issue de l'analyse de la criticité, il sera nécessaire de mettre en place des actions correctives et/ ou préventives. Le but sera de diminuer la criticité en diminuant une ou plusieurs dimensions du produit $G \times O \times D$ afin de prouver que le risque est maîtrisé.

La criticité déterminera alors la nécessité ou non de mettre en place un plan d'action pour maîtriser le risque analysé et évalué. Une fois le plan d'action établi et mis en place, il sera nécessaire de réévaluer le risque en faisant une nouvelle cotation afin de se rendre compte de son efficacité.

Chapitre 2 :

Présence de nitrosamines dans les médicaments

I. Contexte

Le valsartan est un antihypertenseur appartenant à la famille des Antagonistes du Récepteur à l'Angiotensine II (ARA2). Cette molécule thérapeutique est autorisée dans l'Union Européenne comme substance active unique ou en combinaison avec d'autres substances actives. Le valsartan est indiqué principalement dans le traitement de l'hypertension artérielle, mais également dans la prévention des complications à la suite d'un infarctus du myocarde et parfois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. La structure moléculaire du valsartan est présentée en figure 7.

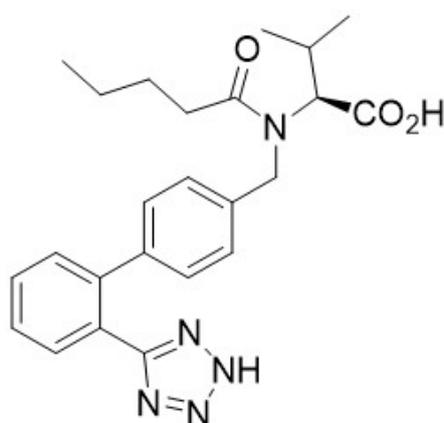


Figure 7 : Structure moléculaire du valsartan (drug Bank)

Le 22 Juin 2018, les autorités Européennes ont été averties que la société Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, basée en Chine, avait détecté la présence d'une impureté auparavant indétectable, la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), dans les lots de valsartan produits sur son site de Chuannan. Zhejiang Huahai fait partie des producteurs de substances actives pharmaceutiques qui fournissent le valsartan pour les médicaments autorisés dans l'Union Européenne (24).

Selon les tests réalisés sur un échantillon de lots d'API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) réalisés par le fabricant, les niveaux de NDMA détectés se situaient entre 3,4 ppm et 120 ppm, avec une moyenne de 66,5 ppm. Selon les principes de l'ICH-M7, ces niveaux ont soulevé des inquiétudes (25).

Les autorités ont donc statué que pour l'ensemble des médicaments contenant du valsartan fabriqués par Zhejiang Huahai sur le site du Chuannan, les axes ci-dessous devaient être évalués :

- Les niveaux d'impureté NDMA et les conditions de réaction utilisées dans le processus de fabrication (température, pH...) ;
- Les risques potentiels et toute mesure possible permettant de minimiser les risques pour les patients qui ont été exposés ;
- La pertinence du processus de fabrication, à savoir la raison de la présence de NDMA dans la substance active, la concordance des contrôles en cours de fabrication, les méthodes d'analyse utilisées et les spécifications fixées pour la substance active et le produit fini (25).

Cette évaluation a ensuite été élargie à l'ensemble des fabricants de valsartan. En effet, les autres fabricants pourraient utiliser le même procédé de fabrication ou un procédé similaire, qui pourrait alors également générer la présence de NDMA dans les médicaments contenant du valsartan.

II. Les nitrosamines

A. Qu'est-ce que les nitrosamines ?

Les nitrosamines sont une famille de composés chimiques azotés (atome d'azote N) et oxydés (atome d'oxygène O). Leur structure générale est une structure N-N=O avec deux radicaux R₁ et R₂ reliés à l'amine. On les appelle également les *N*-nitrosamines ou composés *N*-nitrosés (26). Leur schéma moléculaire est présenté en figure 8.

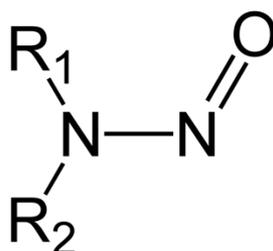


Figure 8 : Structure moléculaire générale des nitrosamines

Le mécanisme de formation des nitrosamines est une substitution électrophile entre une amine et un composé nitrosé. Cette réaction dépend de l'alcalinité de l'amine mais également des caractéristiques du milieu dans lequel elle se déroule, c'est-à-dire du pH et de la température (27).

Cette synthèse est appelée nitrosation, ce qui signifie l'introduction d'un groupement -NO dans une molécule.

Le processus de formation des nitrosamines nécessite des précurseurs azotés, avec d'une part un **substrat nitrosable** :

- Amine primaire R-NH₂ ;
- Amine secondaire R₁-NH-R₂ ;
- Amine tertiaire R₁-NR₂-R₃ ;
- Sel d'ammonium quaternaire, etc.

Et d'autre part un **agent nitrosant** :

- Nitrites ;
- Oxydes d'azotes ;
- Acide nitreux, etc.

Certains acides aminés peuvent également être des précurseurs de nitrosamines.

Un exemple de nitrosation entre une amine secondaire et un acide nitreux est présenté en figure 9.



Figure 9: Synthèse d'une nitrosamine avec une amine secondaire (substrat nitrosable) et de l'acide nitreux (agent nitrosant)

A ce jour, la NDMA est la nitrosamine la plus étudiée de cette famille moléculaire. Ses caractéristiques sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Nom, formule et n° CAS de la NDMA

Nom	Formule	N° CAS
N-nitrosodiméthylamine. C ₂ H ₆ N ₂ O NDMA		62-75-9

Plusieurs précurseurs ont ainsi été identifiés parmi lesquels : des amines secondaires telles que la diéthylamine (DEA) et la diméthylamine (DMA), ou des amines tertiaires et quaternaires d'origine anthropique pouvant être issues notamment de pesticides ou de produits pharmaceutiques.

La NDMA a également été un intermédiaire dans la fabrication de diméthylhydrazine, un carburant pour fusée. Enfin, son utilisation est également citée dans les procédés de vulcanisation (industrie du caoutchouc) ou encore comme solvant, agent anti-oxydant ou lubrifiant dans l'industrie chimique (27).

Enfin, la NDMA peut aussi se former durant le traitement de l'eau potable lors des étapes d'oxydation en présence de matière organique azotée (27).

1. Les sources de nitrosamines

Les précurseurs azotés à l'origine de la formation des nitrosamines sont très répandus à l'état naturel, mais peuvent aussi être formés dans l'environnement à la suite d'activités anthropiques (28).

Les nitrosamines peuvent se former naturellement dans l'eau, l'air ou les sols, suivant des procédés biologiques, photochimiques et chimiques, à partir de précurseurs naturels ubiquitaires (29).

Par exemple, la NDMA peut se former la nuit dans l'air à partir de la diméthylamine et des oxydes d'azote.

A l'état naturel, la NDMA ne peut s'accumuler dans l'atmosphère que durant la nuit en raison de sa dégradation rapide par photolyse due à la lumière du soleil (29).

Les bactéries présentes dans les sols peuvent également synthétiser la NDMA à partir de précurseurs aminés et nitrés. Les précurseurs d'origine naturelle de la NDMA sont répandus dans l'environnement, notamment dans les plantes, les poissons, les algues, les urines et fèces (y compris les déjections d'animaux d'élevage) (30).

La nitrosation peut s'effectuer soit en milieu aqueux, soit en milieu gazeux.

2. Formation en milieu aqueux

En milieu aqueux, la première étape est la formation de l'agent nitrosant.

L'agent nitrosant est obtenu par conversion des nitrites (NO_2^-) en acide nitreux (HNO_2), en milieux acide (pH 2 à pH 4).



L'acide nitreux HNO_2 est ensuite converti en une espèce nitrosante active comme par exemple l'anhydride nitreux (N_2O_3), le nitrosyl thiocyanate (ON-NCS), des halogénures nitreux (NO_x) ou l'ion acidium nitreux (H_2NO_2^+).



L'espèce nitrosante réagit ensuite avec un substrat nitrosable comme une amine secondaire et produit une nitrosamine, mais ceci uniquement dans des conditions de pH propre à l'amine.



La formation de l'agent nitrosant peut être facilitée en présence de catalyseurs tels que les halogénures, les thiocyanates, les acétates et phtalates ; à l'inverse, l'acide ascorbique, les tanins et le tocophérol inhibent cette réaction (26)(29)(31).

3. Formation en milieu gazeux

Tout comme en milieu aqueux, la première étape est la formation de l'agent nitrosant. Cet agent est obtenu par réaction en milieu basique, entre le dioxygène (O₂) et le diazote (N₂), on obtient alors du monoxyde d'azote (NO).



Le monoxyde d'azote réagit avec du dioxygène formant alors du dioxyde d'azote (NO₂).



Le dioxyde d'azote ainsi obtenu réagit soit avec du monoxyde d'azote, générant alors de l'anhydride nitreux (N₂O₃), soit avec du dioxyde d'azote produisant alors du tétraoxyde de diazote (N₂O₄). L'anhydride nitreux et le tétraoxyde de diazote sont tous deux des espèces nitrosantes actives.

Formation de l'espèce nitrosante active :



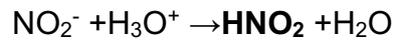
Enfin, comme pour la formation en milieu aqueux, l'espèce nitrosante active réagit ensuite avec un substrat nitrosable pour former une nitrosamine.

A pH neutre et basique, bien que la formation de nitrosamines soit plus lente, certains facteurs peuvent favoriser leur apparition comme par exemple les réactions photochimiques, la présence de formaldéhyde et d'acide fulvique, qui jouent le rôle de catalyseur à pH neutre (26)(29)(31).

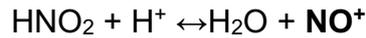
4. Exemple de la formation de la NDMA

En suivant le processus général de formation des nitrosamines, il est possible de détailler spécifiquement le processus de formation de la NDMA, par exemple à partir de nitrites et de diméthylamine, selon les trois étapes ci-après.

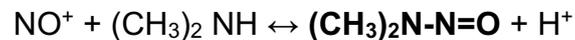
Première étape : formation de l'agent nitrosant, qui correspond à la formation en milieu acide d'acide nitreux (HNO₂) à partir de nitrites (NO₂⁻)



Deuxième étape : formation de l'espèce nitrosante active qui correspond à la formation d'un ion nitrosonium par la réaction entre la molécule d'acide nitreux et un proton



Dernière étape : formation de la NDMA par réaction entre l'espèce nitrosante active (ion nitrosonium) et une amine secondaire (la diméthylamine)



La synthèse de la NDMA se déroule plus rapidement en milieu acide (pH 3 à 4) (26) (29),(31).

B. Exposition humaine aux nitrosamines

L'exposition humaine aux nitrosamines peut se faire par le biais de sources environnementales, de consommation ou de sources professionnelles.

Par exemple, on retrouve de la NDMA dans la fumée de tabac, dans l'alimentation (viandes, bière, poisson, fromages, légumes...), dans les produits cosmétiques (shampoings, savons), dans les détergents.

L'exposition professionnelle peut se produire par exemple dans les usines de fabrication de caoutchouc, de pneus, les usines de fabrication de teintures et de pesticides.

En général, on ne retrouve pas isolément une seule catégorie de nitrosamines mais plutôt des mélanges de diverses nitrosamines et de leurs précurseurs (32).

1. Alimentation :

Les nitrosamines ou leurs précurseurs sont présents dans une grande variété d'aliments. Elles ne sont généralement pas ajoutées intentionnellement à des aliments ou à des produits de consommation, mais sont formées à partir de constituants des aliments ou des produits qui sont soit naturellement présents, telles que les amines qui font partie de la structure des protéines de la viande, ou ajoutés au cours de la chaîne de production (33).

Par exemple, les sels de nitrite et de nitrate sont couramment utilisés pour préserver la viande et d'autres produits périssables. Ils sont ajoutés à la viande pour préserver sa couleur rouge et lui conférer de la saveur. Ils sont également utilisés dans les charcuteries pour empêcher le développement de bactéries pathogènes telles que les salmonelles ou la listeria et éviter la production de toxines produites par *Clostridium botulinum*. Ces additifs sont à l'origine du maintien de la couleur rose des charcuteries cuites telles que le jambon, ralentissent le rancissement et permettent d'accentuer certains arômes propres de la charcuterie (34). Les nitrates sont également utilisés pour empêcher certains fromages de gonfler pendant la fermentation (35).

Parmi les additifs alimentaires, on retrouve par exemple le nitrite de sodium (E 250), le nitrite de potassium (E 249), le nitrate de sodium (E 251) et le nitrate de potassium (E 252) (35).

Le nitrate est aussi naturellement présent dans certains légumes, les concentrations les plus élevées s'observant dans des légumes à feuilles comme les épinards ou la laitue. Il pénètre dans la chaîne alimentaire en tant que contaminant environnemental présent dans l'eau, en raison de son utilisation dans les pratiques agricoles intensives, dans la production animale et la décharge des eaux usées (35).

Chez l'homme, le nitrite et le nitrate ingérés par l'intermédiaire des aliments sont rapidement absorbés par le corps et, pour la plus grande partie, excrétés sous forme de nitrate. Le nitrate qui demeure dans l'organisme est partiellement recyclé par les glandes salivaires et une partie de celui-ci est converti par les bactéries de la bouche en nitrite. Le nitrite absorbé peut transformer par oxydation l'hémoglobine en méthémoglobine qui, en excès, réduit la capacité des globules rouges à se lier et à

transporter l'oxygène dans le corps. Le nitrite dans les aliments (et le nitrate converti en nitrite dans le corps) peut aussi contribuer à la formation des nitrosamines, dont certains sont cancérigènes (36).

Au niveau de la chaîne alimentaire, les nitrosamines se forment lorsque les nitrites (qui peuvent être formés à partir de nitrates) réagissent avec une amine. La concentration en nitrosamines a tendance à augmenter avec le temps, et leur formation est augmentée par les conditions environnementales comme par exemple des températures élevées lors de la friture des aliments.

L'acidité du milieu peut également accentuer leur formation, comme par exemple *in vivo* dans l'acide gastrique (37).

Cependant, l'acide ascorbique ou ses isomères inhibent la formation de nitrosamines et sont donc souvent ajoutés aux préparations alimentaires pour empêcher la formation de nitrosamines (26).

2. Industrie cosmétique

Les produits cosmétiques regroupent toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaires, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue de les nettoyer, de les parfumer et de les protéger afin de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect ou de corriger les odeurs corporelles (38). Bien évidemment, ils ne doivent pas être susceptibles de nuire à la santé dans les conditions normales d'utilisation.

Dans les cosmétiques, les dialcanolamines et dialkylamines secondaires sont utilisées pour la production respectivement de dialcanolamides et les dialkylamides. Parmi eux, c'est le diéthanolamide qui est le plus souvent retrouvé dans les formulations de produits(39).

En présence d'oxydes d'azotes sous formes d'impuretés ou à partir d'autres ingrédients de la formules cosmétique, il peut se produite une nitrosation de l'amine secondaire conduisant à la formation de nitrosamines (40)(39).

Sur le même principe, la présence d'amines secondaires en tant qu'impuretés dans les trialkylamines et les trialcanolamines peut conduire à la formation de nitrosamines suite à une nitosation avec des oxydes d'azotes.

On peut par exemple retrouver la triéthanolamine dans la composition d'un gel de rasage sans aérosol, sous forme de savon alcanolamine (41), ou encore dans des gels coiffants ou gel pour la peau (42). La structure moléculaire de la triéthanolamine est présentée en figure 10.

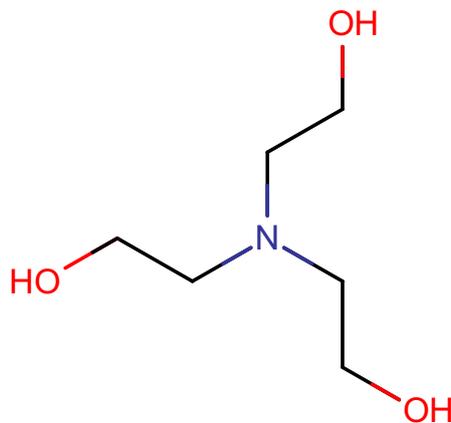


Figure 10 : Molécule de triéthanolamine

Ces molécules sont particulièrement retrouvées en tant que matière première pour la préparation de savons, en tant que tensioactifs ou agents émulsifiants dans les produits cosmétiques (43) permettant ainsi l'obtention d'un produit uniforme. Elles ont également une fonction de régulateur de pH et d'agent masquant permettant de réduire voir inhiber l'odeur ou le goût du produit (42).

3. Eaux de consommation humaine

La présence de nitrosamines dans l'eau de consommation humaine est principalement due aux procédés de traitement de l'eau par la chloramine (traitement non autorisé en France) (37).

Le procédé de chloration, procédé de désinfection de l'eau utilisé en France, est également responsable de la présence de nitrosamines (44).

Les précurseurs organiques azotés (tels que la diméthylamine et la triméthylamine) déjà présents dans l'eau réagissent avec la chloramine pour former la NDMA. Cette réaction a lieu dans les jours qui suivent le traitement.

Les sources de précurseurs sont généralement :

- Les effluents d'eaux usées (riches en matières organiques) ;
- L'oxydation normale des matières organiques naturelles, telles que les substances humiques, qui entraîne la formation de précurseurs de nitrosamines ;
- Les composés azotés présents dans les rejets industriels sont des précurseurs potentiels de nitrosamines (amines tertiaires issues des rejets d'industries pharmaceutiques, ammoniums quaternaires présents dans les produits cosmétiques, certaines substances azotées utilisées dans les produits phytopharmaceutiques) (26).

