

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2023

N° 7

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Marie-Gaëlle CHABIN

Née le 05 décembre 1996 à Saint Jean de Braye (45)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 FEVRIER 2023

**La mise aux normes FDA d'une entreprise pour la mise sur le
marché Américain des produits OTC : exemple d'application :
ABC Texture**

JURY

Président :

Emilie MUNNIER, Professeur de Galénique, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours

Membres :

Leslie BOUDESOCQUE-DELAYE, Professeur de Pharmacognosie, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours

Émilie ALLARD-VANNIER, Professeur de Galénique, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours

Maëlle COSTANTINI, Responsable Assurance Qualité & Affaires Réglementaires chez ABC Texture

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODUIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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.

Date : 10.02.2023

L'étudiant : CHABIN Marie-Gaëlle

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Tout d'abord merci à Mme BOUDESOCQUE-DELAYE qui a accepté d'encadrer ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils. Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci également à la présidente de mon jury et aux membres qui ont été intéressés par le sujet de mon travail et qui ont accepté d'encadrer cette soutenance.

Je tiens à remercier Louissette Bourdin et Pierre-Henry Mercier pour m'avoir permis d'effectuer mon alternance chez ABC Texture et de m'avoir ainsi proposé un sujet de thèse.

Je voudrais aussi remercier toute l'équipe d'ABC TEXTURE qui a su m'accueillir chaleureusement et rapidement.

Je remercie en particulier ma responsable et mes collègues qui ont pris le temps de me former, qui m'ont transmis leurs connaissances et avec qui j'ai aussi passé de très bons moments.

A mes parents, mon frère et ma sœur, sur qui je peux toujours compter, grâce à leur soutien sans faille depuis le début, ils sont mon rocher dans la vie, je vous dois, en grande partie la réussite de mes études. Je vous aime de tout mon cœur pour toujours et à jamais.

A ma famille, mes cousins, mes grands-parents, mes oncles et tantes, malgré la distance, je sais que vous êtes derrière moi, que vous m'encouragez et m'aidez dès que vous le pouvez. Je peux compter sur vous dans les moments de joie et dans les moments de doute, de peine. Les instants passés à vos côtés ont toujours été ressourçants pour moi. Merci pour tout ce que vous m'apportez, je vous aime.

A mes meilleures amies : Pauline, Mathilde et Clara, vous avez compté énormément dans des moments forts de ma vie. J'ai probablement ri aux larmes avec chacune d'entre vous, merci pour ça. J'ai beaucoup de souvenirs avec vous et beaucoup d'autres beaux moments à venir, vous me manquez fort !

A mes petits pharmaciens qui deviennent grands, de la 2A jusqu'à la fin on s'est toujours entraïdés, serrés les coudes. A nos soirées mémorables et à l'amour, parce que la « pharma » c'est que de l'amour !

A mes « TopCospines », ces filles merveilleuses rencontrées pendant mon Master 2 à Nantes, avec qui j'ai adoré cohabiter et avec qui j'ai formé des nouvelles et réelles amitiés malgré les cours sur Teams. On se revoit vite !

A mon compagnon de vie, la vie c'est des hauts et des bas et c'est beaucoup plus facile à affronter avec quelqu'un à ses côtés. Merci pour tout <3

A mes boules de poils, Will et Peach qui me font rire et me consolent selon leur humeur !

Table des matières

Table des matières.....	7
Tables des abréviations	11
Tables des figures	13
Tables des tableaux	13
Introduction générale	14
PARTIE 1 : MARCHE COSMETIQUE MONDIAL, CHIFFRES CLES, EVOLUTION ET ACCES	16
I) Marché des produits cosmétiques en Europe	16
A) Quelques chiffres.....	16
B) La Covid-19 et l'impact sur le marché.....	17
C) L'exportation	19
D) Tendances et contraintes.....	20
II) Marché des produits cosmétiques aux États-Unis	20
A) Quelques chiffres.....	20
B) La Covid-19 et l'impact sur le marché.....	21
C) Tendances et contraintes.....	21
III) Marché des produits cosmétiques en Asie.....	22
A) Quelques chiffres.....	22
B) La Covid-19 et l'impact sur le marché.....	22
C) Tendances et contraintes.....	23
PARTIE 2 : SPECIFICITES DU MARCHE EUROPE versus USA	25
I) Particularités du marché	25
A) En Europe	25
B) Aux États-Unis	26
II) Définition et réglementation des produits cosmétiques différentiel Europe – États-Unis	27
A) Europe.....	27
1) Définition du produit cosmétique	27
2) Aspects historiques et évolution	28
3) ISO 22716 : les BPF dans le Règlement Cosmétique(46)	31
B) Aux États-Unis	33
1) Définition du produit OTC	33
2) Aspects historiques	34
3) Présentation des textes réglementaires	34
4) La FDA.....	37
III) Enregistrement sur le marché Européen	38
IV) L'enregistrement d'un produit OTC sur le marché Américain.....	40

V) Les exigences Américaines³² (cGMP)	45
A) Dispositions générales	46
B) Organisation et personnel	46
1) Responsabilités de l'unité de contrôle qualité	46
2) Qualification du personnel	48
3) Responsabilité du personnel	48
4) Consultants	48
C) Bâtiments et installations	49
1) Caractéristiques de conception et de construction	49
2) Lumière et luminosité	50
3) Ventilation, filtration de l'air, chauffage et refroidissement de l'air	50
4) Plomberie	50
5) Eaux usées et déchets	51
6) Installation de laverie et de toilettes	51
7) Hygiène	51
8) Entretien	51
D) Équipements	52
1) Conception, taille et emplacement de l'équipement	52
2) Construction des équipements	52
3) Nettoyage et entretien de l'équipement	52
4) Équipement automatique, mécanique et électronique	53
E) Contrôles des composants, des contenants et fermetures des produits pharmaceutiques	53
1) Exigences générales	53
2) Réception et entreposage de composant, de contenant et de la	54
fermeture du produit pharmaceutique non testé	54
3) Tests et approbation ou rejet des composants, des contenants de produits pharmaceutiques et leur	54
fermeture	54
4) Utilisation de composant, de contenant et de fermeture des produits pharmaceutiques approuvés	55
5) Nouveau test des composants approuvés, des contenants et fermetures de produits	55
pharmaceutiques	55
6) Composants et contenants de produits pharmaceutiques et fermetures rejetés	55
7) Contenants et fermetures de produits pharmaceutiques	55
F) Contrôle de la production et des processus	56
1) Procédures écrites et déviations	56
2) Chargement, incorporation des composants, ingrédients	56
3) Calcul du rendement	57
4) Identification de l'équipement	57
5) Échantillonnage et analyse des matières en cours de fabrication et des produits pharmaceutiques	57
6) Temps limite en production	57
7) Contrôle de la contamination microbiologique	58
8) Recontrôle	58
G) Contrôles des emballages et étiquetage	58
1) Examen des matériaux et critères d'utilisation	58
2) Délivrance des étiquettes	59
3) Opérations d'emballages et d'étiquetage	59
4) Exigences d'emballage inviolables pour les produits pharmaceutiques à usage humain en vente	60
libre (OTC)	60
5) Inspection des produits pharmaceutiques	60
6) Date de péremption	60
H) Stockage et distribution	61
1) Procédures de stockage	61