Les systèmes de traitement de l'eau pour la production peuvent également émettre des précurseurs de nitrosamines selon leur procédés (résines échangeuses d'anions comportant un ammonium quaternaire ou un groupe amine, nanofiltration avec diméthylamine). L'encrassement des systèmes de traitement de l'eau peut aussi générer des nitrosamines (26).

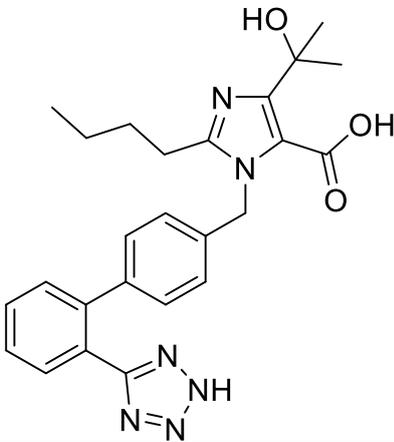
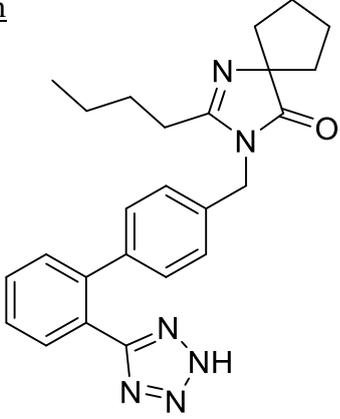
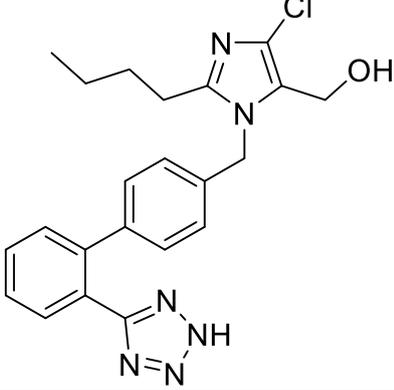
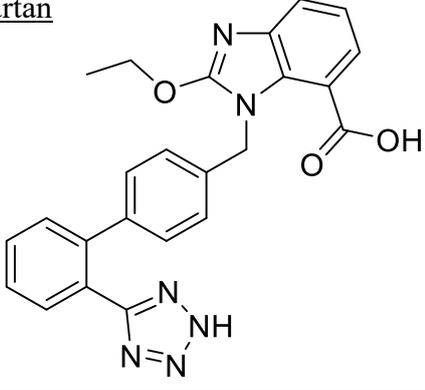
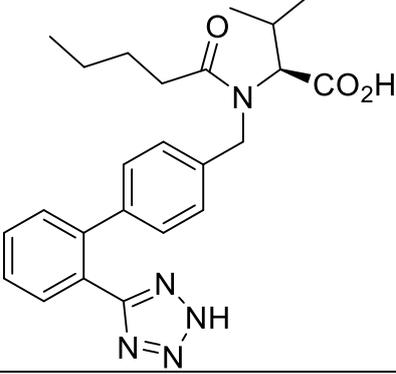
4. Médicament

En juin 2018, les autorités européennes du médicament ont pris pour la première fois connaissance de la présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments

contenant du valsartan, avec notamment l'identification de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA).

Les molécules de la classe thérapeutique des sartans ont ensuite fait l'objet d'études qui ont également révélé la présence d'autres impuretés nitrosamines telles que la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA), la *N*-nitrosodiisopropylamine (NDIPA), la *N*-nitrosoéthylisopropylamine (NEIPA) et l'acide *N*-nitroso-*N*méthyl-4-aminobutyrique (NMBA) (45). Le tableau 5 ci-dessous présente la structure moléculaire des molécules de la famille des sartans.

Tableau 5 : Molécules de la famille des sartans

<p><u>Olmésartan</u></p> 	<p><u>Irbésartan</u></p> 
<p><u>Losartan</u></p> 	<p><u>Candésartan</u></p> 
<p><u>Valsartan</u></p> 	

On peut constater que toutes ces molécules ont en commun la présence d'un noyau tétrazole, comme présenté en figure 11.

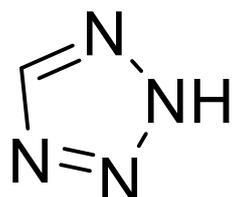


Figure 11 : Noyau tétrazole

Novartis, qui est le premier laboratoire pharmaceutique à avoir synthétisé le valsartan, utilisait la méthode de synthèse décrite dans la figure 12 ci-dessous. L'étape importante de cette synthèse est la formation d'un noyau tétrazole par une réaction entre un intermédiaire nitrile (R-C≡N) et un azide de tributylétain (N-Bu₃SnN₃), avec du xylène comme solvant.

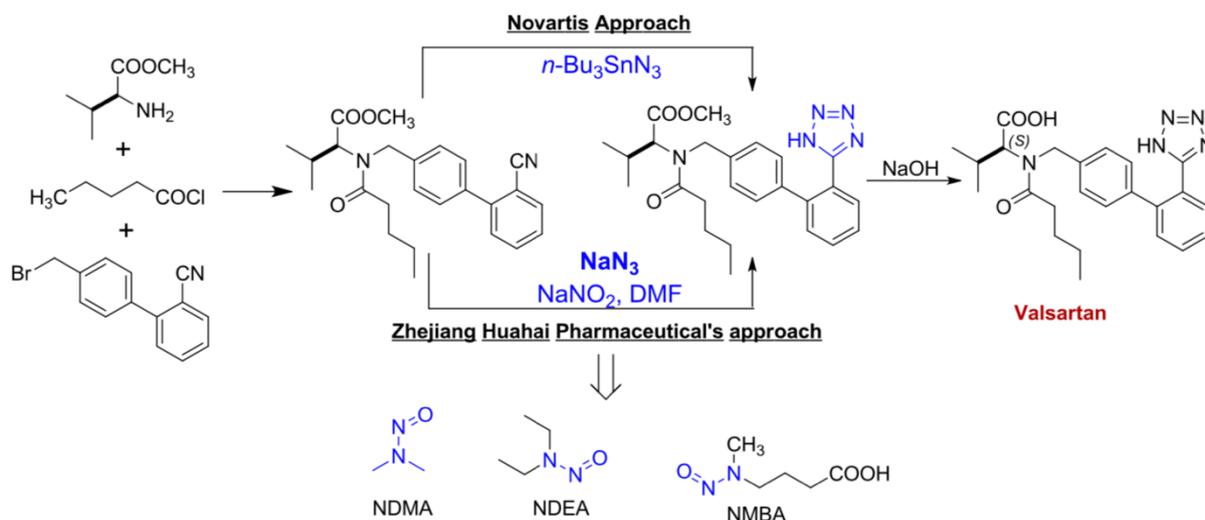


Figure 12 : Comparaison des voies de synthèse du Valsartan (46)

La société Zhejiang Huahai Pharmaceutical a quant à elle modifiée la synthèse en remplaçant l'azide de tributylétain par un azoture de sodium (NaN₃), ce qui permet d'obtenir des rendements plus élevés. L'entreprise a également changé de solvant, passant du xylène au diméthylformamide(47). D'autres laboratoires génériques ont également utilisé des azotures de sodium pour l'étape de formation du noyau tétrazole dans la synthèse du valsartan. Dans ces synthèses, les laboratoires utilisent en plus du nitrite de sodium (NaNO₂) pour extraire l'excès d'azoture de sodium. Cette modification dans la synthèse du valsartan est à l'origine de l'apparition des

nitrosamines dans les médicaments à base de valsartan, provoquée par une réaction de nitrosation entre le nitrite de sodium et les amines secondaires dans des conditions acides (46).

En effet, la NDMA semble être générée lors de la formation du cycle tétrazole par réaction entre la diméthylamine DMA et de l'acide nitreux (HNO_2).

La DMA peut être présente sous forme d'impureté ou de dégradant dans le solvant diméthylformamide DMF. L'acide nitreux est lui généré à partir de nitrite de sodium (NaNO_2) sous conditions acides (présence d'ion H^+). La nitrosation du DMF est présenté en figure 13 ci-dessous.

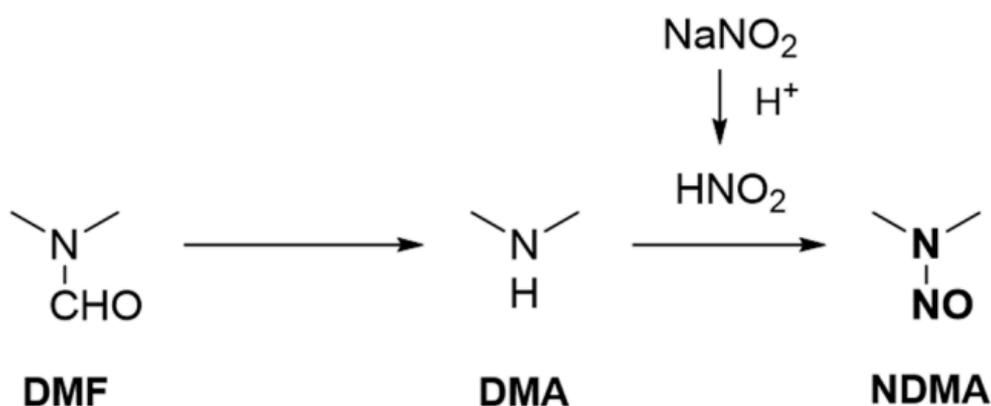


Figure 13 : Formation de la NDMA au cours de la synthèse du valsartan (48)

Si on reprend la définition du processus général de formation des nitrosamines, on retrouve bien la réaction entre le substrat nitrosable qui est ici une amine secondaire, la diméthylamine (DMA), et l'agent nitrosant qui est l'acide nitreux.

Il n'est pas exclu que d'autres nitrosamines puissent être générées à partir d'autres solvants générant d'autres amines qui pourront réagir avec d'autres agents nitrosants, ou dans d'autres conditions de réaction spécifiques où d'autres amines sont présentes (49). La figure 14 schématise des exemples d'origines possibles d'amines secondaires d'une part, et la formation des ions nitrosonium à partir de nitrite de sodium d'autre part. Ensuite, la réaction entre l'amine secondaire et l'ion nitrosonium génère une nitrosamine par une réaction de nitrosation.

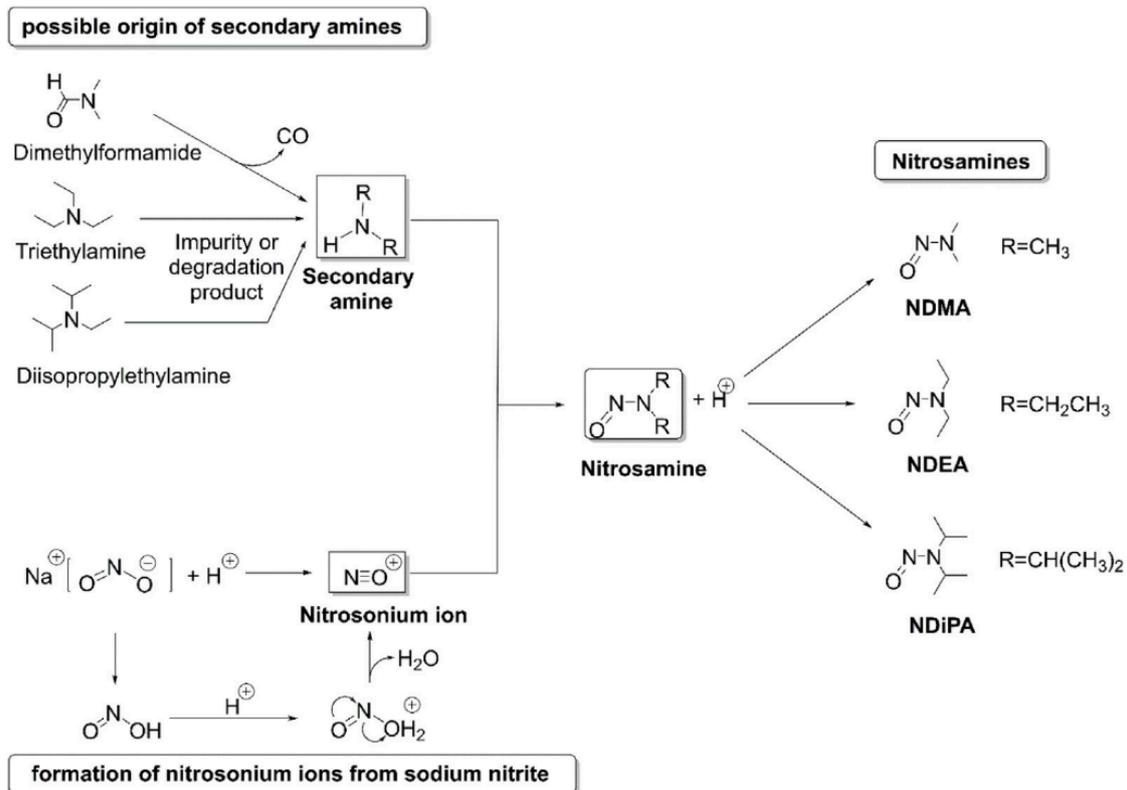


Figure 14 : Origine et structure chimique des nitrosamines (50)

C. Quel danger pour l'Homme ?

De manière générale, la synthèse de substances médicamenteuses implique l'utilisation de produits chimiques réactifs, de solvants, de catalyseurs et d'autres auxiliaires technologiques. À la suite de la synthèse chimique, des impuretés résident dans toutes les substances médicamenteuses et les produits médicamenteux associés. L'ICH-M7 est une ligne directrice émise par l'EMA dont l'objectif est de fournir un cadre pratique applicable à l'identification, la catégorisation, la qualification et le contrôle de ces impuretés mutagènes afin de limiter le risque cancérigène potentiel. Elle met l'accent sur les considérations de sécurité et de gestion des risques de qualité lors de l'établissement des niveaux d'impuretés mutagènes qui devraient présenter un risque cancérigène négligeable. Elle présente des recommandations pour l'évaluation et le contrôle des impuretés mutagènes qui résident ou dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles résident dans la substance médicamenteuse ou le produit final, en tenant compte des conditions d'utilisation humaine prévues.

D'après l'ICH M7, les composés *N*-nitroso font partie de la « cohorte préoccupante », qui regroupe les groupes structuraux identifiés ayant un potentiel de risque cancérigène significatif (51).

D'après le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC- *International Agency for Research on Cancer IARC* en anglais), la NDMA est un agent du groupe 2A, soit « probablement cancérigène pour l'Homme ».

Le groupe 2A rassemble les molécules pour lesquelles on dispose d'indications limitées de cancérigénicité chez l'Homme.

La mention « indications limitées de cancérigénicité » signifie qu'une association positive a bien été observée entre l'exposition à l'agent et l'apparition d'un cancer, mais que d'autres explications pour ces observations entrent également en jeu, comme le hasard, des biais ou des facteurs de confusion. Cette catégorie peut également être utilisée lorsque les indications de cancérigénicité sont insuffisantes chez l'homme, mais qu'il existe des indications suffisantes de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire et des indications mécanistiques fortes sur des cellules ou des tissus humains (37).

A ce jour, de nombreuses études ont été réalisées sur les animaux pour prouver le pouvoir cancérigène de la NDMA, mais à ce jour aucune étude ne peut prouver un réel pouvoir cancérigène chez l'Homme.

III. Directive de l'EMA relative aux nitrosamines

Les nitrosamines sont donc des molécules qui peuvent se former au cours des étapes de fabrication des médicaments en présence d'amines et de nitrites, généralement en milieu acide. C'est dans ce contexte que les autorités de régulation du médicament ont mis en place une directive (53).

Pour le moment, les principales nitrosamines étudiées dans les médicaments sont la NDMA et la NDEA classées comme probablement cancérigènes. En ce sens, des mesures de précautions immédiates ont été mises en place dès la prise de connaissance de leur présence dans les médicaments, comme par exemple le rappel des lots affectés auprès des pharmacies. Ces mesures n'ont été nécessaires que pour

les produits finis contenant du valsartan. Mais par la suite, d'autres sartans à noyau tétrazole ont rapidement été concernés par cette contamination et ont également fait l'objet de rappels de lot (53). Nous les développerons dans la *partie III. A. 2.* .

A ce jour, l'impact des nitrosamines sur la santé humaine, et plus particulièrement de la NDMA et NDEA, est basé sur des études menées chez l'animal. Les mécanismes de lésions de l'ADN documentés dans ces études sont pertinents chez l'homme, et les données *in vitro* obtenues avec des cellules humaines sont très proches des données obtenues avec des cellules animales. C'est pourquoi les effets observés chez l'animal sont supposés probables de survenir également chez l'homme suite à une exposition à une certaine quantité de nitrosamines (53).

Il est à noter que la NDMA et la NDEA ont été les premières nitrosamines détectées dans le valsartan, mais en poursuivant les recherches, d'autres nitrosamines ont également été détectées dans d'autres médicaments de la famille des sartans (détaillées dans le chapitre 3 - tableau 6).

A. Mesures de modération des risques

1. Sartans et traitement de l'HTA en France

Le valsartan appartient à la famille des sartans, qui sont des Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II (ARA2).

D'après les recommandations de l'HAS, les ARA2 sont indiqués en première intention dans le traitement de l'Hypertension Artérielle (HTA), voir annexe 1.

Les ARA2 viennent se lier aux récepteurs présents à la surface des vaisseaux sanguins pour empêcher leur contraction et ainsi lutter contre l'augmentation de la pression artérielle (54).

La prévalence de l'HTA en France métropolitaine est estimée entre 12 et 14 millions d'adultes. Les hommes sont plus touchés que les femmes et la prévalence augmente avec l'âge.

Seule la moitié des patients atteints d'HTA connaîtraient leur état et 82% d'entre eux ont un traitement (55).