2) Procédures de distribution	61
I) Contrôles en laboratoire	62
1) Exigences générales	62
2) Essais et libération pour distributions	63
3) Tests de stabilité.....	63
4) Exigences spéciales d'essai.....	63
5) Échantillothèque	64
6) Animaux de laboratoire.....	64
7) Contamination par la pénicilline	65
J) Dossiers et rapports.....	65
1) Exigences générales	65
2) Registres de nettoyages et d'utilisations de l'équipement	66
3) Dossiers sur les composants, les contenants, les fermetures et l'étiquetage des produits pharmaceutiques	66
4) Documents de production et de contrôle	67
5) Dossiers de production et de contrôle de lot.....	67
6) Examen des dossiers de production.....	68
7) Dossiers de laboratoires.....	68
8) Dossiers de distribution.....	70
9) Dossiers de plaintes.....	70
K) Retour et rappel de lot des produits	71
1) Produits pharmaceutiques retournés	71
2) Récupération de produits pharmaceutiques.....	71
PARTIE 3 : MISE EN CONFORMITE D'ABC TEXTURE AVEC LES EXIGENCES DE LA FDA	73
I) Contexte.....	73
II) Plan d'action	74
1) Construction du plan d'action	74
2) Remplissage du plan d'action.....	76
3) Plan d'action final.....	76
III) L'eau conforme aux critères d'acceptation de l'USP	77
1) L'eau chez ABC Texture	77
2) Les spécifications de l'eau par la FDA.....	77
3) Comparaison ABC Texture et FDA	78
4) Proposition de différentes solutions	79
5) Choix du fournisseur	79
IV) Déclaration d'effet indésirable	80
1) La déclaration d'effet indésirable aux Etats-Unis.....	80
2) Actions mises en place	81
V) Laboratoires d'analyses.....	82
1) Contexte	82
2) Les études selon les normes Américaines.....	83
3) Les différents laboratoires candidats	85
VI) La validation de nettoyage	87
1) Choix des équipements et des produits à valider	87
2) Méthode de prélèvement	87
3) Type de contaminants.....	88
4) Analyses physico-chimiques et critères d'acceptation.....	88
VII) Conclusion	90
VIII) Bibliographie.....	91

IX)	<i>Annexes</i>	96
A)	Annexe 1	96
B)	Annexe 2	98

Tables des abréviations

OTC : Over the Counter

cGMP : current Good Manufacturing Practice

FDA: Food and Drugs Administration

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredient

USA: United States of America

CE: conformes aux exigences

VIH: Virus de l'immunodéficience Humain

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

INVS : Institut de Veille Sanitaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

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

PIP : Poly Implant Prothèse

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

Norme ISO : Organisation Internationale de normalisation

R&D : Recherche et développement

Texte NF EN : Norme Française Comité Européen

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

CFR : Code of Federal Regulations

GMP: Good Manufacturing Practices

USP: United States Pharmacopeia

DUNS: Data Universal Numbering System

PF: Produit Fini

Fichiers SPL: Structured Product Labeling

RSPC: Rapport sur la Sécurité du Produit Cosmétique

DIP : Dossier Information Produit

CPNP : Portail de Notification des Produits Cosmétiques

EPI : Équipement de Protection Individuelle

RSE : Responsabilité Sociétale des entreprises

FIFO : First in, first out

ERP: Entreprise Resource Planning

WFI: Water For Injection

ICH: International Council for Harmonisation (of technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

FEBEA: Fédération des entreprises de la beauté

SPF : Sun Product Factor

UV : Ultra Violet

RT : Room Temperature (température ambiante)

IFIS: Institut de Formation des Industries de Santé

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

TOC : Carbone Organique Total

UFC : Unité Formant Colonie

Tables des figures

Figure 1 : OTC, produit hybride	14
Figure 2 : Vente de produit par catégorie(6).....	16
Figure 3 : L'évolution du marché cosmétique mondial sur 10 ans(8)	17
Figure 4 : Évolution des ventes après et pendant le confinement(9)	18
Figure 5 : Présentation des différents chapitres du CFR 21 part 211.....	35
Figure 6 : Extrait de la monographie américaine du saccharose.....	36
Figure 7 : Logo officiel de la FDA Black and White	38
Figure 8 : Chronologie d'un enregistrement d'un produit cosmétique en Europe	40
Figure 9 : Logo de Registrar Corp	40
Figure 10 : Chronologie d'un enregistrement d'un OTC aux Etats-Unis.....	44
Figure 11 : Plan avant la séparation du laboratoire	47
Figure 12 : Plan après la séparation du laboratoire	47
Figure 13 : Exemple de la présentation d'une sous-partie.....	74
Figure 14 : Présentation du tableau	75
Figure 15 : Page 1 du formulaire à remplir.....	82
Figure 16 : Conditions intermédiaires	85

Tables des tableaux

Tableau I : Tableau récapitulatif d'un enregistrement à la FDA par Registrar Corp.....	42
Tableau II : Exemple de ce que la partie Assurance Qualité devait mettre en place	76
Tableau III : Tableau récapitulatif des différences de l'eau USP et celle d'ABC Texture.....	78
Tableau IV : Tableau pour-contre Adesco-VWR.....	80
Tableau V : Catégories de produit.....	84
Tableau VI : Spécifications pour un produit de deuxième catégorie	84
Tableau VII : prix des test Abich pour un OTC solaire	86

Introduction générale

Depuis toujours les cosmétiques ont été au cœur des foyers, d'abord principalement présents dans la routine des femmes, ils gagnent de plus en plus celles des hommes(1).