D'après les études menées par l'HAS, les sartans sont les médicaments les plus prescrits en première intention pour les patients adultes hypertendus avec un premier diagnostic d'HTA et nécessitant une instauration de traitement (38 % des primo prescriptions). En instauration de traitement, les ARAlI sont prescrits en monothérapie dans 65 % des cas, quand les diurétiques ne sont prescrits en monothérapie que dans 24 % des cas (55).

2. Rappels de lot par l'ANSM

Le 6 juillet 2018, l'ANSM a publié une lettre d'information s'adressant à l'ensemble des patients et professionnels de santé annonçant la détection d'un défaut qualité affectant certaines spécialités à base de valsartan (seul et/ou en association avec un autre principe actif). Il s'agissait de la découverte de la présence de l'impureté NDMA dans la substance active (56).

Les États Membres de l'Union Européenne ont décidé collectivement et de manière concertée la mise en place d'un rappel des lots des spécialités impactées par ce défaut sur l'ensemble du territoire européen selon les directives de l'EMA.

Dans ce cadre, les laboratoires, en accord avec l'ANSM, ont donc procédé au rappel auprès des officines, grossistes-répartiteurs et pharmacies hospitalières françaises des spécialités potentiellement affectées par ce défaut.

Dans cette publication, l'ANSM a précisé que, dans la mesure où il n'existe pas de risque aigu, les patients traités par ces spécialités ne devaient pas arrêter leur traitement d'eux-mêmes ni rapporter leur boîte, mais que lors de la prochaine délivrance, le pharmacien leur proposerait une spécialité non concernée par le défaut.

Une liste des spécialités à base de valsartan concernée par le rappel de lot a été mise à disposition des professionnels de santé sur le site internet de l'ANSM.

Un document d'information (disponible en annexe 2) a également été mis à disposition des patients pour leur expliquer les grandes lignes de la situation et la conduite à tenir pour qu'il n'y ait pas d'impact sur leur santé.

Fin novembre 2018, un nouveau rappel de lot a débuté suite à la détection d'un nouveau défaut qualité qui, cette fois, révélait la présence d'une autre impureté, la NDEA, aussi classée comme probablement cancérigène pour l'homme.

Ce rappel de lot très important représentant plus de 60% du marché n'a fait qu'augmenter le risque de rupture de stock.

Les fabricants des spécialités à base de valsartan non concernées par les rappels n'ont pas été en mesure d'augmenter suffisamment leur production pour couvrir les besoins de la population.

Les patients ont été invités à consulter leur médecin pour envisager un changement de traitement, tout en maintenant leur traitement dans l'attente d'une décision. Les pharmaciens ont eu des consignes de délivrance à respecter afin de faire face à ce contexte de tensions d'approvisionnement et les médecins des consignes pour l'évolution des traitements de leur patients (57).

Au total, en France, des rappels ont été organisés en juillet, août, septembre, novembre et décembre 2018.

En parallèle, des investigations ont été conduites au niveau européen pour déterminer l'origine de ce type de contamination. Dans un premier temps, elles ont été réalisées sur le procédé de fabrication du valsartan puis ont été rapidement élargies à 4 autres sartans : l'irbésartan, le candésartan, le losartan et l'olmésartan, ces substances ayant la particularité d'être fabriquées selon un procédé de fabrication similaire à celui du valsartan.

En Janvier 2019, un nouveau rappel de lots de médicaments à base d'irbésartan cette fois-ci a été annoncé par l'ANSM. Les mêmes consignes données au cours des rappels de lots de valsartan ont été données aux patients et aux professionnels de santé.

L'ANSM a informé les patients et professionnels de santé que des contrôles étaient également réalisés sur toutes les spécialités à base de sartan déjà présentes sur le marché et susceptibles d'être concernées par la présence de NDMA ou NDEA, et qu'il était possible que d'autres sartans puissent faire l'objet de rappels de lot.

Cette situation n'a fait qu'augmenter les tensions et inquiétudes de la population.

D'un côté, les patients, inquiets de ne pas pouvoir obtenir leur traitement habituel et du devenir de leur prise en charge.

De l'autre, les pharmaciens devant faire face aux inquiétudes et au mécontentement de leurs patients, mais aussi les médecins devant envisager la modification de traitement déjà équilibré pour leurs patients.

B. Décision de l'EMA

La réévaluation des médicaments à base de valsartan a ainsi été déclenchée par la Commission européenne le 5 juillet 2018, en vertu de l'article 31 de la Directive 2001/83/CE. (58)

D'après l'Article 31 de la directive 2001/83/EC du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain :

« Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les États membres [...] peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 32 (le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée) avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations recueillies selon le titre IX (pharmacovigilance). L'État membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les États membres et le titulaire de l'autorisation fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée ».

Le 20 septembre 2018, cette réévaluation a été étendue pour inclure les médicaments contenant du candésartan, de l'irbésartan, du losartan et de l'olmésartan. Elle a été réalisée par le Comité des médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA, responsable de toute question relative aux médicaments à usage humain (58).

Suite à la saisine au titre de l'article 31 sur les sartans à cycle tétrazole, ainsi qu'à la connaissance acquise sur la présence des nitrosamines dans les médicaments, l'EMA avec le réseau de l'Union Européenne et les partenaires internationaux ont continué les investigations pour déterminer les conséquences pour les médicaments autres que ceux appartenant à la famille des sartans.

En effet, les nitrosamines avaient initialement été découvertes dans les sartans à cycle tétrazole, mais aussi par la suite dans certains lots de ranitidine (qui ne possède pas de cycle tétrazole). La structure moléculaire de la ranitidine est présentée ci-dessous en figure 15.

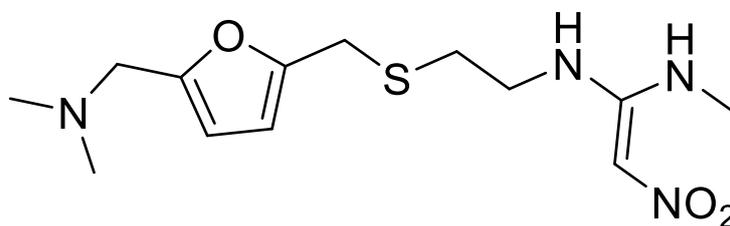


Figure 15: Structure moléculaire de la ranitidine

La Food and Drug Administration (FDA), chargée de protéger la santé publique en garantissant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire aux États-Unis, a dénombré plus de 1400 lots de médicaments qui ont été rappelés suite à la découverte d'impuretés nitrosamines. On retrouve parmi eux des lots de valsartan, irbesartan, losartan, metformine, ranitidine et nizatidine mais également des spécialités contenant un sartan en association avec l'hydrochlorothiazide ou encore l'amlodipine (46).

La figure 16 ci-dessous présente la répartition des lots rappelés dans le monde pour les principales substances actives dans lesquelles des nitrosamines ont été détectées à une valeur supérieure au seuil limite.

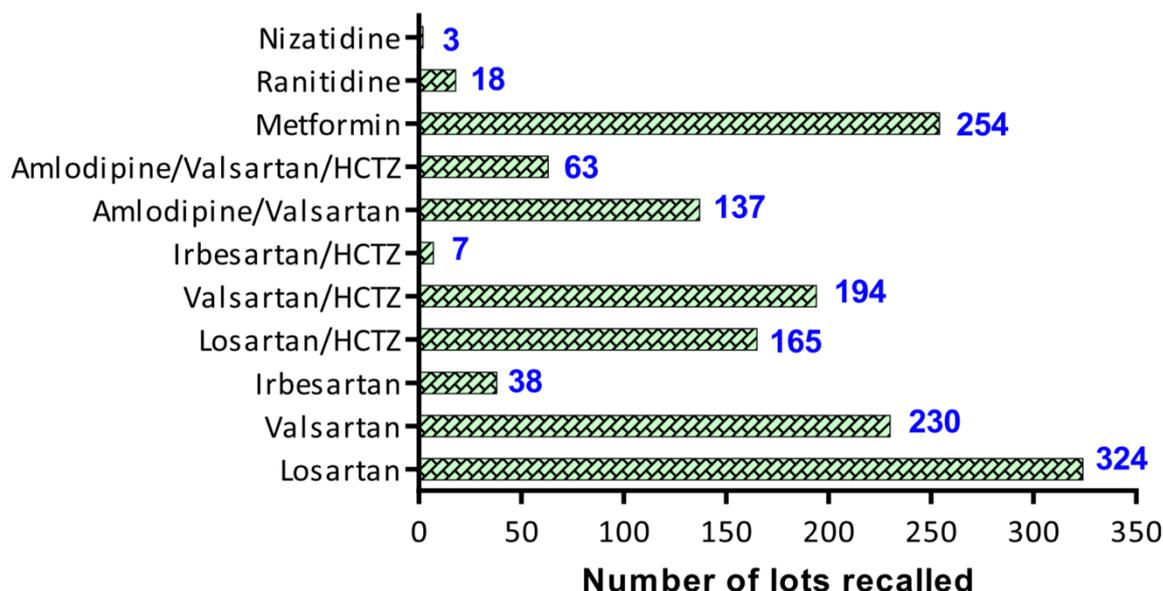


Figure 16 : Nombre de lots rappelés pour différentes spécialités pharmaceutiques en selon le principe actif (46)

On peut constater que les spécialités à base de valsartan, seul ou en association avec d'autres molécules, sont à l'origine du plus grand nombre de rappel de lot avec environ 44% de la totalité des rappels.

En revanche, le principe actif seul à l'origine du plus grand nombre de rappel de lot de médicament est le losartan, qui représente environ 23% de la totalité des médicaments rappelés. Viennent ensuite les spécialités à base de metformine (19%), le valsartan (17%), et l'irbesartan (3%).

D'après la FDA, environ 81% des rappels de médicaments concernent des spécialités à base de sartan.

Ainsi, le 10 septembre 2019, en accord avec l'article 5 – paragraphe 3 du règlement (CE) n°726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain, l'avis du CHMP a été sollicité par le directeur exécutif de l'EMA pour une « question scientifique concernant l'évaluation des médicaments » (59)(60).

Dans cette continuité, l'EMA et le CHMP ont publié courant septembre une notification « *Information on nitrosamines for marketing authorisation holders* » demandant aux titulaires d'AMM de suivre une procédure d'investigation pour toutes les substances actives synthétiques.

Les titulaires d'AMM et les titulaires de l'autorisation de fabrication sont responsables (via des accords qualité) de la qualité, la sécurité et l'efficacité de leur produit, incluant également la qualité des principes actifs, des excipients et des matières premières utilisées dans la fabrication de leur produit fini (61).

Cette procédure d'investigation, aussi appelée « *Call for review* » se décline selon 3 phases.

1. Phase 1 : Évaluation des risques

Dans cette première phase, il est demandé aux titulaires d'AMM de mener une évaluation des risques de leurs médicaments. Les titulaires d'AMM, en collaboration avec des fabricants des principes actifs et des produits finis doivent réaliser cette évaluation en utilisant des outils tels que l'analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) comme indiqué dans la directive ICH Q9 sur la gestion du risque qualité (62).

Cette évaluation doit permettre d'identifier les substances actives et les produits finis présentant un risque de formation de nitrosamines ou de contamination par des nitrosamines.

Il est de la responsabilité des titulaires d'AMM de hiérarchiser leurs produits et d'effectuer immédiatement l'évaluation des risques pour les produits identifiés comme hautement prioritaires (59).

La première phase devait initialement être achevée au plus tard 6 mois après la publication de la notification, soit en mars 2019 (63), mais elle a été reportée au 31 mars 2021 pour les médicaments contenant des substances actives chimiquement synthétisées, et au 1^{er} juin 2021 pour les médicaments biologiques (62).

Si un risque de présence de nitrosamines a été identifié dans le rapport d'évaluation de la Phase1, les titulaires d'AMM ont eu la consigne d'immédiatement alerter les autorités compétentes puis de poursuivre avec la Phase 2.

2. Phase 2 : Analyses de confirmation

Si un risque de présence de nitrosamines est identifié à l'issue de la phase 1, des analyses de confirmation doivent être effectuées à l'aide de méthodes sensibles et validées. La priorisation résultant de l'évaluation des risques doit être respectée afin d'obtenir le plus rapidement possible les résultats pour les substances présentant le plus haut risque (61).

Les tests de confirmation de tous les médicaments identifiés comme présentant un risque de présence de nitrosamines ainsi que la soumission des changements nécessaires pour la fabrication doivent être conclus au plus tard dans les 3 ans suivant la publication de la notification.

De plus, les autorités compétentes doivent immédiatement être informées si les résultats des tests confirment la présence d'impuretés nitrosamines, quelle que soit la quantité détectée (63).

Le test ne se limite pas au produit fini, le principe actif et ses intermédiaires doivent également être testés si le principe actif est considéré comme une source potentielle d'impuretés de nitrosamine dans le produit fini (62).

Compte tenu des traces de nitrosamines à mesurer, les aspects techniques suivants doivent être pris en compte lors de l'élaboration de méthodes d'analyse :

- Interférence causée par la présence de traces de nitrosamines dans les matériaux de test utilisés (par exemple eau, sources en suspension dans l'air, produits en plastique et produits en caoutchouc/élastomères);
- Contamination lors de la préparation des échantillons (éviter les contaminations croisées par les gants, les membranes, solvants, etc.) qui pourraient fausser les résultats ;
- Formation *in situ* de nitrosamines lors de l'analyse ;
- L'utilisation de techniques de masse précises à haute résolution afin d'éviter les interférences dans l'identification du pic spécifique d'une certaine nitrosamine (par exemple, des faux positifs ont été observés à partir de la co-élution du DMF avec la NDMA) (62).

3. Phase 3 : modification de l'AMM

Enfin, dans cette dernière phase, il est demandé aux titulaires d'AMM d'introduire les changements requis, tels que la modification du processus de fabrication ou modifications des spécifications du produit le plus rapidement possible auprès des autorités compétentes.

C. Enjeux pour l'industrie pharmaceutique

La ligne directrice de l'ICH M7(R1) établit des principes pour déterminer les limites des impuretés réactives de l'ADN/mutagènes. La détermination d'un apport acceptable (AA) est basée sur l'extrapolation du risque cancérigène à partir des données de cancérigénicité obtenues chez les rongeurs, comme étant la dose entraînant un cas de cancer sur 100 000 personnes exposées à vie à l'impureté. Les nitrosamines appartiennent aux composés de la cohorte de préoccupation dans cette ligne directrice. C'est pourquoi les nitrosamines, dans des produits pharmaceutiques comme les sartans qui sont destinés à une utilisation sur le long terme, constituent un risque pour les patients et doivent être réduites autant que possible (53).

Il n'est pas possible de réaliser une évaluation complète et fiable des risques pour les patients ayant déjà été exposés aux impuretés nitrosamines dans les sartans, et en particulier dans le valsartan dans lequel la plus forte contamination a été mise en évidence. En effet, le degré réel d'exposition des patients est inconnu. Il serait nécessaire de disposer de données sur les médicaments et sur les lots exacts consommés par chaque patient.

De ce fait, l'évaluation des risques est basée sur le pire scénario possible, qui serait une exposition partiellement combinée aux niveaux les plus élevés de NDEA pendant 4 ans (2011 à 2015) et à la NDMA pendant 6 ans (2012 à 2018) rapportée avec un sartan, entraînant un risque de cancer supplémentaire théorique cumulatif de 29,5 pour 100 000, soit 0,029% extrapolé selon les études menées chez le rat selon l'ICH M7(R1). En comparaison avec le risque de cancer à vie d'environ 50% dans la population européenne, ce risque supplémentaire est considéré comme très faible (53).

Chapitre 3 :

Gestion du risque nitrosamine dans l'industrie pharmaceutique

Exemple d'application sur le site de production Alpha

Pour une question de confidentialité, le nom de l'entreprise et le nom du médicament ne seront pas cités dans la suite du document. On parlera du médicament *Delta*® fabriqué au sein de l'entreprise *Alpha*.

Le site de production *Alpha*, situé dans le sud de la France, est spécialisé dans la production de spécialités pharmaceutiques sous forme liquide. C'est au cours d'un premier emploi au sein du service Assurance Qualité que j'ai eu l'opportunité de mettre en place une analyse de risque nitrosamines sur la spécialité *Delta*® qui sera détaillée dans la suite du chapitre, en partie II.

I. Méthodologie

A. Exigences de l'EMA

L'EMA a demandé aux titulaires d'AMM de réaliser une analyse de risque de présence de nitrosamines dans leurs médicaments.

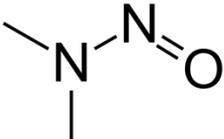
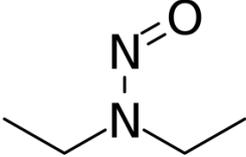
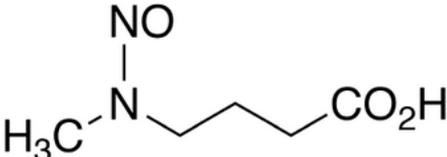
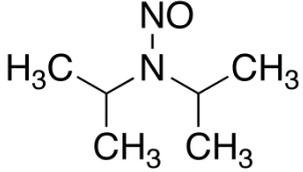
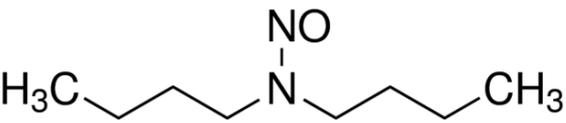
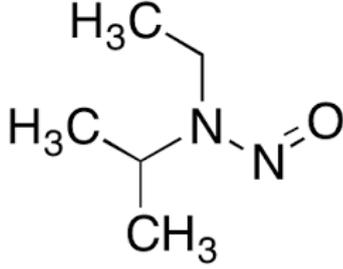
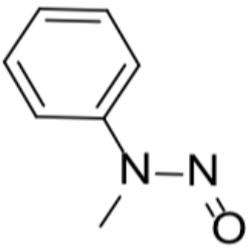
L'approche d'évaluation des risques doit couvrir les processus de fabrication de la substance active et de ses excipients, ainsi que le processus de fabrication du produit fini, en tenant compte des causes profondes (c'est-à-dire les paramètres environnementaux appliqués au cours du procédé de fabrication, tels que la température, le pH, etc...).