La beauté est subjective(2), et les canons de beauté ne cessent d'évoluer au fil du temps, de la beauté callipyge de l'Antiquité à la femme mince et bronzée des années 90. Le maquillage, d'abord d'intérêt religieux ou de santé, a évolué, au cours du temps servant principalement à masquer quelques disgrâces et à se mettre en valeur(2).

Les produits cosmétiques au même titre que le concept de beauté ont évolué dans l'Histoire, la formulation, et les techniques pour les obtenir ne sont plus les mêmes. Durant l'Antiquité il n'était pas rare de trouver des produits cosmétiques à base de plomb ou encore d'antimoine, connus aujourd'hui pour leur grande toxicité. Certains scandales plus récents, comme l'affaire du Talc Morange ont conduit à la mise en place de réglementations dans les différentes régions du monde pour contrôler les ingrédients incorporés dans les produits cosmétiques.

Bien qu'une harmonisation des réglementations des différents pays soit actuellement en cours, il existe toujours certaines subtilités selon les pays.

Si en Europe la différence entre les produits cosmétiques et les médicaments est clairement définie, aux États-Unis(3), il existe, en plus des cosmétiques et des médicaments, un statut supplémentaire, un statut mixte : les « Over The Counter products » (OTC).

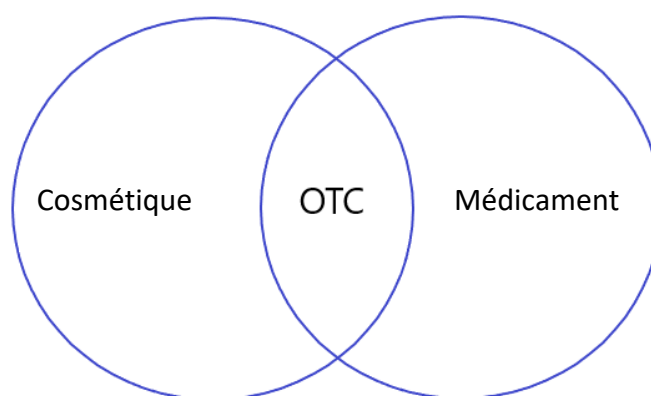


Figure 1 : OTC, produit hybride

Ce produit, bien qu'hybride, se doit d'être fabriqué comme un produit médicamenteux et doit donc suivre les « current Good Manufacturing Practice » (cGMP). C'est pourquoi, une entreprise souhaitant exporter des produits OTC en Amérique doit se conformer aux normes Étatsuniennes et s'enregistrer comme entreprise auprès des autorités Nord-Américaines : la Food & Drug Administration (FDA).

Dans cette thèse, nous commencerons par une brève partie sur le contexte, puis nous évoquerons la définition et la réglementation des produits cosmétiques en Europe et aux États-Unis. Nous présenterons ensuite les exigences de la FDA avant de parler plus en détail d'un enregistrement d'un produit OTC sur le marché Américain au travers d'exemples chez ABC Texture.

PARTIE 1 : MARCHÉ COSMÉTIQUE MONDIAL, CHIFFRES CLES,

EVOLUTION ET ACCES

I) Marché des produits cosmétiques en Europe

A) Quelques chiffres

Le marché des cosmétiques est sans conteste un incontournable. C'est un secteur phare de l'économie Européenne(4), il représente à lui seul 77,6 milliards d'euros de chiffre d'affaires en 2017.

En plus d'être un secteur économiquement non négligeable, le marché européen des cosmétiques est florissant avec plus de 500 millions de consommateurs, c'est l'un des marchés les plus dynamique du monde. Depuis des années, ce marché ne fait que croître.(5)

C'est un secteur également marqué par une grande diversité de produits : tels que les produits de beauté et de soins (masque, peeling, crème de jour,...), les parfums, les produits d'hygiène (savons, gel douche), les produits capillaires (shampooings), les produits de maquillage, les produits d'hygiène dentaire (dentifrice) ainsi que les produits d'hygiène destinés aux bébés.

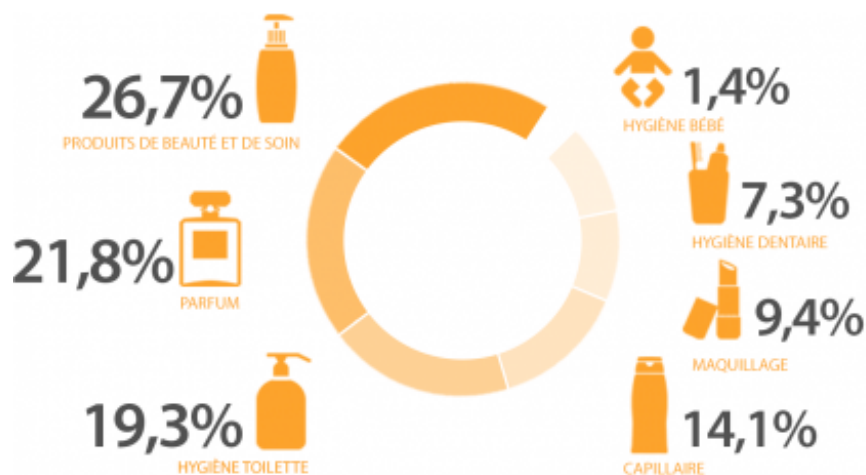


Figure 2 : Vente de produit par catégorie(6)

Comme le montre cette figure, la plupart des ventes du secteur découlent des produits de beauté et de soins, suivis par les parfums, puis par les produits d'hygiène, il n'est pas étonnant

que ces classes de produits soient responsables de la majorité des ventes car ces types de produit sont « mixtes », les hommes et les femmes en consomment. Les autres types de catégorie de produits sont, en grande partie, soit destinés à une partie de la population (bébé) soit à une partie du corps spécifique (dents, cheveux...).

C'est donc le secteur du soin qui effectue le plus de ventes en Europe avec 20,07 milliards d'euros, suivi par les produits d'hygiène avec 19,64 milliards d'euros puis le reste des produits ne dépassent pas 15 milliards d'euros de vente.