Dans le cas où un risque de contamination par les nitrosamines est identifié, des tests de confirmation sur le produit fini devront être envisagés.

Ainsi, une stratégie de contrôle appropriée doit être établie, pouvant rendre nécessaire la conception ou l'adaptation des procédés de fabrication dans le but de prévenir la formation et la contamination des médicaments par les nitrosamines dans la mesure du possible.

Elle précise que la présence des nitrosamines dans les médicaments à usage humain doit être diminuée autant que possible et doit être inférieure ou égale aux limites définies selon les principes de l'ICH M7(R1) pour les substances appartenant à la « cohorte préoccupante ». Ces limites ont été calculées en prenant en compte une exposition quotidienne à vie (64). Les nitrosamines recherchées dans les médicaments ainsi que leur taux maximum journalier défini sont présentées ci-dessous dans le tableau 6.

Tableau 6 : Nitrosamines recherchées dans les médicaments (64)(65)

N-nitrosamines (n° CAS)	Structure moléculaire	Taux maximum (ng/jour)
N-nitrosodiméthylamine (NDMA) (62-75-9)		96,0
N-nitrosodiéthylamine (NDEA) (55-18-5)		26,5
N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyric acid (NMBA) (61445-55-4)		96,0
N-nitrosodiisopropylamine (NDIPA) (601-77-4)		26,5
N-nitrosodibutylamine (NDBA) (924-16-3)		26,5
N-nitrosoisopropylethylamine (NIPEA) (16339-04-1)		26,5
N-nitrosométhylphénylamine (NMPA) (16339-07-4)		26,5

Basées sur des normes internationales ICH M7(R1), ces limites devraient garantir que le risque de cancer dû aux nitrosamines dans tous les médicaments est inférieur à 1 sur 100 000 pour une personne prenant le médicament dans le cadre d'un traitement à vie (66).

Les limites présentées dans le tableau 6 ne sont applicables que dans le cas où une seule nitrosamine est identifiée dans le produit fini. Elles ont été calculées selon leur toxicité sur les principes ICH M7(R1) susmentionnés pour les substances de la "cohorte préoccupante" en considérant une exposition quotidienne sur toute une vie.

En revanche, si plus d'une nitrosamine est identifiée dans le produit fini ou son principe actif, alors le titulaire de l'AMM devra s'assurer que le niveau de risque total de la somme de toutes les nitrosamines détectées ne dépasse pas 1 pour 100 000 risques à vie.

Une autre approche où l'on s'assure que la somme de toutes les nitrosamines détectées ne dépasse pas la limite de la nitrosamine la plus toxique identifiée peut également être utilisée. Le titulaire devra justifier l'approche qu'il souhaite choisir (64).

A noter que, malgré un faible risque de présence de nitrosamines dans les médicaments biologiques, ils ne sont pas exclus de la demande d'évaluation du risque par l'EMA. En effet, quelques exemples sont cités par l'EMA :

- Les produits biologiques contenant des fragments synthétisés chimiquement (avec présence de facteurs de risques similaires aux substances actives synthétisées chimiquement) ;
- Les produits biologiques utilisant des procédés où des réactifs nitrosants sont délibérément ajoutés ;
- Les produits biologiques conditionnés dans certains matériaux d'emballage primaire, tels que les plaquettes thermoformées contenant de la nitrocellulose(64).

B. Outil disponible

Un questionnaire a été élaboré par *l'International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) Europe et mis à disposition des fabricants d'excipients pour les aider à collecter les données dont le titulaire de l'AMM a besoin pour réaliser son analyse de risques liés aux nitrosamines (annexe 3).

Publié pour la première fois en décembre 2019, ce questionnaire s'est avéré très utile de par son format standard facilitant la collecte des données pour les titulaires d'AMM.

L'objectif de l'IPEC est d'aider les fabricants d'excipients à recueillir dans un format normalisé les données dont les laboratoires pharmaceutiques ont besoin pour effectuer leurs évaluations des risques liés à la nitrosamine. La dernière mise à jour a été publiée en mars 2021 (version 3) et comprend les mises à jour réglementaires 2020, faisant référence au rapport d'évaluation de l'EMA « Les impuretés de nitrosamine dans les médicaments humains » et les « questions et réponses » connexes, ainsi que les directives de la FDA pour l'industrie « Contrôle des impuretés de nitrosamine dans les médicaments à usage humain » (67).

Au travers de ce questionnaire, toutes les sources potentielles de nitrosamines identifiées par le CHMP et l'EMA sont abordées. Le document est ainsi divisé en 9 parties, dont les 8 premières vont être détaillées ci-dessous (la 9^{ème} partie permet de faire une conclusion ou d'apporter des informations complémentaires jugées nécessaires par le fabricant d'excipient et ne sera donc pas détaillée).

1. Catégorisation du type d'excipient

La première partie concerne la catégorisation de l'excipient en fonction de sa structure mais également de son origine.

Il y a deux facteurs à prendre en compte :

- La présence d'azote dans la structure moléculaire : par exemple, dans les protéines (fonction amide), dans les acides aminés (fonction amine), dans les enzymes, dans les produits de fermentations ;
- La méthode de synthèse de l'excipient (synthèse chimique ou non).

Les excipients ne possédant pas d'atome d'azote sont considérés comme présentant un risque inhérent plus faible de contamination par les nitrosamines car ils sont généralement fabriqués sans et ne contiennent pas de structures nitrosables.

En effet, les nitrosamines ont été observées dans médicaments dont les principes actifs contenaient de l'azote d'origine chimique synthétique. L'EMA conclut qu'il existe un très faible risque de présence de nitrosamines dans les médicaments biologiques, bien que cela ne puisse pas être totalement exclu (64).

2. Utilisation de nitrite de sodium, autres nitrites ou agent nitrosant

Les agents de nitrosation à prendre en compte sont cités en Annexe du questionnaire, et comprennent :

- Les nitrites (comme le nitrite de sodium) ;
- L'acide nitreux ;
- Le monoxyde d'azote (NO) et les oxydes de diazote (N_2O_3 , N_2O_4) ;
- Les halogénures de nitrosyle (BrNO, ClNO) ;
- Les composés nitriques organiques

Ces molécules peuvent être utilisés au cours d'une des étapes du procédé de fabrication en tant que réactif ou un catalyseur (62).

Ils peuvent être utilisés pour la préparation des matières premières ou des intermédiaires de fabrication, mais également pour la production des réactifs et catalyseurs utilisés dans le procédé de fabrication de l'excipient étudié (62).

Ces agents de nitrosation peuvent également être générés au cours du procédé de fabrication, ou être intentionnellement ajoutés (sont aussi inclus les agents présents dans les milieux de culture cellulaire ou utilisés pour les étapes de fermentation).

3. Analyses réalisées sur l'excipient

Si des analyses ont été effectuées sur l'excipient final obtenu à l'issue du procédé de fabrication, le fabricant devra indiquer si la présence de nitrites, nitrates ou nitrosamines a été mise en évidence. Dans ce cas, les taux relevés devront être fournis accompagnés d'une description de la méthode d'analyse. De même, si les analyses ont été sous-traitées, il faudra le préciser pour permettre au titulaire d'AMM d'obtenir plus de précision si besoin.

4. Utilisation d'eau pendant le procédé de fabrication

Il a été mis en évidence que l'eau pouvait être une source de nitrosamines (cf *Chapitre 2, Partie II.B.3*).

Même si les études menées ont pu démontrer que ce risque était mineur et peu probable, il n'est pour autant pas négligeable et doit être pris en considération par les fabricants.

La méthode de production de l'eau est également à prendre en considération, car selon la méthode utilisée, il peut y avoir une augmentation du risque de présence de nitrite ou nitrates.

Le risque de nitrosation est directement lié à la quantité de nitrites dans l'eau utilisée pour le procédé. La limite recommandée par l'OMS pour les nitrites dans l'eau potable n'est pas supérieure à 3 mg/L. La norme minimale à respecter pour l'eau à utiliser dans la fabrication des médicaments s'aligne au minimum sur les standards de l'eau

potable, bien que les normes de qualités des pharmacopées qui sont plus élevées soient plus couramment utilisées (eau purifiée, eau pour injection) (68).

5. Présence d'amine secondaire ou tertiaire durant le procédé de fabrication

Comme expliqué précédemment, le processus de formation des nitrosamines nécessite un **agent nitrosant** et un **substrat nitrosable**.

L'étude de la présence d'agent nitrosant a été évaluée au travers de la 2^{ème} question. Ainsi il convient à présent d'évaluer la présence ou non d'amine secondaire ou tertiaire qui sont des substrat nitrosables (62).

6. Présence d'amide, amine primaire ou sel d'ammonium durant le procédé de fabrication

De la même manière, les amines primaires, les amides et les sels d'ammonium sont des substrats nitrosables et peuvent donc être à l'origine de nitrosamines en présence d'agents nitrosables.

Par exemple, comme présenté en figure 17, les amines primaires (RNH₂) réagissent facilement avec l'acide nitreux (HNO₂) pour former une nitrosamine (RNHNO) mais la présence d'hydrogènes adjacents permet une conversion de l'espèce nitrosamine en un sel de diazonium (RNN⁺).

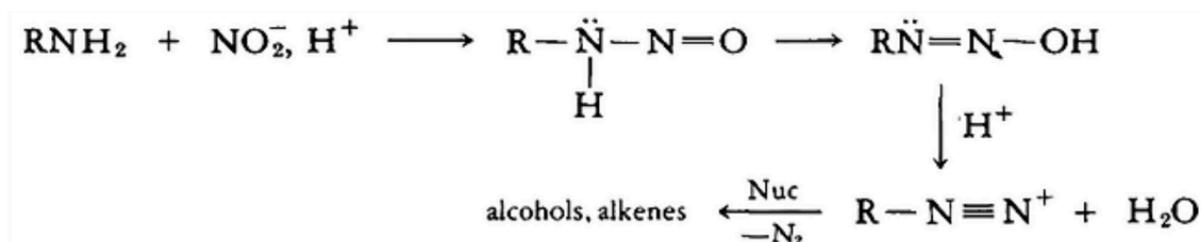


Figure 17 : Synthèse de nitrosamine (à partir d'amine primaire), rapidement converti en sel de diazonium

Ce n'est pas le cas des amines secondaires pour lesquelles la voie vers les espèces de diazonium est bloquée par la présence de groupes alkyle adjacents.

Les amines secondaires et leurs sels d'ammonium réagissent facilement avec le nitrite pour former les espèces de nitrosamine associées. Les amines tertiaires et leurs sels d'ammonium sont également connus pour réagir directement avec les nitrites pour former des N-nitrosamines par un mécanisme de désalkylation

Ainsi, la formation des impuretés nitrosamines n'est pas considérée comme un risque majeur lorsque seules des amines primaires sont présentes (69).

7. Utilisation de solvants recyclés

On a l'exemple de la NMBA qui a été observé dans des lots de losartan et qui est susceptible d'avoir été générée à partir de la formation d'acide *N*-méthyl-4-aminobutyrique lors du recyclage du solvant en raison de l'hydrolyse du solvant *N*-Méthyl-2-pyrrolidone. Il a donc été mis en évidence un risque de formation des nitrosamines dans les procédés de fabrication utilisant des solvants recyclés (70).

L'utilisation de matériaux récupérés tels que les solvants mais également les réactifs ou encore catalyseurs est particulièrement préoccupante si des contrôles appropriés ne sont pas mis en place.

Le contrôle de la qualité du matériau utilisé et des conditions de traitement doit permettre de minimiser le risque de formation de nitrosamines.

8. Utilisation d'équipements polyvalents

La contamination croisée provenant d'autres processus utilisant des équipements partagés doit être prise en compte. Si les étapes de fabrication sont effectuées selon les BPF (utilisant des solvants/réactifs avec des contrôles appropriés, et des contrôles sur leur récupération et leur réutilisation, vérification du nettoyage des équipements, etc...), alors elles sont considérées comme un risque de contamination croisée plus faible.

D'après les BPF, les équipements non dédiés peuvent nécessiter des contrôles supplémentaires après leur nettoyage entre les campagnes de produits, si nécessaire,

afin de minimiser le risque de contamination croisée par le produit précédent ou même par la méthode de nettoyage utilisée (matériel et produits de nettoyage).

9. Champ d'utilisation

Le questionnaire IPEC a été élaboré pour l'évaluation du risque de présence de nitrosamines dans les excipients entrant dans la composition des médicaments sous forme de produits finis. Cependant, il peut également être extrapolé pour les principes actifs, les matières premières non synthétiques, les articles de conditionnement et les équipements utilisés entrant dans la fabrication du produit fini.

Cela permettra une collecte de données homogènes pour les titulaires d'AMM dans le cadre de l'évaluation du risque de présence de nitrosamines dans le produit fini.

II. Application de la gestion du risque nitrosamine

Dans le cadre de la gestion du risque nitrosamine, une analyse de risque a été effectuée, basée sur la connaissance et la maîtrise du procédé de fabrication du médicament à tous les niveaux, c'est-à-dire de la réception et du prélèvement des matières premières jusqu'au stockage du produit fini emballé.

Le site de production *Alpha* est responsable de la fabrication et du conditionnement de la spécialité mais n'est pas détenteur de l'AMM. La demande de réalisation de l'analyse de risque nitrosamine émane donc de notre donneur d'ordre. Elle est basée sur l'évaluation des sources potentielles pouvant être à l'origine de la présence de nitrosamines dans le médicament tel que proposé au patient, à la fois par les informations transmises par nos différents fournisseurs, mais également sur la connaissance du procédé de fabrication, la maîtrise des environnements de production, et la gestion du personnel de production.

Afin de respecter l'anonymat de l'entreprise et de la spécialité en question, il a donc été décidé de nommer la spécialité *Delta*® et sa substance active *principe actif D*.

A. Préalable

L'évaluation du risque ne doit pas être focalisée uniquement sur les risques provenant du procédé de fabrication mais également sur ceux liés à l'introduction de matières premières ainsi que d'autres sources potentielles de contamination telles que les réactifs, les solvants, les équipements, etc...(71).

Ainsi, la méthode la plus appropriée est l'approche « composant » décrite dans l'ICH Q3D sur les impuretés élémentaires. Elle a pour objectif d'évaluer l'apport potentiel d'impuretés pour chacune des sources (72).

A noter que pour les industries pharmaceutiques fabriquant et/ou conditionnant plusieurs médicaments, une analyse de risque nitrosamine devra être réalisée sur chaque spécialité. Cependant, dans le cas où la gestion des équipements de production, de l'environnement et des opérateurs de production est identique pour

chaque médicament, une analyse de risque pourra être réalisée en distinguant d'une part les sources communes à toutes les spécialités produites (matériel, milieu et main d'œuvre) et d'autre part les sources propres à la spécialité analysée (matière et méthode). Les principales sources de nitrosamines à considérer sont présentées selon le diagramme d'Ishikawa en figure 18.

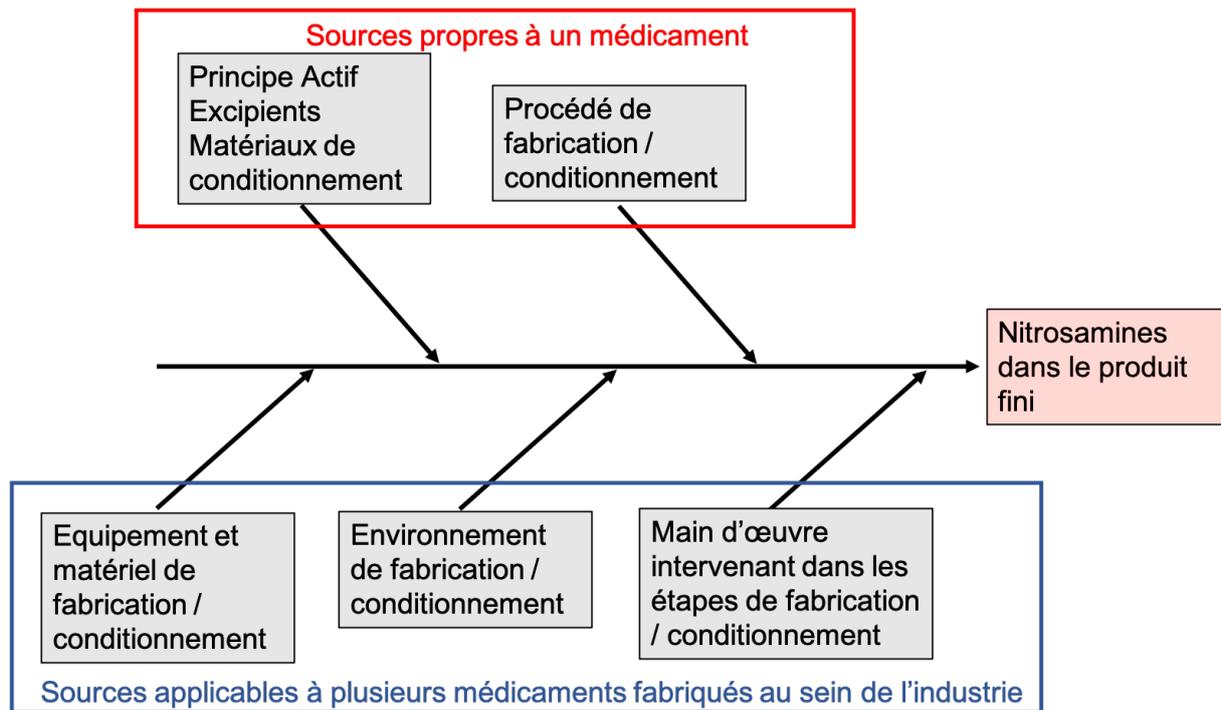


Figure 18 : Sources de nitrosamines à considérer

1. Présentation de la spécialité *Delta*®

Le médicament *Delta*® est un antitussif opiacé sous forme de sirop. Chaque dose de 5 ml contient 6,6 mg de *principe actif D*.

- Posologie

La posologie usuelle chez l'adulte est de 1 à 2 doses de 5 ml par prise, à renouveler si nécessaire sans dépasser 12 doses de 5 ml par jour. La durée de traitement doit être courte et le traitement doit être limité aux accès de toux.

- Contre-indication

La spécialité *Delta*® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, d'insuffisance respiratoire et chez les enfants de moins de 30 mois.

2. Formulation pharmaceutique

Le médicament *Delta*® contient une substance active et 8 excipients listés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Composition de la spécialité *Delta*®

Médicament	Composition	Origine du composant
<i>Delta</i> ®	Principe actif D	Synthèse chimique
	Cerise Arôme	Synthèse chimique
	Caramel Colorant E150	Synthèse chimique
	Rouge colorant E122/E151	Synthèse chimique
	Méthyl Hydroxybenzoate	Synthèse chimique
	Acide citrique anhydre	Biosynthèse
	Propyl Hydroxybenzoate	Synthèse chimique
	Ethanol 96°	Obtenu par fermentation
Lycasin	Hémisynthétique	

Le conditionnement primaire du médicament *Delta*® est un flacon en polyéthylène cristal, bouché par une capsule Vistop en polyéthylène avec joint Eltex Med.

La cuillère-mesure fournie avec le médicament est en polystyrène.

B. Identification des sources potentielles de nitrosamines

Afin d'avoir une représentation visuelle faisant apparaître les causes possibles à l'origine de la présence de nitrosamines, nous avons choisi d'utiliser le diagramme d'Ishikawa, détaillé en figure 19. Comme expliqué précédemment, c'est un outil simple et rapide, permettant de visualiser les causes possibles d'un effet et facilitant la recherche de moyens pour l'éviter. Il simplifie le travail d'analyse par sa structuration et, facilite donc la recherche de solutions (17).

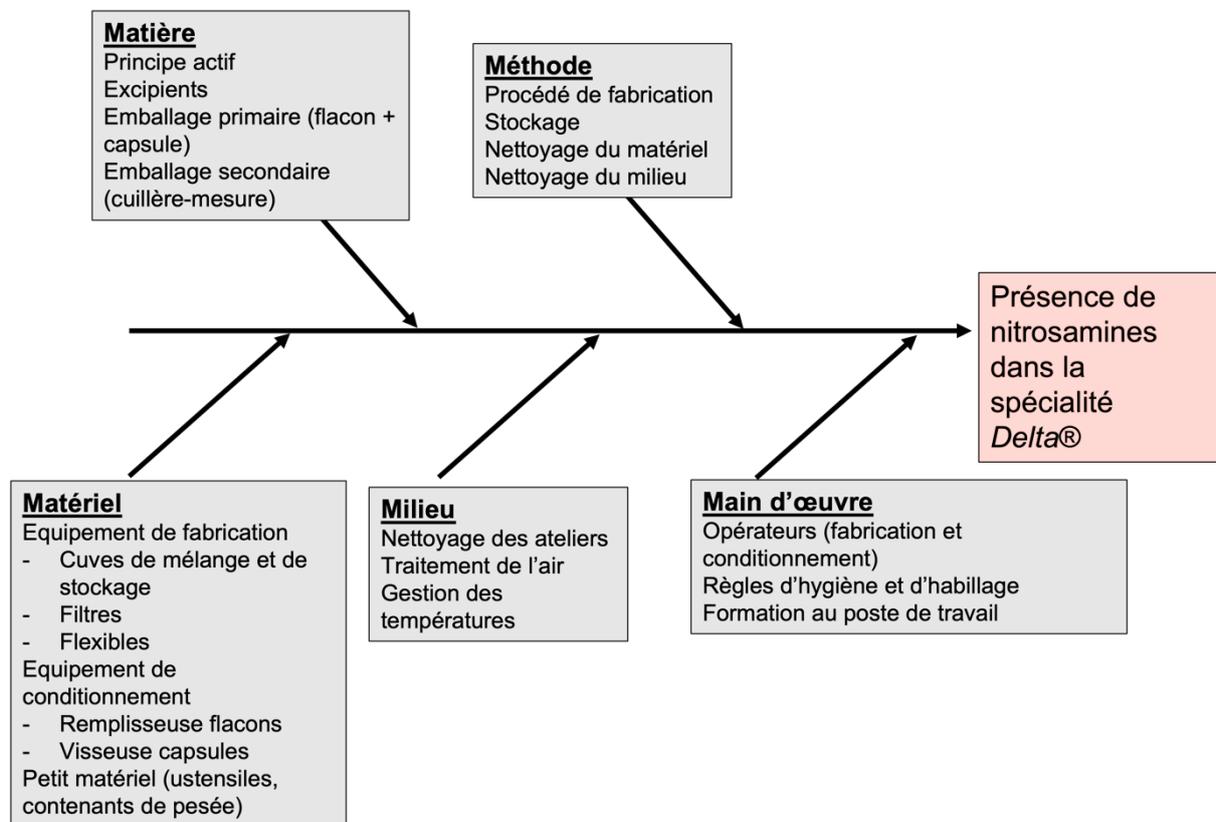


Figure 19 : Diagramme 5M pour l'identification des sources potentielles de nitrosamines dans la spécialité Delta®

Nous allons donc détailler chacune des causes probables pouvant être à l'origine de nitrosamines dans la spécialité Delta®.

1. Matière

Quand les nitrosamines sont présentes dans les matières premières, il existe un risque qu'elles persistent dans le produits finis. De la même manière, si des nitrites sont présentes dans les matières premières elles peuvent réagir avec des amines qui sont souvent présents dans les substances actives, dans les réactifs et dans de nombreux solvants. Pour rappel, les nitrites peuvent entraîner la formation de nitrosamines qui formeront alors des impuretés nitrosamines dans le produit fini.

- Excipient et principe actif :

Les nitrates et les nitrites peuvent être trouvés dans de nombreux excipients à différents niveaux. Amidon sodique glycolate, croscarmellose sodique, amidon pré-gélatinisé, polyvinylpyrrolidone (PVP), ou encore le lactose sont des excipients fréquemment utilisés pour lesquels il a été mis en évidence qu'ils pouvaient contenir des traces de nitrate ou de nitrite. Les sources exactes de ces traces d'impuretés n'ont pas été étudiées, mais il est possible qu'elles proviennent des eaux de process, étapes de traitement nécessitant un titrage acide, les étapes de blanchiment, et potentiellement de l'oxydation à l'air lorsque l'excipient est chauffé dans un processus de séchage (64).

L'ensemble des matières premières entrant dans la composition de la spécialité *Delta*® sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous, soit les excipients et le principe actif.

Tableau 8 : Conclusion sur le risque de présence de nitrosamines associé à chaque excipient

Composition	Éléments indiqués par le fournisseur	Conclusion
Principe actif D	Pas de risque identifié au cours du procédé de fabrication	Pas de risque nitrosamine.
Cerise Arôme	Pas de risque identifié au cours du procédé de fabrication. Niveau maximum de nitrites dans l'eau = 0,02 ppm Niveau maximum de nitrates dans l'eau = 1,3 ppm	Pas de risque nitrosamines.
Caramel Colorant E150	Utilisation d'ammoniaque et ammonium bisulfite au cours du procédé de fabrication. Résultat des tests : Nitrosamines < 10 ng/mL Nitrates < 1 mg/mL	Pas de risque nitrosamines.
Rouge colorant E122 (carmoisine)/ E151(noir brillant)	Pas de risque identifié au cours du procédé de fabrication.	Pas de risque nitrosamines.
Méthyl Hydroxybenzoate	Pas de risque identifié au cours du procédé de synthèse.	Pas de risque nitrosamines.
Acide citrique anhydre	Matières d'origine naturelles, pas de risque identifié au cours du procédé de fabrication.	Pas de risque nitrosamines.
Propyl Hydroxybenzoate	Pas de risque identifié au cours du procédé de synthèse.	Pas de risque nitrosamines.
Ethanol 96°	Utilisation d'ammoniaque pour le processus de fermentation ; présence de 8 types de nitrosamines (tests < 10 ng/mL) et présence de nitrates (tests < 1 mg/mL)	Pas de risque nitrosamines.
Lycasin 80/55	Niveau maximum de nitrites dans l'eau < 0,02 ppm Niveau maximum de nitrates dans l'eau < 5 ppm.	Pas de risque nitrosamines

- Emballage primaire

Par ailleurs, le packaging n'est pas à négliger. Le conditionnement primaire est en contact permanent avec le produit. Des phénomènes d'interaction et de transfert

d'impuretés peuvent se produire avec le contact prolongé entre le médicament formulé et le matériau du contenant.

Après investigation auprès du fournisseur, nous avons la confirmation qu'il n'y a pas d'ajout intentionnel d'amines, nitrites, acide nitreux dans le procédé de fabrication des flacons.

De plus, d'après le règlement EU 10/2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires, les fournisseurs doivent s'assurer que les matières ne peuvent libérer des amines aromatiques primaires, à l'exclusion de celles visées au tableau 1 de l'annexe I du règlement, en quantité décelable dans la denrée alimentaire ou le simulant de denrée alimentaire. La limite de détection est de 0,01 mg/kg de denrée alimentaire ou de simulant de denrée alimentaire. Elle s'applique à la somme des amines aromatiques primaires libérées (73).

- Emballage secondaire

L'emballage secondaire ne présente pas de risque sur le produit fini dans la mesure où il n'est pas en contact avec le médicament.

Le médicament *Delta*® doit être pris par le patient à l'aide d'une cuillère-mesure fournie avec le flacon. La cuillère -mesure est considérée comme un emballage secondaire. Ce dernier se retrouve donc en contact avec le médicament au moment de la prise par le patient. Cependant, au vu du contact très bref, la cuillère-mesure n'est pas considérée à risque de formation de nitrosamines.

De plus, tout comme le flacon et la capsule, la cuillère-mesure est soumise au règlement EU 10/2011.

- Eau

Pour rappel, la spécialité *Delta*® est un médicament sous forme liquide ; sa formulation est complétée avec de l'eau QSP (Quantité Suffisante Pour) pour atteindre le volume final de la préparation.

Comme vu précédemment, l'eau est une source potentielle de nitrosamines en particulier lorsqu'elle entre dans la composition du médicament.

L'eau utilisée est l'eau purifiée qui après analyse présente des taux de nitrates conformes selon les normes de la Pharmacopée Européenne (< 0,2 ppm) (74).

2. Matériel

Équipements de fabrication :

Lors des étapes de fabrication, les matières sont en contact permanent avec des équipements de fabrication, équipement de conditionnement, petit matériel de pesée / manipulation.

Parmi les équipements utilisés pour la préparation de la fabrication, on retrouve :

- Le petit matériel type pelles, contenants de pesées

Parmi les équipements de fabrication et de conditionnement, on retrouve

- Les cuves de mélange et de stockage
- Les filtres
- Les flexibles

Le choix des matériaux est primordial pour éviter au maximum les interactions entre les matières premières, les mélanges et le matériel.

L'acier inoxydable constitue le matériau de contact de choix des applications pharmaceutiques, notamment dans les opérations de fabrication, de stockage et de mise en forme. Cette qualité d'inox est inerte et permet d'éviter les interactions. Sa faible teneur en carbone empêche la corrosion notamment dans les zones de soudure (75).

Pour la fabrication du médicament *Delta*®, les cuves utilisées lors de la préparation et du stockage, ainsi que l'ensemble du matériel utilisé sont en INOX 316L.

Les filtres utilisés sont des filtres à module lenticulaire comme présenté en figure 20.

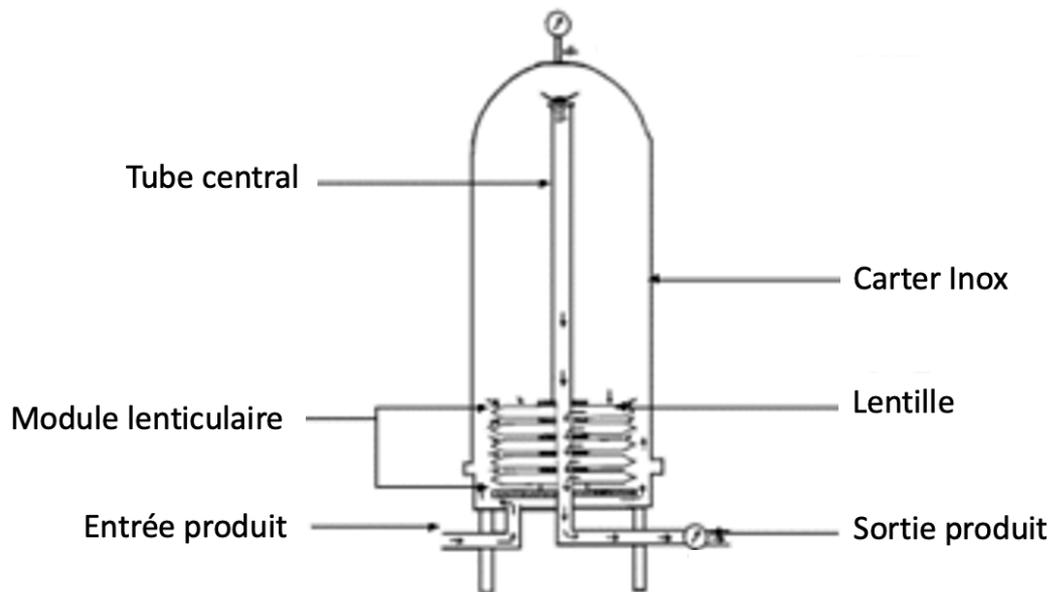


Figure 20 : Schéma d'un filtre à module lenticulaire

Les filtres lenticulaires sont composés de cellules, composées chacune de deux disques de média filtrant isolées par un séparateur en polypropylène. Un joint en polypropylène courant le long du bord extérieur des deux disques permet de former une cellule complète appelée lentille. Les médias filtrants utilisés sont de type cellulose, fibres synthétiques, diatomées, silice, charbon actif, etc.

Les lentilles sont empilées les unes sur les autres, pour obtenir un module lenticulaire de la hauteur souhaitée. L'ensemble est placé dans un carter de filtration étanche en acier inoxydable dont les dimensions sont fonction du diamètre des cellules et de leur nombre (76).

Ce type de filtre n'est pas source de contamination de nitrosamine par le choix des matériaux qui le compose.

Les flexibles utilisés sont quant à eux en polyuréthane et acier inoxydable et ne sont donc pas non plus sources de nitrosamines.

Équipements de conditionnement

Les équipements utilisés pour le conditionnement primaire ne sont pas à exclure de l'analyse de risque. En effet, ils sont eux aussi en contact direct avec le produit.

Le conditionnement primaire de la spécialité *Delta*® est réalisé grâce à une remplisseuse de flacon, en INOX 316L comme pour les cuves de mélange et de stockage.

La dernière étape est réalisée par une visseuse qui vient appliquer et visser la capsule sur le flacon de manière hermétique afin d'obtenir un produit complètement protégé. Cet équipement est aussi en INOX 316L. Comme expliqué précédemment, il s'agit d'un matériau de contact de choix pour l'industrie pharmaceutique car il est inerte et permet d'éviter les interactions.

A noter que l'ensemble du matériel utilisé pour la fabrication et le conditionnement de la spécialité *Delta*® lui est complètement dédié, ce qui implique qu'aucun autre produit ne peut être fabriqué avec ce matériel. Cette mesure exclut la possibilité d'avoir une contamination par un autre médicament ou une autre matière ne faisant pas partie de sa formulation et donc de l'analyse de risque.

3. Méthode :

La catégorie méthode est particulièrement importante dans la gestion du risque de présence de nitrosamines. En effet, les sources potentielles de nitrosamines peuvent provenir d'ajout direct dans la fabrication (ajout de nitrites, de nitrates, ou bien de nitrosamines) ou par leur formation pendant la synthèse - par exemple, par une réaction secondaire.

Dans ce dernier cas, les conditions appliquées au cours de la fabrication telles que la température, le pH, le temps d'agitation etc peuvent avoir un rôle majeur (64).

Les produits utilisés pour le nettoyage du matériel de fabrication peuvent également être source de nitrosamines ou de leurs précurseurs. Ils vont alors potentiellement laisser des résidus sur les cuves ou petit matériel utilisé pour la préparation et peuvent altérer le processus de fabrication en laissant des impuretés sous forme de traces (69).

Les conditions de stockage sont également à inclure dans la recherche de sources potentielles (69). Un stockage en cuve ouverte peut par exemple provoquer une oxydation du produit, mais peut également exposer le contenu à d'autres contaminants environnementaux.

4. Milieu

D'après les BPF, les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement (10).

Les ateliers de fabrication et de conditionnement sont la plupart du temps équipés de Centrales de Traitement de l'Air (CTA) pour permettre un renouvellement permanent de l'air et respecter des normes de contamination environnementale.

De même, l'entreprise se doit de garantir un milieu et des équipements suffisamment propres pour éviter tout type de contamination.

Ce paramètre est particulièrement important car des nitrosamines ou leurs précurseurs peuvent être générés en provenance d'autres fabrications qui pourraient avoir lieu dans le même atelier ou qui utiliseraient les mêmes équipements.

Comme expliqué précédemment, les équipements utilisés pour la spécialité *Delta*® lui sont complètement dédiés.