Le marché des cosmétiques est un secteur dominant en Europe, où il représente le plus haut chiffre d'affaires. En effet, en Europe, le chiffre d'affaires généré par la vente de produits cosmétiques surpasse de loin ses voisins Américains (67,2 milliards d'euros) ainsi que la Chine (43,4 milliards d'euros). (4)

B) La Covid-19 et l'impact sur le marché

Depuis mars 2020, la pandémie sans précédent a touché le monde entier et l'économie internationale. Le domaine des cosmétiques a été fortement impacté par la pandémie. D'après le rapport annuel de L'Oréal(7), on peut trouver cette courbe qui représente l'évolution du marché cosmétique mondial sur 10 ans (Figure 3).

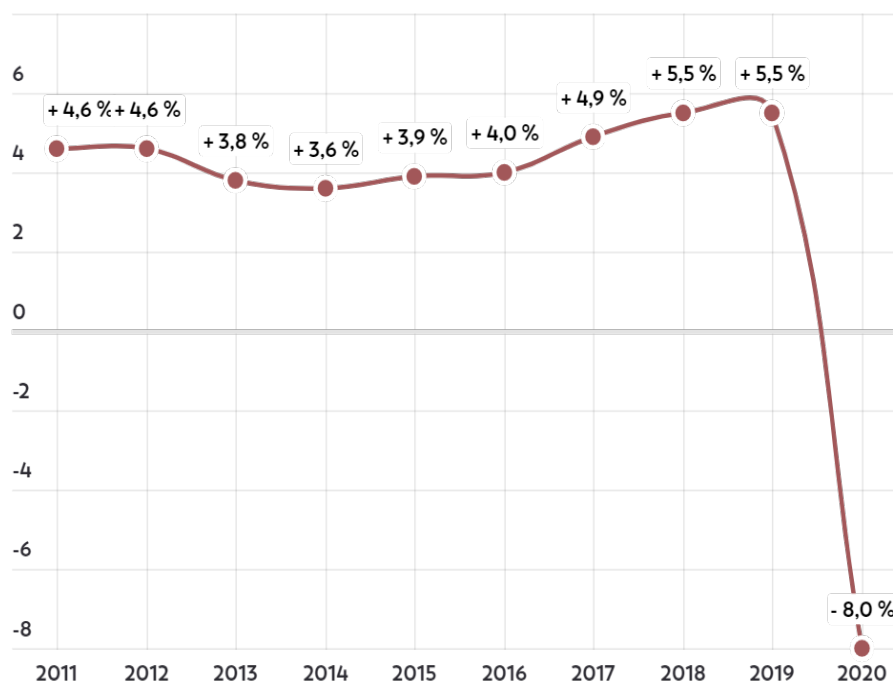


Figure 3 : L'évolution du marché cosmétique mondial sur 10 ans(8)

Comme le montre ce graphique, il y a une nette cassure à la suite d'un marché assez stable entre 2019 et 2020. Cette chute vertigineuse est sans nulle doute liée à la pandémie de la Covid-19.

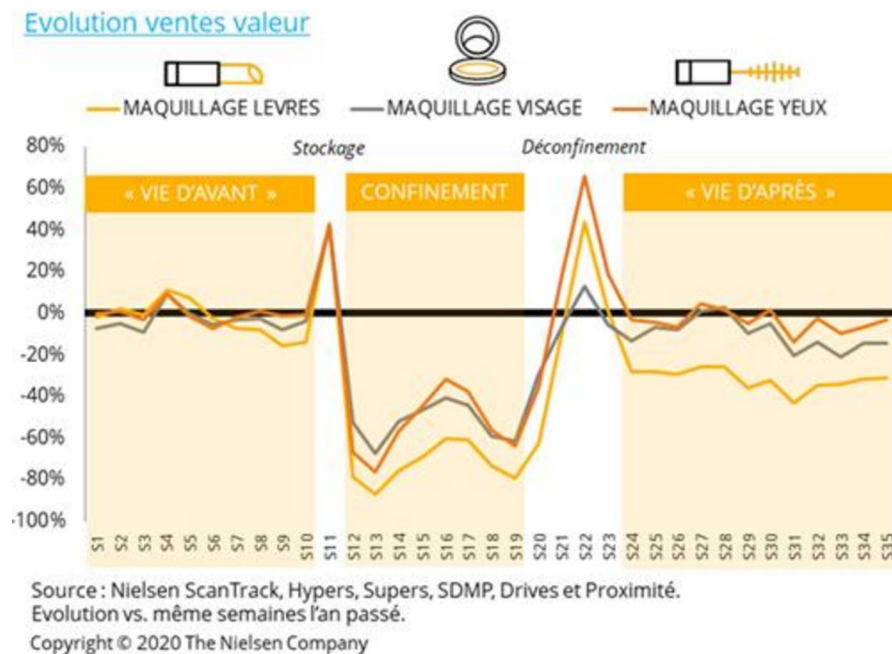


Figure 4 : Évolution des ventes après et pendant le confinement(9)

Ce graphique représenté Figure 4 est vraiment très représentatif de cette période. Les différentes périodes de l'année sont facilement reconnaissables. Le stockage de produits pré-confinement, puis une baisse drastique des ventes et un regain d'activité au déconfinement avant de retrouver un niveau équivalent à celui que l'on identifie comme : « vie d'avant ».

Malgré une stabilisation des ventes, un produit est très touché. Cet « incontournable de la routine féminine » : le rouge à lèvres qui est très impacté du fait du port du masque obligatoire(9).

Le 14 mars 2022, à la suite de la fin du port du masque obligatoire, les ventes de rouge à lèvres ont été boostées, elles ont bondi de 35%, de plus cette tendance ne devrait pas diminuer, car les françaises semblent apprécier d'autant plus ce type de produit après les avoir délaissés.(10)

Comme vu précédemment, nous savons que le marché des cosmétiques est incontournable et dominant en Europe. Cependant, tous ces produits ne sont pas seulement destinés à la consommation des Européens, ce sont des produits qui s'exportent à l'international.

C) L'exportation

L'Europe et en particulier la France est le leader mondial des cosmétiques. Il faut savoir que 7,2 milliards d'euros correspondent aux exportations cosmétiques vers l'Europe, tandis que 15,8 milliards d'euros sont engendrés par les exportations vers le reste du monde.

L'Europe est, en effet, citée comme principale région exportatrice de cosmétiques par la France, car une grande partie des produits français sont exportés en Europe.(11)

Le secteur des cosmétiques, aujourd'hui, talonne l'aéronautique premier secteur d'exportation en France.(12) Depuis une dizaine d'années, les exportations évoluent à la hausse, avec presque 10% de plus par an. Les industries françaises exportent chaque année plus de 50% de leurs marchandises. Les principaux pays clients sont : l'Allemagne, les États-Unis et Singapour.

Devant l'Asie et les États-Unis, l'Europe est la première région en terme d'exportations de produits cosmétiques, aujourd'hui 1 produit cosmétique sur 5 est à destination de l'Asie.(13)

Les exportations ont cependant chuté de 11,8% à cause de la crise sanitaire(14), malgré cette importante diminution, elle reste moindre comparée à d'autres secteurs (le secteur de l'aéronautique a, quant à lui, chuté de 45%).

Cependant, à ce jour, l'exportation des produits cosmétiques devrait doucement reprendre(15). En effet, les marchés internationaux « réouvrent », notamment celui de la Chine, qui est un grand consommateur de produits cosmétiques européens. Malgré cette relance, il semblerait que les exportations ne reviendront pas à leur niveau originel avant 2023(16).

Les chiffres enregistrés en 2022 sont extrêmement encourageants, les exportations de cosmétiques ont augmenté de 19% au cours du premier semestre 2022 par rapport à la même époque en 2021. Cette année, il y a une très forte demande des États-Unis (32%), ils dépassent donc la Chine qui est habituellement en tête. L'année 2022 pourrait même être une année record, les exportations pourraient en effet franchir les 20 milliards d'euros.(17)

D) Tendances et contraintes

Aujourd'hui, il émerge une nouvelle tendance, les consommateurs se tournent de plus en plus vers des produits naturels, bio, respectueux de la planète parfois même au dépend de leur efficacité, on va parler de consom'acteur.

Les consommateurs vont se soucier de la composition de leurs produits, de la qualité de ceux-ci. De nombreuses certifications vont voir le jour, les produits « VEGAN », « Cruetly Free », « Made in France » vont apparaître dans les vitrines, sur les sites internet.

De plus, beaucoup de consommateurs cherchent désormais des produits personnalisables, par exemple des crèmes adaptées aux besoins uniques de leur peau.

En 2019, les ventes qui découlent de ces nouvelles tendances ont augmenté de 66%, cependant ce marché est encore peu présent car il représente seulement 10% des ventes des produits cosmétiques en France.(12) Ces nouvelles tendances ont poussé les géants de l'industrie cosmétique à développer de nouvelles gammes : une gamme bio, une gamme Made In France, naturelles... Par exemple, l'Oréal développe avec Maybelline la gamme Green édition(18), une gamme bio est également disponible chez Mixa(19). Le géant de l'industrie cosmétique mondiale va même créer une nouvelle marque : La Provençale vantant des produits bio et naturels(20).

Ce mouvement semble ne pas s'arrêter de sitôt car la demande ne tarie pas.

II) Marché des produits cosmétiques aux États-Unis

A) Quelques chiffres

Le marché Étatsunien des cosmétiques est très concurrentiel, comme en Europe c'est un marché très important avec un chiffre d'affaires équivalent (78 milliards de dollars en 2020).

Le marché Américain se compose de 330 millions de consommateurs avec un budget annuel de 190 dollars par personne. Les produits sont attractifs et proposés à des prix abordables pour la plupart(21). Par exemple, pour le même fond de teint disponible en grandes surfaces, aux Etats-Unis le produit en question sera 15% moins cher qu'en France.(22)

Ce marché connaît, de plus, une forte croissance, car les achats sont beaucoup influencés par les réseaux sociaux et le commerce sur internet.(23)

Ce secteur est soutenu par le maquillage en particulier. En effet, les ventes de maquillage correspondent à 82% de la croissance du secteur de la beauté tandis que les soins sont seulement à 2%.(24)

B) La Covid-19 et l'impact sur le marché

Comme partout, le marché cosmétique aux États-Unis n'a pas échappé à la pandémie. Elle a eu un impact négatif sur les ventes. Le leader mondial du secteur, L'Oréal a constaté une baisse de 4,8% des ventes en Amérique du Nord (25). Cependant, les chiffres ne sont pas si décevants que cela, car le marché en ligne a empêché le secteur de s'écrouler notamment avec les commandes de désinfectants, de savons...

C) Tendances et contraintes

Comme en Europe le marché Américain s'est de plus en plus tourné vers la « clean beauty » et la beauté personnalisée. La clean beauty se définit comme une « beauté propre », les consommateurs vont faire beaucoup plus attention à la composition des produits achetés (moins d'ingrédients mais plus d'actifs naturels), les marques faisant plus attention à la planète à l'écologie et à l'éthique seront préférées aux marques habituelles. De plus, aujourd'hui beaucoup d'applications proposent de scanner les produits cosmétiques tels Yuka, INCI beauty, et d'identifier les composants controversés (parabènes, sels d'aluminium,...)(26). Les consommateurs étudient d'avantage leur produits avant d'acheter. Ces tendances en vogue font naître, notamment en Californie, des innovations dans le domaine. Des grands groupes, comme L'Oréal ou Neutrogena ont ouvert des centres spécialisés dans la beauté et le conseil individualisé.(21)

59% des consommateurs Américains seraient prêts à essayer une nouvelle marque de cosmétique si celle-ci se revendique comme « clean ». Malgré l'engouement pour le moment, les ventes de cosmétiques clean ou bio ne représentent que 6% du marché.(21)

III) Marché des produits cosmétiques en Asie

A) Quelques chiffres

Les Asiatiques sont les plus gros consommateurs de produits cosmétique, ils représentent 41% du marché en 2019(27).

La Corée du Sud et la Chine sont les 2 principaux pays influents en Asie sur le domaine des produits cosmétiques. Ces 2 pays sont de forts importateurs de produits cosmétiques Européens notamment Français. Cependant, les marchés asiatiques n'ont pas attendu les occidentaux, ils disposent d'un savoir-faire plus ancien et de rituels très sophistiqués(28). Ce sont les premiers à avoir importé de nouveaux concepts désormais incontournables comme la BB crème, les masques en tissu, les masques gomme...