En revanche, ce n'est pas le cas de l'atelier de fabrication. Des procédures de nettoyage de l'atelier sont donc en place comme stipulé dans les BPF ainsi qu'une méthode de surveillance de l'environnement. Les programmes de surveillance de l'environnement sont des outils importants qui permettent d'évaluer l'efficacité des mesures de contrôle de la contamination et d'identifier les menaces spécifiques qui pèsent sur la pureté des produits. Les programmes de surveillance de l'environnement doivent comporter les éléments suivants : la contamination par des particules viables/non viables, les différentiels de pression et, lorsque le procédé le requiert, la température et l'humidité relative (10)

Cependant, le choix de cuves fermées, comme c'est le cas pour la spécialité *Delta*® permet de limiter les échanges entre l'environnement de l'atelier et le produit en cours de fabrication.

5. Main d'œuvre

La main d'œuvre est une source importante de contamination du médicament. D'après les BPF, le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits (10).

Pour ce faire, l'industriel se doit de décrire des procédures et instructions suffisamment détaillées pour être comprises, correctement appliquées et répétables d'une personne à l'autre.

Les règles d'hygiène doivent décrire le comportement de chacun tels que l'interdiction d'apporter de la nourriture en zone de fabrication et de conditionnement, de fumer, d'apporter des médicaments personnels, le comportement à avoir en cas de maladie ou blessure corporelle, etc...

Des règles d'habillement doivent être définies en fonction du niveau de de risque de l'étape de production, tant pour la sécurité des opérateurs que la sécurité du médicament en cours de production. Un exemple de règles d'habillement est présenté en figure 21.

PROCÉDURES D'HABILLAGE RECOMMANDÉES POUR LA SALLE BLANCHE

Avant l'habillage, tous les bijoux et le maquillage doivent être enlevés. Les tapis adhésifs et un nettoyeur à chaussures peuvent être utilisés.

Note : Cette brochure présente des exemples d'habillage. Chaque client et chaque établissement peuvent avoir une procédure différente. Il est nécessaire que chaque établissement évalue ses besoins spécifiquement.

Procédure d'habillage recommandée pour la salle blanche non stérile

Étape 1 : Avant l'entrée

A. Charlotte :

Assurez-vous de bien couvrir tous les cheveux



B. Couvre-chaussures :

Bien couvrir les lacets et autres cordons ou éléments



Étape 3 : Habillage

Combinaison :

Enfilez la combinaison. Assurez-vous de ne pas laisser le haut du vêtement toucher la chaise ou le sol. Insérez la cagoule avant de fermer la fermeture éclair.



Étape 2 : Habillage

A. Enfilage des gants

Recommandé pour les classes 100 et plus.



Étape 4 : Habillage

Couvre-bottes :

Enfilez les bottes (et couvre-bottes) par-dessus les jambes de la combinaison.



B. Masque :

À porter sous la cagoule



Étape 5 : Habillage

Lunettes de sécurité :

Portez des lunettes de sécurité lorsque la protection des yeux ou une protection supplémentaire contre les particules est souhaitable.



C. Cagoule :

Assurez-vous qu'elle est bien ajustée au niveau du visage et du cou.



Étape 6 : Habillage

Deuxième paire de gants (en option) :

Passer le bord du gant par-dessus le poignet de la manche.



Figure 21 : Exemple d'une méthode d'habillage (77)

C. Analyse et évaluation de la criticité

La criticité va permettre d'évaluer la gravité des conséquences de chaque risque identifié. L'objectif est de faire l'évaluation des trois paramètres qui sont la gravité, l'occurrence et la détectabilité. Le tableau 9 permet d'illustrer la cotation de la criticité.

Élaboration d'une grille de cotation et critères de calcul de la criticité :

Tableau 9 : Grille de cotation pour l'analyse de risque de présence de nitrosamines

Score Paramètre	1	2	3	4
Gravité (G)	Pas d'effet	Pas de conséquence pour le patient	Impact sur le produit sans altérer la santé du patient	Conséquence sur la santé du patient
Occurrence (O)	Absence d'exposition	Faible exposition	Exposition importante	Exposition inévitable
Détectabilité (D)	Facilement détecté par étude du mode de fabrication	Facilement détectable par analyse	Analyse difficile à réaliser	Indétectable

Pour rappel, l'objectif de l'industrie pharmaceutique est la sécurité du patient qui consommera le médicament, le but est donc d'assurer la sécurité du médicament. Ainsi, pour évaluer la gravité des conséquences de la présence de nitrosamine, on se place dans le pire cas possible. On va donc analyser les conséquences pour un patient qui consomme tout au long de sa vie un médicament contenant des impuretés nitrosamines, c'est-à-dire l'apparition potentielle d'un cancer.

Tableau de calcul de la criticité du risque :

La criticité résulte du produit de la gravité, de l'occurrence et de la détectabilité. On peut donc élaborer une table de calcul comme présenté ci-dessous au tableau 10 :

Tableau 10 : Grille de calcul de la criticité du risque de présence de nitrosamines

G	1				2				3				4				D
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1	1	2	3	4	2	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	1
2	2	4	6	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32	2
3	3	6	9	12	6	12	18	24	9	18	27	36	12	24	36	48	3
4	4	8	12	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64	4

Le résultat G x O x D donne une valeur de criticité. Il est ensuite nécessaire de fixer des seuils de criticité au-delà desquels des actions correctives seront à mettre en place. Le score est associé à une catégorisation du risque et à un type d'action comme présentés dans le tableau 11 ci-dessous :

Tableau 11 : Classification du risque de présence de nitrosamines en fonction de la criticité

Score de criticité	Catégorisation du risque	Actions
$1 \leq \text{criticité} < 8$	Non significatif	Pas d'action attendue
$8 \leq \text{criticité} < 16$	Mineur	A planifier non prioritaire
$16 \leq \text{criticité} < 36$	Majeur	A planifier en priorité
$\text{Criticité} \geq 36$	Critique	Immédiate

Classification des risques dans un tableau d'AMDEC :

Les causes probables identifiées à l'aide du diagramme d'Ishikawa (figure 17) sont rassemblées et organisées dans le tableau d'AMDEC suivant (tableau 12). On associe pour chacun des risques un niveau de gravité, d'occurrence et de détectabilité selon la grille de cotation précédemment établie (tableau 9). Pour donner un exemple, nous allons cibler à travers le tableau 12 l'analyse de risque sur la cause matière du diagramme d'Ishikawa, qui est la principale source potentielle de nitrosamines.

Tableau 12 : Tableau d'AMDEC du risque de présence de nitrosamines provenant de la matière

5M	Mode de défaillance	Cause	Effet	Gravité	Occurrence	Déteçtabilité	Criticité	Risque
Matière	Présence d'un précurseur de nitrosamine au cours de la fabrication du principe actif	Le principe actif est source de nitrosamines	Présence de nitrosamine dans le produit fini	4	4	3	48	Critique
	Au moins un des excipients contient un précurseur de nitrosamine	Les excipients sont sources de nitrosamines		4	4	3	48	Critique
	Les taux de nitrites et/ou nitrates de l'eau utilisée sont supérieurs aux normes de l'OMS	L'eau est source de nitrosamines		4	4	2	32	Majeur
	Le flacon est fabriqué avec un matériau pouvant interagir avec le produit qui relargue des précurseurs de nitrosamines	Le packaging primaire est source de nitrosamine		4	4	2	32	Majeur
	Le bouchon est fabriqué avec un matériau pouvant interagir avec le produit qui relargue des précurseurs de nitrosamines	Le packaging primaire est source de nitrosamine		4	4	2	32	Majeur
	La cuillère-mesure est fabriquée avec un matériau pouvant interagir avec le produit qui relargue des précurseurs de nitrosamines	Le packaging secondaire est source de nitrosamine		3	2	2	12	Mineur

Par cette étude AMDEC, nous pouvons donc classer les risques identifiés en fonction de leur criticité et définir les pistes prioritaires à travailler :

- Étude de la fabrication du principe actif et des excipients ;
- Analyse de l'eau utilisée pour la fabrication du médicament ;
- Étude de la fabrication du flacon et du bouchon ;
- Étude de la fabrication de la cuillère-doseuse.

Nous avons déjà abordé ces sujets dans la partie II.B. et pouvons donc, à travers le tableau 13, réévaluer le risque sur la base des justifications apportées par les différents fournisseurs :

Tableau 13 : Réévaluation du risque de présence de nitrosamines provenant de la matière

Cause	Évaluation du risque avant investigation / action corrective					Mesures de maîtrise/ résultats d'investigation	Évaluation du risque après investigation / action corrective				
	Gravité	Occurrence	Déteçtabilité	Criticité	Risque		Gravité	Occurrence	Déteçtabilité	Criticité	Risque
Le principe actif est source de nitrosamines	4	4	3	48	Critique	Le principe actif ne contient pas nitrosamines ni de précurseurs	4	1	2	8	Mineur
Les excipients sont sources de nitrosamines	4	4	3	48	Critique	Les excipients ne contiennent pas nitrosamines ni de précurseurs	4	1	2	8	Mineur
L'eau est source de nitrosamines	4	4	2	32	Majeur	Les taux de nitrites et nitrates sont inférieurs aux normes de l'OMS	4	1	2	8	Mineur
Le packaging primaire est source de nitrosamine	4	4	2	32	Majeur	Le packaging primaire respecte le règlement EU 10/2011 et ne contient pas de précurseurs de nitrosamines	4	1	1	4	Non significatif
Le packaging secondaire est source de nitrosamine	3	2	2	12	Mineur	La cuillère-mesure est en contact très bref avec le médicament	3	1	1	3	Non significatif

Après réévaluation du risque, on peut conclure que la matière n'est pas une source potentielle de contamination de la spécialité *Delta*® par des nitrosamines.

Le même travail doit ensuite être réalisé pour l'ensemble des causes identifiées dans le diagramme d'Ishikawa (figure 18).

D. Conclusion sur l'analyse de risque

Dans le cas de la spécialité *Delta*®, aucun risque majeur de présence de nitrosamine n'a été identifié. Il n'a donc pas été nécessaire de revoir le procédé de fabrication et de conditionnement de ce médicament.

De manière générale pour tous les médicaments faisant l'objet d'une analyse de risque de présence de nitrosamines, en cas d'identification et de confirmation de tout risque de présence de nitrosamines, un changement de procédé de fabrication, de matières premières et/ou d'intermédiaires, et d'emballage primaire devra être envisagé. L'efficacité du changement devra être confirmée par des tests (64).

Par exemple :

- Matière : évaluer la possibilité de remplacer la matière source de nitrosamine ;
- Matériel : choisir des équipements de matériau sans interaction avec le produit ou permettant un nettoyage efficace afin d'éviter tout risque de contamination croisée pouvant être source de nitrosamines ;
- Méthode : changement de méthode dans le procédé de fabrication (temps de chauffe, fabrication en système fermé pour éviter l'oxydation, etc..) ;
- Milieu : mettre en place des procédures de nettoyage et/ou une maîtrise de l'environnement permettant de maîtriser le risque de contamination par les nitrosamines ;
- Main d'œuvre : Mettre en place des procédures d'habillage plus précises permettant une maîtrise de contamination croisée par l'intermédiaire du personnel pouvant être source de nitrosamines.

III. Résultats obtenus

Au cours des dernières années, les scientifiques ont trouvé des nitrosamines dans plusieurs produits pharmaceutiques. Bien que les quantités de ces contaminants dans les médicaments soient généralement faibles, certains niveaux étaient supérieurs aux limites fixées par les autorités telles que la FDA et l'EMA, présentées dans le tableau 6. La présence de ces impuretés dans les médicaments expose potentiellement des dizaines de millions de personnes à un risque légèrement accru de cancer. De nombreux médicaments concernés ont été rappelés, et l'industrie pharmaceutique ainsi que d'autres laboratoires se démènent pour déterminer d'où proviennent les contaminants. Mais il semble que les sources soient multiples(47).

Il a été démontré que dans le cas du valsartan, la modification d'une étape dans la voie de synthèse de la molécule a été à l'origine de l'apparition de nitrosamines pour la société Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (46).

Des équipes de scientifiques ont alors rédigé de nombreux articles proposant de nouvelles techniques de synthèse permettant d'éviter la formation de nitrosamines.

Comme précédemment expliqué, les sartans ont tous en commun la présence d'un noyau tétrazole. Ainsi, la comparaison des différentes méthodes de synthèse au sein de la famille moléculaire peut aboutir à des pistes d'améliorations.

On peut citer l'exemple du candésartan, développé par AstraZeneca en collaboration avec Takeda, qui introduit le cycle tétrazole à l'étape 5 d'une synthèse en 9 étapes, contrairement au Valsartan où le cycle tétrazole se forme tard dans la synthèse. Au cours de l'étape 2 de la synthèse du candésartan, le DMF et la triéthylamine sont tous deux utilisés, mais comme trois étapes séparent leur utilisation de celle du nitrite de sodium utilisé pour la synthèse du noyau tétrazole, un nombre important d'opérations permettent de réduire les niveaux de ces sources d'amines secondaires et de toute autre source (78).

Des techniques dites de « purge » des impuretés ont également été décrites par des équipes de scientifiques. Ces techniques sont basées sur une compréhension théorique des propriétés physicochimiques. Chaque paramètre physicochimique est

associé à des valeurs de purge fixes, où la réactivité chimique contribuant au plus grand potentiel de purge est reflétée par un score de purge (78).

Différentes voies de synthèse s'offrent aux industriels, certaines exposant plus ou moins au risque de formation d'impuretés. Ainsi, elles doivent être choisies sur la base d'une connaissance scientifique suffisante permettant de comprendre et d'anticiper les composants capables de générer une impureté préoccupante de manière à ne pas entraîner de risque d'apparition d'impuretés telles que les nitrosamines.

CONCLUSION

La gestion du risque permet à l'assurance qualité d'évaluer et de statuer et dans un esprit critique la conformité des produits fabriqués de façon méthodique et rigoureuse en vue de leur mise sur le marché et de leur consommation par des patients.

Le but de la gestion du risque sera toujours de garantir la qualité d'un médicament pour les patients, c'est-à-dire un médicament qui regroupe sécurité, efficacité et innocuité.

Une approche rigoureuse appliquée à la gestion de risque permet de détecter et d'anticiper un évènement pouvant être défaillant, sa probabilité d'apparition et les conséquences associées. Cette démarche permet de garantir l'efficacité de la mise en œuvre du système qualité qui va être vérifiée par des audits et inspections.

Le critère proactif du principe de gestion du risque qualité permet d'anticiper et d'éviter les risques les plus critiques.

C'est une démarche qui doit rester vivante au sein de l'entreprise et s'adapter aux différentes évolutions qu'elles proviennent d'exigences réglementaires, d'exigences externes (clients) mais également interne (amélioration de l'entreprise, acquisition de nouvelles connaissances, etc...)

BIBLIOGRAPHIE

1. LEEM (Les entreprises du médicaments). La production pharmaceutique c'est quoi ? Disponible sur : <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi> (page consultée le 20/02/2022)
2. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) L'ANSM en bref. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/> (page consultée le 20/02/2022)
3. EMA (Agence Européenne des médicaments). L'EMA en bref. Disponible sur : https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr (page consultée le 20/02/2022)
4. OMS (Organisation mondiale de la santé). Prequalification of medicines by WHO. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/prequalification-of-medicines-by-who> (page consultée le 20/02/2022)
5. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments> (page consultée le 20/02/2022)
6. AFMPS (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé). Good Manufacturing Practices (GMP) ou bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments. Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/good_manufacturing_practices_gmp_ou_bonnes_pratiques_de_fabrication_bpf_des_medicaments (page consultée le 20/02/2022)
7. Knowllence, KREBS (Cap Entreprise). Écoute clients internes et externes, étude de la satisfaction.1998. Disponible sur : <https://www.knowllence.com/blog-risk-management/ecoute-clients-internes-externes-etude-satisfaction.html> (page consultée le 20/02/2022)
8. LEEM (Les entreprises du médicaments). Assureur(euse) qualité. Disponible sur : <https://www.leem.org/referentiels-metiers/assureureuse-qualite> (page consultée le 20/02/2022)
9. LEEM (Les entreprises du médicaments). Responsable laboratoire de contrôle. Disponible sur : <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-laboratoire-de-contrôle> (page consultée le 20/02/2022)
10. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication - version mai 2019.
11. CHMP (Committee for Human Medicinal Products). ICH guideline Q9 on quality risk management.
12. BERNARD M., SADOU YAYE H., HOURI J-J., DO B. Management des risques appliqués à la production pharmaceutique - Concepts et réglementation. Techniques de l'ingénieur - Médicaments et produits pharmaceutiques, réf. pha3050, publié en 2015.
13. TREHEL C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux, 2015, 115p.
14. BARLOW D, RIVER C. Comprendre les risques de contamination microbiologique dans l'industrie pharmaceutique. Salles Propres, 2021;129:44-48.
15. LADET M. Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduits injectables. Thèse de doctorat en pharmacie. Angers. Université d'Angers, 2016, 111p
16. C'est quoi un AMDEC. Introduction pour l'analyse des modes de défaillance et leurs effets. Disponible sur : <https://www.datalyzer.com/fr/knowledge/amdec/> (page consultée le 20/02/2022)
17. VEDEL P. Diagramme causes-effets d'Ishikawa. Techniques de l'ingénieur - Génie Industriel - Métier : responsable qualité, réf. 0585, publié en 2012, dernière validation en 2016.