En Asie, les hommes sont très soucieux de leur image, il existe donc des corners réservés aux hommes. La santé est la valeur la plus importante en Asie et cette valeur passe par les soins, ils considèrent cela comme un supplément de santé(29). C'est pourquoi les produits de « derma-care » gagnent en popularité, les marques dermatologiques couvrent le marché à hauteur de 45% en Corée et de 37,6% à Taïwan.

On entend par « derma-care » des produits dermo-cosmétiques (principalement des soins) spécialisés dans la prise en charge des peaux sensibles ou soumises à des conditions particulières (froid, pollution,...) (30)

Le marché Asiatique est un marché clé pour les fabricants de produits cosmétiques, tous cherchent à devenir un incontournable notamment en Chine, pour cela ils augmentent le nombre de marques et de produits qu'ils vendent dans le pays pour récupérer la part maximale de ce marché.(31)

B) La Covid-19 et l'impact sur le marché

La pandémie de la Covid-19 a touché en premier l'Asie, notamment la Chine. Si dans toutes les régions du monde cela a provoqué une diminution assez drastique des ventes, à contre-courant en Chine, l'Oréal, malgré la crise, a réalisé une croissance de 27% en 2020. En 2020 la région Asie-Pacifique est devenue la seule région à croissance positive.(32)

De plus, les ventes en ligne ont continué et ont même compensé la perte liée à la fermeture des magasins en Chine.

Durant cette pandémie, 78% des Coréens ont porté le masque, grâce à cela, leur maquillage s'est accentué sur les yeux et les ventes d'ombres à paupières pailletées ont atteint un pic.(33)

C) Tendances et contraintes

En Corée, le coronavirus a eu un impact également sur la durabilité des produits cosmétiques. Aujourd'hui, 33% des coréennes sont intéressées par une cosmétique plus engagée, 48% sont prêts à payer plus cher pour des marques plus respectueuses de l'environnement et 78% voudraient que les marques soient innovantes en terme d'écoresponsabilité.(33)

Cette région n'échappe pas aux tendances, et en Asie aussi le naturel va être à la mode. Les produits naturels seront préférés car considérés comme plus sûrs. En plus du naturel, les produits personnalisables vont également avoir le vent en poupe.(34)

Beaucoup de marques vont également jouer sur le marketing : « beauté-santé » valeur très importante en Asie. (34)

Une autre tendance émerge en Asie, les femmes Asiatiques sont de très grandes consommatrices de produits cosmétiques, certaines d'entre elles s'appliquent jusqu'à 30 produits par jour. Désormais, de plus en plus de femmes vont faire le choix de minimiser le maquillage voire de ne plus l'utiliser.(35)

Cependant, les soins, les anti-âges et les produits pour peaux sensibles gagnent quant à eux beaucoup de parts de marché et sont les produits les plus vendus en Asie.(34)

Pour finir, les consommateurs asiatiques sont assez friands de technologie, si bien que toutes les innovations technologiques associées aux cosmétiques ou à l'esthétique vont commencer à faire leur place sur le marché et c'est ce qui semble être la grande tendance dans les années futures.(34)

A la suite de ces analyses de marché pour les trois grandes régions du monde, nous remarquons qu'aucune de ces régions n'a échappé aux effets de la crise de la Covid-19. Les marchés ont connu des baisses spectaculaires dûes notamment aux exportations qui se sont stoppées. Malgré cette crise, le marché des produits cosmétiques repart à la hausse en 2022, avec comme spécificité des nouvelles tendances assez uniformes peu importe la région du monde, les cosmétiques plus naturels attirent de plus en plus de clients.

PARTIE 2 : SPECIFICITES DU MARCHE EUROPE versus USA

I) Particularités du marché

A) En Europe

Le marché cosmétique européen est séparé en différentes régions. Pour commercialiser des produits cosmétiques en Europe, il faut se conformer aux exigences des pays ciblés. La plupart suivent les règles établies par l'Union Européenne.

En Europe, le marché des cosmétiques est sous le règne du règlement CE 1223/2009, tous les pays de l'Union Européenne doivent s'y conformer s'ils veulent commercialiser leur produit en Europe. Ce règlement est spécifique aux produits cosmétiques et la dernière version date de 2009. Il a pour but d'assurer la sécurité et la protection de la population vis-à-vis des cosmétiques ainsi que le bon fonctionnement du marché européen.

Ce règlement suit 5 objectifs, qui sont :

- Protéger le consommateur contre des produits, des composants nocifs ;
- Prévenir le consommateur contre des pratiques commerciales déloyales ;
- Donner au consommateur des informations utiles afin de simplifier des décisions d'achats pertinentes ;
- Mettre en œuvre des valeurs spécifiques importantes pour les citoyens européens ;
- Permettre le bon fonctionnement du marché de l'Union Européenne (un seul règlement pour tous les États membres.)(36)

Dans l'Union Européenne, les consommateurs seront protégés contre les risques sans même leur approbation au préalable. En Europe, la législation est réputée comme assez lourde et contraignante en raison de l'idée de protection des consommateurs. La protection des consommateurs vis-à-vis des produits nocifs ou des actes commerciaux déloyaux est sous la responsabilité des autorités compétentes, comme le parlement ou la commission Européenne.

En résumé, les consommateurs peuvent utiliser les cosmétiques comme ils le souhaitent et pas seulement selon l'utilisation juste des cosmétiques. Cependant, l'inconvénient majeur c'est qu'en cas de problème, en Europe, les consommateurs ont peu de chance devant les instances juridiques de voir une de leurs revendications contre les entreprises aboutir(5).

B) Aux États-Unis

Bien qu'au premier abord la société Américaine semble équivalente à celle Européenne il existe quand même quelques différences, notamment vis-à-vis du marché des cosmétiques. Aux États-Unis, le consommateur est bien plus responsable de ses actes, la réglementation semble plus légère, il est donc logique que le consommateur ait un recours juridique plus important qu'en Europe. Aux États-Unis c'est « l'information du consommateur » qui fait face à « la protection du consommateur » qui prime en Europe. Les consommateurs sont considérés comme les seuls responsables s'ils nuisent à leur santé car toutes les informations sur l'utilisation du produit ont été fournies par l'entreprise. Aux États-Unis, il est donc courant que des consommateurs portent plainte contre des marques de cosmétiques. De plus, si le consommateur attaque une entreprise de cosmétiques aux États-Unis cela peut être préjudiciable pour celle-ci compte tenu du prix du procès et des dédommagements possibles(23). C'est pourquoi les produits cosmétiques venant des États-Unis comportent plus de mentions d'utilisation que les cosmétiques en Europe, les entreprises Américaines se protègent comme cela de tout procès, le consommateur américain achète et utilise le produit en connaissance de cause. Il faut avoir à l'esprit qu'en Amérique du Nord, aucun acte d'enregistrement n'est nécessaire pour mettre un cosmétique sur le marché contrairement à l'Europe. Néanmoins, la marque libérant le produit doit être en mesure de prouver l'innocuité du produit.

Cependant, il y a une particularité non négligeable aux États-Unis, c'est-à-dire que tout ce qui est considéré comme cosmétique en France est considéré comme produit Over The Counter, donc OTC là-bas. Ces produits ne sont pas des cosmétiques, ce sont des produits pharmaceutiques disponibles sans ordonnances, tel que les dentifrices fluorés, les crèmes solaires...(23) Ils sont soumis à la même réglementation que les médicaments.

II) Définition et réglementation des produits cosmétiques différentiel Europe – États-Unis

A) Europe

1) Définition du produit cosmétique

La définition d'un produit cosmétique est énoncée dans le règlement CE 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques, Chapitre 1, article 2 : « toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles » (37).

En regardant en détail cette définition, c'est le mot mélange qui est utilisé, en effet, dans les anciennes versions de la définition le mot « préparation » était utilisé. Cependant ce mot est réservé au domaine pharmaceutique c'est pourquoi il a été remplacé par mélange.

Dans cette définition le passage : « *destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales* » constitue la limite infranchissable de la zone d'application d'un produit cosmétique. En dehors des zones citées le produit n'est pas un cosmétique.

Au fil du temps, le terme « exclusivement » s'est rattaché au terme « principalement » en vue de l'arrivée des BB crèmes par exemple qui ont plusieurs actions, elles ne se limitent plus à une seule, elles sont désormais : hydratantes, illuminatrices, lissantes...

Enfin, pour que le produit soit qualifié comme un cosmétique et qu'il rentre dans la définition, il doit forcément avoir comme but l'un des verbes présents dans la définition.

C'est-à-dire :

- Nettoyer : produits d'hygiène, eau micellaire, savon, syndet... ;
- Parfumer : les parfums sont des produits cosmétiques souvent oubliés ;
- Modifier l'aspect : produits de maquillage, mais aussi anti-ride ou coup d'éclat ;
- Corriger les odeurs corporelles : déodorants et antitranspirants ;
- Protéger / maintenir en bon état : crème pour les mains, stick à lèvres pour protéger du froid par exemple.

La réglementation a beaucoup évolué depuis, notamment à cause des différents scandales sanitaires.

2) Aspects historiques et évolution

La réglementation des produits cosmétiques est relativement récente. Jusque dans les années 70, Thoradine mettait sur le marché des produits cosmétiques radioactifs(38).

L'évolution de la réglementation est marquée par des affaires sanitaires qui montrent les limites atteintes par la réglementation en vigueur au moment de ces affaires.

a) Talc Baumol(39)

Cette affaire s'est déroulée dans les années 1950-1970. Le talc était très utilisé car les couches lavables étaient petit à petit remplacées par des couches jetables. Ces couches provoquaient un érythème fessier chez le nouveau-né dû à la macération, le talc permettait d'éviter, voire de réduire, cette pathologie.

En 1952, 70 décès de nourrissons sont répertoriés en Bretagne Sud, la seule caractéristique commune de ces bébés : talc Baumol.

Ce talc, avait été produit à base d'hydroxyde d'Arsenic à la place de l'oxyde de Zinc : erreur non intentionnelle. Cependant à l'époque, l'affaire avait été peu médiatisée, il n'y a donc eu aucune conséquence sur la réglementation. L'affaire restait localisée.

b) Talc Morhange(40)

En 1972, de l'hexachlorophène, un produit bactéricide mais également neurotoxique réglementé à 0,5% contamine le talc Morhange à hauteur de 6,35%. Cet accident résulte d'une erreur non intentionnelle, le temps que le talc soit conditionné, celui-ci a été stocké dans une cuve contenant un fond d'hexachlorophène, produit également par la même usine.

Cet incident provoque le décès de 36 nourrissons, cette affaire émeut la France et est beaucoup plus médiatisée que l'affaire du talc Baumol.

Cette fois-ci, il y eut un impact sur la réglementation des produits cosmétique. En effet, en 1975, création de la loi Veil, celle-ci stipule « un cosmétique ne doit pas nuire à la santé humaine ».

Grâce à cela, la France se place en pionnière de cette réglementation en Europe. De plus, la loi 75-604 permet l'entrée du produit cosmétique au Code de la Santé Publique.

Il est déjà mentionné, à l'époque, qu'un cosmétique doit être produit selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et que l'affaire aurait été évitée si elles avaient été suivies.

Cette loi ne met malheureusement pas fin aux affaires sanitaires, la réglementation évolue en permanence et est toujours perfectible.

c) Affaire du sang contaminé(41)

Cette affaire éclate en 1991, la médiatisation de celle-ci est très importante car la télévision, est, à l'époque, présente dans tous les foyers. Une journaliste révèle que des produits sanguins contaminés par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humain) ont été transmis à des patients hémophiles.

Cette affaire va avoir des conséquences sur les cosmétiques et les produits de santé, elle met également en évidence un problème de veille sanitaire.

Les produits de santé vont être catégorisés et séparés en 3 groupes :

- Médicaments ;
- Dispositifs médicaux ;
- Produits cosmétiques.

Très rapidement va naître l'AFSSAPS : l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et l'INVS : l'institut de veille sanitaire.