18. LEVEUGLE F. FL Consultants. Méthode 5M, 2017. Disponible sur : <http://flconsultants.fr/lean-manufacturing/methode-5m/> (page consultée le 24/06/2019)
19. Sciencesdegestion.fr. Diagramme d'Ishikawa, 2017. Disponible sur : <https://sciencesdegestion.fr/management/outils-du-management/diagramme-ishikawa/> (page consultée le 20/02/2022)
20. CICERO J. Pratiquer l'AMDEC. Techniques de l'ingénieur - Génie Industriel - Métier : responsable qualité, publié en 2011, dernière validation en 2016.
21. Analyse des risques. Disponible sur : https://www.utc.fr/~farges/gbm_et_qualite/outils/analyse_risques.htm (page consultée le 20/02/2022)
22. CICERO J. AMDEC : mode d'emploi. QUALIBLOG - Le blog du manager QSE. Disponible sur : <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/amdec-mode-demploi/>, <https://qualiblog.fr/outils-et-methodes/amdec-mode-demploi/> (page consultée le 20/02/2022)
23. La méthode AMDEC pour anticiper les défaillances. Disponible sur : <https://www.manager-go.com/management-de-la-qualite/amdec.htm> (page consultée le 20/02/2022)
24. FDA (Food and drug administration). Research C for DE and. Zhejiang Huahai Pharmaceutical - Warning letter 320-19-04 - 566685 - 29/11/2018. Center for Drug Evaluation and Research. FDA; 2019. Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/zhejiang-huahai-pharmaceutical-566685-11292018> (page consultée le 17/08/2020)
25. Notification to the CHMP/EMA Secretariat of a referral under article 31 of Directive 2001/83/EC. Ref Ares (2018)3586828 - 05/07/2018. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-notification_en.pdf (page consultée le 31/01/2022)
26. BRIGNON J.-M., DENIZE C., GOUZY A., BIAUDET., JEHANNE M. INERIS (Institut national de l'environnement industriel et des risques). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France - Nitrosamines. 2014, 69p. Disponible sur : <https://substances.ineris.fr/fr/substance/getDocument/9578>
27. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail). Campagne nationale d'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine - Perchlorates et Nitrosamines. Edition scientifique, 2013, 51 p.
28. NAWROCKI J, ANDRZEJEWSKI P. Nitrosamines and water. Journal of Hazardous Materials. 2011;189(1):1-18.
29. MITCH WA, SHARP JO, TRUSSELL RR, VALENTINE RL, ALVAREZ-COHEN L, SEDLAK DL. *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a Drinking Water Contaminant: A Review. Environmental Engineering Science. 2003;20(5):389-404.
30. Canadian Environmental Protection Act. Priority substances list assessment report - *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), Minister of Public Works and Government Services 2001, 69p.
31. MITCH WA, SEDLAK DL. Characterization and Fate of *N*-Nitrosodimethylamine Precursors in Municipal Wastewater Treatment Plants. Environ Sci Technol. 2004;38(5):1445-54.
32. ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). Toxicological Profile for *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), 2022. Disponible sur : <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp141.pdf> (page consultée le 05/03/2022)
33. EFSA (European food safety authority). L'évaluation des risques expliquée par l'EFSA- Nitrites et nitrates ajoutés aux aliments. Disponible sur : https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/nitrates-nitrites-170614-FR.pdf (page consultée le 31/12/2021)

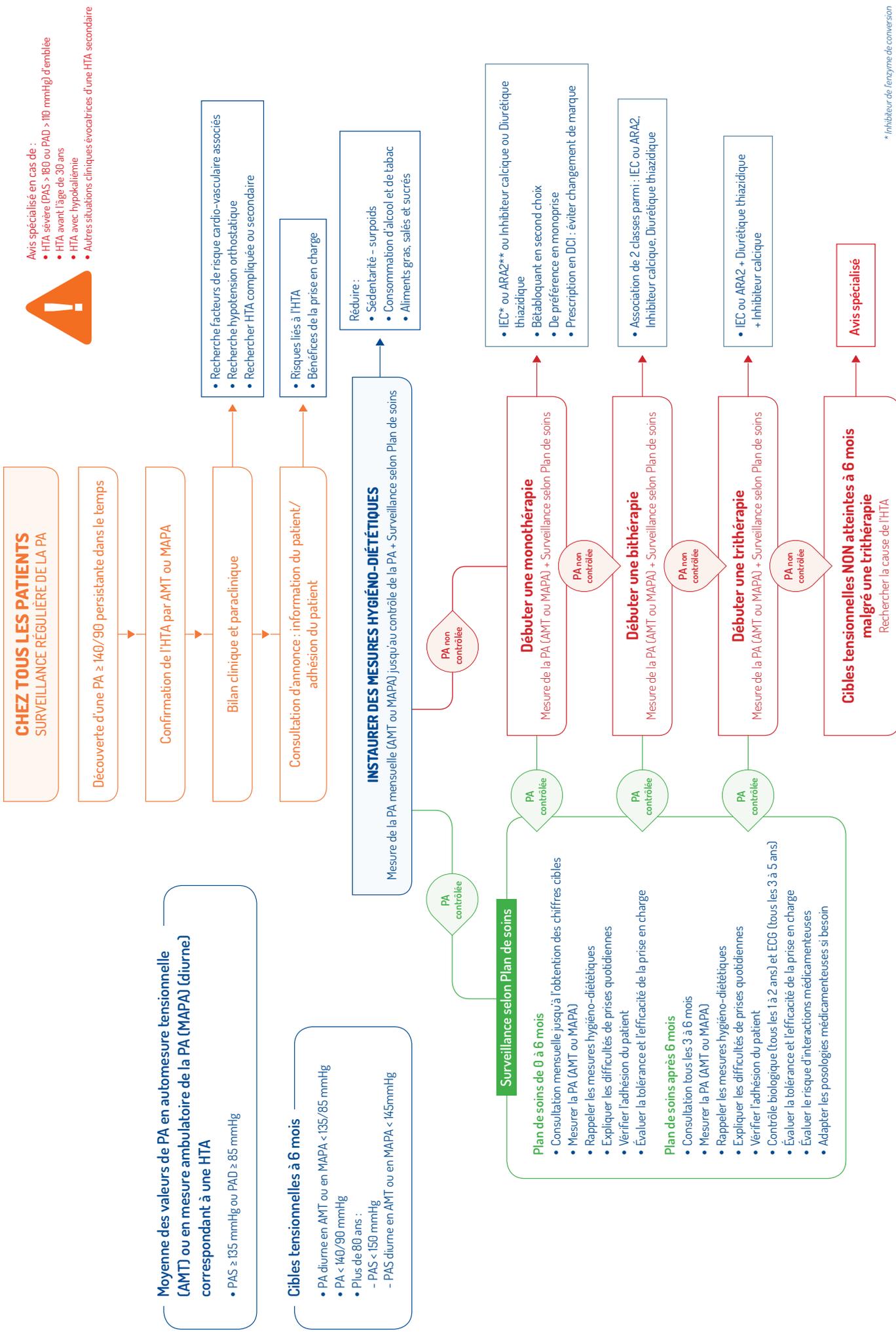
34. INRAE (Institut national de la recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement). Nitrites dans les charcuteries, le point sur nos recherches, publié en 2021, mis à jour en 2022. Disponible sur : <https://www.inrae.fr/actualites/nitrites-charcuteries-point-nos-recherches> (page consultée le 28/02/2022)
35. EFSA (European food safety authority). L'évaluation des risques expliquée par l'EFSA- Nitrites et nitrates ajoutés aux aliments. Disponible sur : https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/nitrates-nitrites-170614-FR.pdf (page consultée le 31/12/2021)
36. INSPS (Institut national de santé publique du Québec). Nitrates / Nitrites. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/nitrates> (page consultée le 28/12/2022)
37. Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique - *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), 2011, 47p.
38. EUR-Lex - 31976L0768 - FR. Journal officiel n° L 262 du 27/09/1976 p. 0169 - 0200. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31976L0768> (page consultée le 07/03/2022)
39. Cosmetics Europe. Technical Guidance Document on Minimising and Determining Nitrosamines in Cosmetics, 2009. Disponible sur: https://www.cosmeticseurope.eu/files/9114/6407/6715/Technical_Guidance_Document_on_Minimising_and_Determining_Nitrosamines_in_Cosmetics_-_2009.pdf (page consultée le 07/03/2022)
40. ISO (International organization for standardization). Cosmétiques - Méthodes analytiques - Nitrosamines : Directives techniques concernant la limitation et le dosage des *N*-nitrosamines dans les produits cosmétiques. ISO/TR14735, 2013, 9p.
41. KUMAR P., TANG J., DODD K., STONER K. Gel De Rasage Sans Aerosol. Brevet WO2003009823. 06/02/2003.
42. INCI Beauty (International nomenclature of Cosmetic Ingredients). Triéthanolamine. Disponible sur: <https://incibeauty.com/ingredients/12854-triethanolamine> (page consultée le 07/03/2022)
43. JARGOT D., LA ROCCA B., NIKOLOVA-PAVAGEAU N., ROBERT S., SERRE P., SIMONNARD A. INRS (Institut national de recherche et de sécurité). Triéthanolamine. Base de données - Fiches toxicologiques n°148. 2014, 8p.
44. MOULY D., JOULIN E., ROSIN C., BEAUDEAU P., ZEGHNOUN A. et al. Les sous-produits de chloration dans l'eau destinée à la consommation humaine en France - Campagnes d'analyses dans quatre systèmes de distribution d'eau et modélisation de l'évolution des trihalométhanes. Institut de veille sanitaire. 2008, 73 p.
45. OMS (Organisation mondiale de la santé). Note d'information de l'OMS - Mise à jour sur les impuretés nitrosamines. Réf. EMP/RHT/Information Note Nitrosamine impurities 2019, 5p.
46. BHARATE SS. Critical Analysis of Drug Product Recalls due to Nitrosamine Impurities. *J Med Chem.* 2021;64(6):2923-36.
47. BOERNER LK. The lurking contaminant. *C&EN Global Enterp.* 2020;98(15), p27-31.
48. MASADA S., TSUJI G., ARAI R., UCHIYAMA N., DEMIZU Y., TSUTSUMI T., ABE Y., et al. Rapid and efficient high-performance liquid chromatography analysis of *N*-nitrosodiméthylamine impurity in valsartan drug substance and its products. *Scientific Reports* 2019, 9, 11852.
49. EMA (European medicines agency). CHMP List of questions. Réf: EMA/CHMP/467845/2018. 2018, 4p.

50. SCHERF-CLAVEL O., KINZIG M., BESAC A., SCHREIBER A., BIDMOND C., ABDEL-TAWABE M., WOHLFART J., SÖRCEL F., HOLZGRABE U. The contamination of valsartan and other sartans, Part 2 : Untargeted screening reveals contamination with amides additionally to known nitrosamine impurities. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019;172:278–284
51. EMA (European medicines agency). ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk Step 5. Réf : EMA/CHMP/ICH/83812/2013. 2015, 110p.
52. OMS (Organisation mondiale de la santé), CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). Monographies du CIRC sur l'identification des dangers cancérigènes pour l'Homme, questions-réponses. 2019, 5p.
53. Commission Européenne. Décision d'exécution de la commission du 02/04/2019. Réf : 20190402144194. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190402144194/anx_144194_fr.pdf (page consultée le 31/12/2021)
54. GILES TD., COCKCROFT JR., PITT B., JAKATE A., WRIGHT HM. Rationale for nebivolol/valsartan combination for hypertension: review of preclinical and clinical data. *J Hypertens*. 2017;35(9):1758-67.
55. HAS (Haute autorité de santé). Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. 2013, 250p. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/rapport_evaluation_medicaments_antihypertenseurs.pdf (page consultée le 31/12/2021)
56. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Actualité - Rappel de certains médicaments à base de valsartan. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-de-certains-medicaments-a-base-de-valsartan> (page consultée le 31/12/2021)
57. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Actualité - Nouveau rappel de médicaments à base de valsartan : Informations pour les patients et les professionnels de santé - ANSM. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/nouveau-rappel-de-medicaments-a-base-de-valsartan-informations-pour-les-patients-et-les-professionnels-de-sante> (page consultée le 31/12/2021)
58. EMA (European medicines agency). Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities. Réf : EMA/248364/2019 Rev1. 2019, 4p.
59. EMA (European medicines agency). Human regulatory - nitrosamine impurities. 2019. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities> (page consultée le 31/12/2021)
60. Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, Réf : 2004R0726-FR-05.06.2013-007.001-1. 2004, 70p.
61. EDMQ (Direction européenne de la qualité du médicament). Annonce à l'attention des titulaires de CEPs concernant les nitrosamines dans les substances actives de synthèse. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/actualites/annonce-lattention-titulaires-de-ceps-concernant-nitrosamines-dans-substances-actives-de> (page consultée le 31/12/2021)
62. EMA (European medicines agency). Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. Réf : EMA/409815/2020 Rev.6. 2021, 17p.
63. CMDH (Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures - human). Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. Réf : CMDh/404/2019. 2019, 4p.

64. EMA (European medicines agency). Assessment report, procedure under article 5(3) of regulation EC (No) 726/2004 - Nitrosamine impurities in human medicinal products. Réf: EMEA/H/A-5(3)/1490. 2020, 90p.
65. FDA (Food and drug administration), CDER (Center for drug evaluation and research). Control of nitrosamine impurities in human drugs - Guidance for industry - Révision 1. 2021, 24p.
Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/141720/download> (page consultée le 27/03/2022)
66. EMA (European medicines agency). Nitrosamines : l'EMA aligne les recommandations pour les sartans sur celles d'autres médicaments. Réf : EMA/134937/2021. 2021, 2p.
67. UFCC (Union française du commerce chimique). IPEC : mise à jour du questionnaire dédié aux nitrosamines. 2021. Disponible sur : <https://www.ufcc.fr/ipec-mise-a-jour-du-questionnaire-dedie-aux-nitrosamines/> (page consultée le 07/03/2022)
68. ASHWORTH IW., DIRAT O., TEASDALE A., WHITING M. Potential for the Formation of *N*-Nitrosamines during the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients: An Assessment of the Risk Posed by Trace Nitrite in Water. *Org Process Res Dev.* 2020;24(9):1629-46.
69. HMA (Heads of medicines agencies), EMA (European medicines agency). Lessons learnt presence *N*-nitrosamine impurities sartan medicines. Réf : EMA/526934/2019. 2020, 98p. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf (page consultée le 10/03/2022)
70. TEASDALE A., POPKIN M. Regulatory Highlights. *Org Process Res Dev.* 2019;23(7):1292-7.
71. EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament). Évaluation du risque associé aux nitrosamines : mise à jour pour les titulaires de CEP |.
Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/actualites/evaluation-risque-associe-aux-nitrosamines-mise-jour-pour-titulaires-de-cep> (page consultée le 09/03/2022)
72. Efor Healthcare. Impuretés élémentaires : du guideline à la pratique dans l'industrie pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.efor-healthcare.fr/fr/actualites/impuretes-elementaires-du-guideline-a-la-pratique/> (page consultée le 09/03/2022)
73. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n°10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires. 89p.
74. UFAG Laboratorien AG. Analyse de l'eau pour le secteur pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.ufag-laboratorien.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/analyse-de-leau-pour-le-secteur-pharmaceutique/> (page consultée le 21/03/2022)
75. MATHIEU Y. Aciers inoxydables - Le relarguage métallique à surveiller. *IndustriePharma*, 2015, 89, p51.
76. Sofise. Les filtres lenticulaires : atouts et défis. 2020. Disponible sur: <https://blog.sofise-filtration.com/industries/agroalimentaire/les-filtres-lenticulaires-atouts-et-defis> (page consultée le 26/03/2022)
77. Fisher Scientific. Procédure d'habillage recommandée pour la salle blanche stérile. Disponible sur : https://static.fishersci.eu/content/dam/fishersci/en_EU/Products/Safety_top_category_page/Resources-PDFS/FR/11098_gowning%20process_FR.pdf (page consultée le 26/03/2022)
78. BURNS MJ., TEASDALE A., ELLIOTT E., BARBER CG. Controlling a Cohort: Use of Mirabilis-Based Purge Calculations to Understand Nitrosamine-Related Risk and Control Strategy Options. *Org Process Res Dev.* 2020;24(8):1531-5.

Annexe 1 :

Recommandation de la HAS concernant
la prise en charge de l'hypertension
artérielle chez l'adulte



Annexe 2 :

Information suite à un défaut de qualité
de certains médicaments

MÉDICAMENTS À BASE DE VALSARTAN

INFORMATION SUITE À UN DÉFAUT DE QUALITÉ DE CERTAINS MÉDICAMENTS

Le valsartan est une substance active largement utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et en post infarctus du myocarde récent.

Un défaut de qualité a été identifié récemment concernant certains médicaments à base de valsartan commercialisés au niveau mondial. En France, les lots concernés par ce défaut de qualité ne sont plus commercialisés depuis fin juin 2018. Les autres médicaments à base de valsartan, non impactés par ce défaut, restent disponibles.

Ce défaut de qualité n'induit pas de risque aigu pour votre santé.

En revanche, le risque d'arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques).

Ainsi, vous ne devez, en aucun cas, arrêter de vous-même votre traitement.

La liste des médicaments concernés par le défaut de qualité et la liste des médicaments non concernés sont disponibles sur ansm.sante.fr

Des investigations complémentaires sont en cours au niveau européen. Les informations seront actualisées dès que de nouveaux éléments seront disponibles.

JE PRENDS DU VALSARTAN, QUE DOIS-JE FAIRE ?

JE N'ARRÊTE PAS MON TRAITEMENT

Je vérifie avec un pharmacien si mon médicament à base de valsartan fait partie de la liste des médicaments concernés par le défaut de qualité

Mon médicament fait partie de la liste des médicaments concernés

Je n'arrête pas mon traitement :
il n'y a pas de risque aigu.
Le pharmacien me remettra
une boîte de valsartan non concernée

Mon médicament ne fait pas partie de la liste des médicaments concernés

Je continue mon traitement

EN CAS DE DOUTE, JE ME RAPPROCHE DE MON PHARMACIEN OU DE MON MÉDECIN

POUR PLUS D'INFORMATIONS, JE PEUX CONTACTER LE

0 800 97 14 03

Service & appel
gratuits

Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h

- **Si vous souhaitez changer votre traitement :** adressez-vous à votre médecin pour envisager les autres solutions de traitement possibles. Si nécessaire, le pharmacien pourra vous délivrer un autre médicament (autre sartan) que celui prescrit⁽¹⁾, après en avoir informé votre médecin.

Quel est le défaut de qualité constaté pour certains médicaments à base de valsartan ?

Selon les premières analyses, il s'agit d'une impureté retrouvée dans la substance active valsartan (substance responsable de l'action du médicament), fabriquée par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceutical. Cette impureté non prévisible, potentiellement liée au changement du procédé de fabrication du valsartan, n'a pas été détectée lors des contrôles de routine. Des investigations sont actuellement en cours pour savoir si cette impureté se retrouve également dans les comprimés.

L'impureté identifiée dans la substance active est la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) que l'on peut également retrouver dans l'environnement (aliments, ainsi que, dans une moindre mesure, dans l'eau et l'air). Des experts en toxicologie de l'agence européenne des médicaments (EMA) évaluent actuellement l'impact sur la santé de la NDMA, classée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)* comme probablement cancérigène chez l'homme.

Quelles mesures ont été prises ?

Dès l'identification de cette impureté, la production de la substance active a été arrêtée. À titre de précaution, les lots de médicaments concernés par ce défaut de qualité ne sont plus commercialisés en France depuis fin juin 2018. Ils ont fait l'objet d'un rappel de lots dans les pharmacies. Cette action a été décidée en concertation avec l'ensemble des États membres de l'Union Européenne.

Les médecins et les pharmaciens ont été informés et un numéro vert est mis en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour les patients.

Pour votre santé, quels sont les risques liés à ce défaut de qualité ?

Ce défaut de qualité n'induit pas de risque aigu pour votre santé. En revanche, le risque d'arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques).

Vous ne devez en aucun cas arrêter de vous-même votre traitement. En cas de doute, vous devez vous rapprocher de votre pharmacien ou de votre médecin.

Si vous êtes actuellement traité par valsartan, y a-t-il un risque de ne plus pouvoir bénéficier d'un traitement ?

Si votre médicament fait partie de la liste des médicaments concernés par le défaut de qualité, et dans le cas où une pharmacie ne disposerait pas de boîtes de médicaments à base de valsartan non concernés, celle-ci mettra tout en œuvre pour vous fournir, dans les plus brefs délais, un autre médicament non concerné par le défaut. Elle pourra

procéder, par exemple, à des dépannages entre pharmacies ou se fournir auprès d'un autre laboratoire pharmaceutique.

Si nécessaire, le pharmacien pourra vous délivrer un autre médicament (autre sartan) que celui prescrit⁽¹⁾, après en avoir informé votre médecin. Si vous souhaitez changer votre traitement, adressez-vous à votre médecin pour envisager les autres traitements possibles.

Plus généralement, les laboratoires qui commercialisent des médicaments à base de valsartan non concernés par le défaut de qualité sont mobilisés par l'ANSM pour assurer l'approvisionnement du marché.

Si vous êtes en déplacement à l'étranger : vous pourrez, si besoin, vous faire délivrer dans une pharmacie, une spécialité à base de valsartan non concernée par le défaut. Les exigences de qualité, sécurité et efficacité des médicaments sont les mêmes dans l'ensemble des pays européens.

D'autres médicaments que ceux à base de valsartan sont-ils concernés par la présence de cette impureté ?

Des investigations complémentaires sont en cours au niveau européen. Les informations seront actualisées et mises à disposition sur le site Internet de l'ANSM ansm.sante.fr dès que de nouveaux éléments seront disponibles.

Ce défaut de qualité est-il lié au fait que ce sont des médicaments génériques ?

Non. Le défaut de qualité est potentiellement lié au changement du procédé de fabrication de la substance active par la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceutical. D'un point de vue général, un défaut de qualité peut concerner les substances actives entrant indifféremment dans la composition des médicaments génériques comme dans celle des médicaments d'origine qui peuvent, par ailleurs, être en partie les mêmes.

Ainsi, certains médicaments génériques à base de valsartan présents sur le marché français ne sont pas concernés par ce défaut de qualité.

0 800 97 14 03

Service & appel gratuits

Appel gratuit du lundi au vendredi, de 9h à 19h



Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr



Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

* Par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'OMS

(1) En application de l'article L.5125-23 du Code de Santé publique : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI0000251231216&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte>

(2) Sont considérées comme cancérigènes probables, des substances pour lesquelles il existe des preuves de cancérigénicité limitées chez l'Homme et des preuves suffisantes chez l'animal
<http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>

Annexe 3 :
Questionnaire IPEC

Questionnaire for Excipient Nitrosamines Risk Evaluation

Several authorities issued guidance and information on nitrosamine impurities and request Marketing Authorization Holders (MAHs) to conduct a risk evaluation with regards to nitrosamine formation in their drug products. Excipients can contribute to the formation or content of nitrosamines in drug products either directly or through precursor substances present in the excipient (e.g., nitrites, nitrates, amines, or other nitrogen containing compounds). This questionnaire aims to provide information about excipients to assist the MAH in their evaluation of the risk of the presence of nitrosamine impurities in the final drug product.

In December 2019 IPEC Europe published a questionnaire assisting excipient manufacturers to collect data that MAH would need to perform their nitrosamine risk assessment. This questionnaire has been used successfully and the information collected herewith was well received by MAHs.

This questionnaire is revised to reflect the 2020 regulatory updates, with reference to the EMA assessment report “Nitrosamine impurities in human medicinal products”¹, the related EMA guidance² including the “Questions and answers for marketing authorization holders”³, the US FDA Guidance for Industry “Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs”⁴ and how they may be adapted for pharmaceutical excipients. However, the information generated should also assist companies to address similar requests from other regulatory authorities, based on our current understanding of global activities on this subject.

The questionnaire includes a matrix to consider the structure and the origin of the excipient as first risk indication. In addition, excipient suppliers are encouraged to share their conclusion.

The use of a standard format will facilitate data collection from excipient suppliers and thus enable a more efficient process of conducting the required risk assessments by drug product manufacturers / Marketing Authorisation Holders.

¹ European Medicines Agency (EMA): Assessment report, procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004, Nitrosamine impurities in human medicinal products. EMA 369136/2020, 25 June 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf

² European Medicines Agency (EMA): Nitrosamine impurities, Guidance for marketing authorization holders. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities#guidance-for-marketing-authorisation-holders-section>.

³ European Medicines Agency (EMA): Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human products. EMA/409815/2020 Rev.1, 29 January 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf

⁴ U.S. Food & Drug Administration, Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs, Revision 1, February 2021, <https://www.fda.gov/media/141720/download>

Product No.:

Product Name:

With this form, excipient suppliers can provide information for nitrosamine risk evaluation to the best of their knowledge, considering available supplier information and likely chemical production processes where information from the supplier is not available.

Based on emerging information this form may be adapted accordingly.⁵

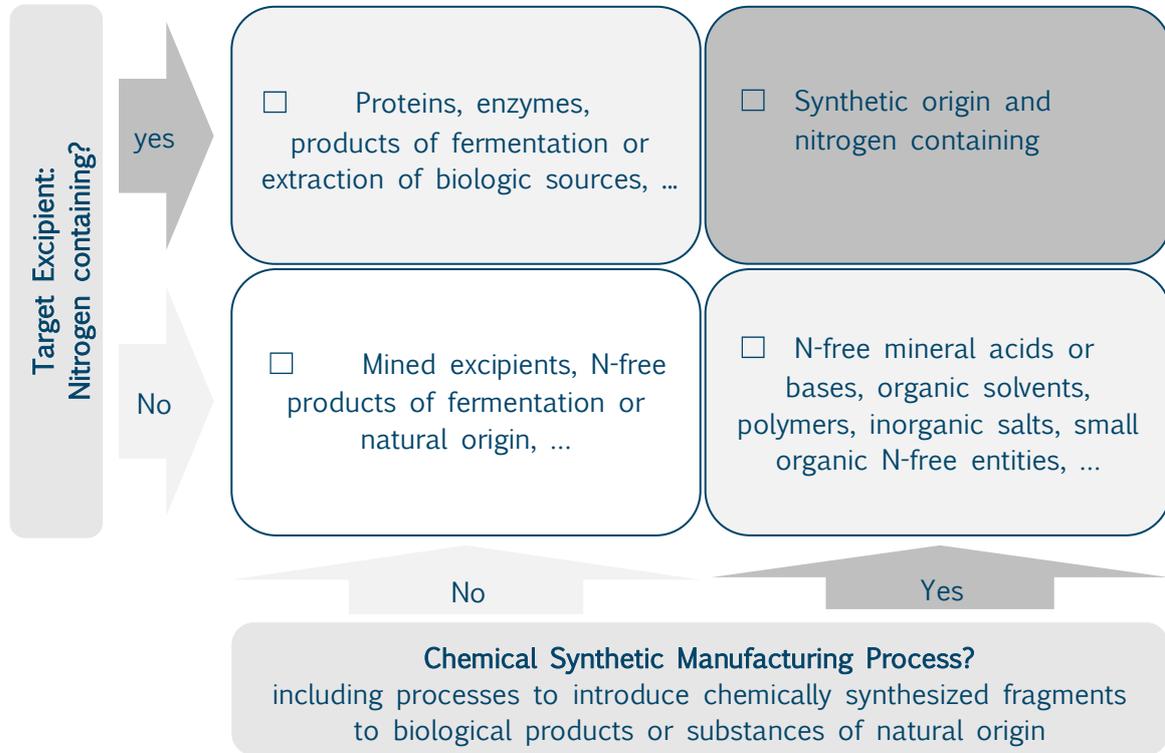
This information for nitrosamine risk evaluation is prepared for:

Supplier product number and name:	
Supplier:	

Created by / Date	
Approved by	
Job title	
Signature	

⁵ Text in italics is to aid completion of the template. These instructions should be removed prior to signature.

1) Please tick the applicable category based on structure and origin of the excipient in support to evaluate the risk of formation of nitrosamines in the excipient⁶.



2) Is sodium nitrite (NaNO₂) or any other nitrite or nitrosating agent⁷:

- used in any steps in the manufacturing process⁸ as reagents/catalyst?
- known to be used in the preparation of raw materials or intermediates used in the manufacturing process?
- known to be used in the preparation of reagents/catalysts/processing aids used in the manufacturing process?
- known or likely to be generated during the

YES

NO

Information not available

YES

NO

YES

NO

⁶ Nitrogen-free materials are considered to be of lower inherent risk for nitrosamine contamination as they are typically manufactured without and do not contain nitrosatable structures. Nitrosamines have been observed in medicinal products with N-containing APIs of chemical synthetic origin. EMA concludes that there is a very low risk of nitrosamines being present as impurities in biological medicinal products, although it can't be completely ruled out.^{Erreur ! Signet non défini.}

⁷ see Guidance 1 in Annex

⁸ in this document, "manufacturing process" refers to the manufacturing steps that are outlined in the flow chart of the manufacturing procedure for the mentioned excipient.

Product No.:

Product Name:

manufacturing process? - deliberately added to the process, including components of cell culture media or for fermentation?	YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- deliberately added to the process, including components of cell culture media or for fermentation?	YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Have you analysed, and are the results available for the excipient for: - Nitrites? - Nitrates? - Nitrosamines? If yes, please provide test results for the tested analyte and a general indication of the applied test method and indicate if testing was performed in-house or contracted out. 	YES <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Test result, if available
4) Where water is used in the manufacturing process ⁸ , is it prepared by distillation, by ion exchange or by reverse osmosis? If “No”, please inform about the maximum level of - Nitrites - Nitrates	YES <input type="checkbox"/> _____ ppm _____ ppm	NO <input type="checkbox"/> Not specified <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>

Product No.:

Product Name:

<p>5) Is there any secondary and/or tertiary amine⁹ present in the manufacturing process as⁸:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raw material¹⁰? YES <input type="checkbox"/> - Intermediate? YES <input type="checkbox"/> - Reagent? YES <input type="checkbox"/> - Processing aids? YES <input type="checkbox"/> - Catalyst / Base? YES <input type="checkbox"/> - Solvent? YES <input type="checkbox"/> <p>If yes, are those amines present in the</p> <ul style="list-style-type: none"> - Same YES <input type="checkbox"/> - Previous YES <input type="checkbox"/> - Subsequent YES <input type="checkbox"/> <p>step as any nitrosating agent mentioned in section 2?</p> <p>Information about the chemical name / structure of amine(s):</p> <p>.....</p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	<p>Not applicable</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>6) Is there any amide, primary amine or ammonium salt used or present in the excipient manufacturing process as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raw material YES <input type="checkbox"/> - Intermediate YES <input type="checkbox"/> - Reagent YES <input type="checkbox"/> - Processing aid YES <input type="checkbox"/> - Catalyst / Base YES <input type="checkbox"/> - Solvent YES <input type="checkbox"/> - Washing Fluid YES <input type="checkbox"/> <p>Information about the chemical name / structure:</p> <p>.....</p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	

⁹ see Guidance 2 in Annex

¹⁰ 2020 IPEC General Glossary of Terms and Acronyms, <https://www.ipec-europe.org/glossary.html>

Product No.:

Product Name:

<p>7) Recycled/recovered Solvents¹¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Are recycled / recovered nitrogen containing solvents used in the manufacturing process? 	<p>YES <input type="checkbox"/></p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	
<p>8) Multipurpose Equipment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Is the excipient produced in multipurpose equipment? - In case of multipurpose equipment, is the equipment used for manufacturing of any material involving nitrites, nitrosating agents or material with identified risk of formation of nitrosamines? 	<p>YES <input type="checkbox"/></p>	<p>NO <input type="checkbox"/></p>	<p>Not applicable</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>9) Conclusion</p> <p><i>Please use this field to draw a conclusion about the overall likelihood of the presence of nitrosamines and nitrosating agents.</i></p> <p><i>If “information not available” has been ticked to any option in question 2), please include any additional comments here.</i></p>			

¹¹ see Guidance 3 in Annex

Product No.:

Product Name:

Annex¹²:

Guidance 1 (Sources of nitrosating agents)

Nitrosating agents to be considered include: nitrites (e.g. sodium nitrite, NaNO_2) and nitrous acid (HNO_2), nitric oxide (NO), nitrosyl halides (e.g. ClNO , BrNO), dinitrogen trioxide (N_2O_3), dinitrogen tetroxide (N_2O_4) and organic nitrites (e.g. t-BuONO).

Other potential nitrosation risks:

- Side reaction in nitration reactions. Nitric acid typically contains nitric oxide as an impurity, additional nitrous acid may also be produced, leading to nitrosation, if any reducing agents are present.
- Hydroxylamine under oxidative conditions.
- Chloramines are known to generate N-nitrosamines under certain conditions and so should also be considered.¹³
- Ozone may lead to the formation of N-nitrosamines by initial oxidation of amines to nitrite.¹³
- Use of azide salts and azide compounds is commonly followed by quenching with nitrous acid or nitrites and may lead to nitrite residues.¹³
- Nitric acid and nitrates under reducing conditions may result in by-products with nitrosating activity.¹⁴

This evaluation must include the use of all chemicals within a process, including those used during the quench and work-up as well as during reactive chemistry.

Guidance 2 (Sources of secondary and tertiary amines)¹⁴

Secondary amines are of greatest concern, however tertiary amines can also undergo nitrosation via more complex pathways. All secondary and tertiary aliphatic and aromatic amines should therefore be considered including those present as part of the starting material, intermediate or final structure as well as those introduced as reagents, catalysts, solvents or as impurities.

Tertiary amine bases (i.e. triethylamine, diisopropylethylamine and N-methylmorpholine) are known to degrade to secondary amines and have been implicated in N-nitrosamine formation.

¹² This information is partly transferred from the EFPIA decision tree for drug substances, published 1 Nov 2019

¹³ Nawrocki, J et al. Nitrosamines and Water, J. Hazard. Mater. 2011, 189, 1-18.

¹⁴ SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on Nitrosamines and Secondary Amines in Cosmetic Products, 27 March 2012.

Product No.:

Product Name:

Amines may also be introduced as impurities or degradants:

- Of common amide containing solvents such as N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMAC) and N-methylpyrrolidinone (NMP)
- Of quaternary ammonium salts such as tetrabutylammonium bromide (TBAB)
- Of primary amines such as monoethylamine
- Of starting materials, intermediates, or the product itself

This evaluation must include the use of all chemicals within a process, including those used during the quench and work-up as well as during reactive chemistry.

Guidance 3 (Potential contamination risks)

Consider all potential sources of contamination in input materials.

Use of recovered materials (solvents, reagents, catalysts) is of particular concern if appropriate controls are not put in place. The materials DMF, ortho-xylene and tributyltin chloride were highlighted by the EMA as materials at risk of cross contamination by N-nitrosamines. Sodium azide was highlighted by Health Canada for risk of cross contamination with nitrite.

Cross contamination from other processes using shared equipment should be considered. Steps performed under GMP (using solvents/reagents with appropriate controls, and controls on their recovery and reuse) are considered to be a lower cross contamination risk.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 septembre 2022

FACULTE DE PHARMACIE

25 AOUT 2022

ARRIVEE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Jessica RIVIERE

Sujet : Détection de la présence de nitrosamines dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique et gestion du risqueJury :Président : M. Jean-Bernard REGNOUF-DE-VAINS
(Professeur des Universités)

Directeur : M. Michel BOISBRUN, Directeur (Maître de conférences, Pharmacien)

Juges : Mme. Caroline MOUSSET, Pharmacien
M. Robin POTOCZNY, Ingénieur

Vu,

Nancy, le 12 juillet 2022

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. REGNOUF de VAINS M. Boisbrun



Vu et approuvé,

Nancy, le 15.07.2022

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 17 AOUT 2022

La Présidente de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement : 12554c