Les cosmétiques seront désormais sous la dépendance du ministère de la Santé, l'agence sera divisée en plusieurs commissions dont la commission des cosmétiques avec des groupes de travail associés qui se réunissent régulièrement avec comme sujet principal : la sécurité d'emploi des cosmétiques (projets particuliers : date de péremption par exemple).

d) Affaire Médiateur(42)

Encore une fois il y a une médiatisation importante de cette affaire. Le Médiateur contient comme principe actif du benfluorex, molécule de chez Servier qui possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le diabète. Or, ce traitement a été prescrit hors AMM en tant que coupe-faim pour des patients voulant maigrir.

A la suite de cela un médecin va donner l'alerte, elle remarque que ces patients prenant ce traitement développent des atteintes cardiaques : valvulopathie.

Cette affaire met en évidence un problème de veille sanitaire, le ministre de la Santé du moment décide de renforcer la sécurité sanitaire en faisant que l'AFSSAPS devienne l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Les dispositifs médicaux et les cosmétiques sont sortis de l'acronyme, il y a également un remaniement des commissions avec la disparition de celle concernant les produits cosmétiques, ils seront quand même représentés dans un groupe de médicaments dermatologiques.

e) Prothèses PIP(43)

Cette affaire est la dernière en date, elle a été un peu moins médiatisée que celle du Médiateur. Ici, c'est un dispositif médical qui est en cause. Ce sont des prothèses utilisées en chirurgie esthétique.

En 1996, une dénonciation anonyme décrit la rupture d'une prothèse chez une patiente. En 2000, la FDA va réaliser une inspection chez PIP (Poly Implant Prothèse), le rapport évoque des conditions de production non-conforme. Les États-Unis vont donc suspendre l'importation de ces prothèses.

Cependant, rien ne se passe en France. En 2008, un chirurgien plasticien dénonce des produits illégaux utilisés chez PIP. En effet, pour augmenter les bénéfices de l'entreprise, du silicone

technique (moins cher) est utilisé à la place du silicone pharmaceutique(44) mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché de ces prothèses.

Cette affaire va provoquer un renforcement de la veille sanitaire encore une fois, avec une nouvelle notion concernant les conflits d'intérêt. Un site est mis en place, une base de données publiques qui a pour but de diminuer les conflits d'intérêt.

A la suite de toutes ces affaires, le règlement cosmétique créé en 1975 par la ministre de la Santé de l'époque, Simone Veil, ne cesse de se compléter et de s'étoffer.

Actuellement, c'est le Règlement (CE) 1223/2009 qui est en vigueur. Le titre « Règlement » signifie que celui-ci est immédiatement applicable et une date sera fixée pour laisser le temps à l'industriel de se mettre aux normes. Ici, 4 ans ont été laissés, c'est donc en 2013 que le Règlement est réellement entré en vigueur. Le principal changement est l'obligation des industries de se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication cosmétiques (BPF) pour la fabrication de leurs produits.(45)

3) ISO 22716 : les BPF dans le Règlement Cosmétique(46)

a) Objectifs du texte

Ce texte, l'ISO 22716 est construit à l'initiative de l'industrie cosmétique. Le but était de disposer d'un référentiel unique et mondial pour les BPF cosmétiques : une norme ISO (International Organization for Standardization). Ce texte est un condensé d'expériences d'industriels des 5 continents.

Les objectifs du texte sont de : maîtriser la qualité des produits cosmétiques et de définir les activités qui permettent d'obtenir un produit aux caractéristiques définies (physiques, chimiques, microbiologiques).

b) Construction de la norme

Le texte, comme les autres normes, présente les objectifs à atteindre mais pas les moyens, il va décrire les aspects qualité des produits fabriqués et uniquement cela. Le référentiel tiendra aussi compte de la taille de l'entreprise afin que tous puissent l'appliquer.

Il va utiliser un vocabulaire courant et facilement compréhensible, de plus, les différents chapitres se suivront de manière logique car le référentiel va suivre le flux d'un produit entrant dans l'industrie.

Le référentiel est composé de 17 chapitres :

- Champs d'application (pas la Recherche & développement ni la distribution des produits fini, le champ d'application des BPF couvre les achats jusqu'à l'expédition) ;
- Termes et définitions ;
- Personnel ;
- Locaux ;
- Équipements ;
- Matières premières et Articles de conditionnement ;
- Production ;
- Produits finis ;
- Laboratoire de contrôle ;
- Traitement des produits hors spécifications ;
- Déchets ;
- Sous-traitance ;
- Déviations ;
- Réclamations et rappels ;
- Gestion des modifications ;
- Audit interne ;
- Documentation.

Comme dit précédemment, le texte NF EN ISO 22716 est un référentiel. L'importance de se conformer à ce référentiel est indiscutable dans le contexte réglementaire européen.

Après avoir abordé la définition d'un produit cosmétique en Europe ainsi que les différents scandales qui ont frappé cette région du monde permettant d'enrichir la réglementation, nous allons nous pencher sur ce qui se passe en parallèle aux Etats-Unis : les ressemblances et les dissonances.

B) Aux États-Unis

1) Définition du produit OTC

Aux États-Unis, contrairement à l'Europe, il existe une sous partie de médicaments appelé : OTC ou quasi-drug. En Europe, les OTC Américains sont considérés comme des produits cosmétiques.

La définition américaine des cosmétiques ressemble à la définition européenne : « désigne les articles destinés à être frottés, versés, saupoudrés ou pulvérisés, introduits ou autrement appliqués sur le corps humain ou toute partie de celui-ci pour nettoyer, embellir, promouvoir l'attractivité ou modifier l'apparence, et les articles destinés à être utilisés comme composants de tels articles ; mais ce terme n'inclut pas le savon. » (47)

Aux États-Unis les « Over the Counter drugs »(OTC drugs) vont être sous la responsabilité de la FDA car ils doivent être fabriqués et commercialisés avec les mêmes règles strictes que celles qui s'appliquent aux médicaments.

La définition américaine des OTC est la suivante(48) :

Ce sont des produits disponibles sans ordonnances comme leur nom l'indique.

Pour différencier un produit cosmétique d'un produit OTC aux États-Unis, il va falloir regarder l'utilisation prévue du produit, en anglais « intended use ». Si un produit possède plusieurs utilisations pour différents effets, s'il l'une de ces utilisations correspond à la définition de produits cosmétique et l'autre à la définition de médicament, alors le produit est un OTC.

La FDA donne l'exemple du shampoing anti-pelliculaire :

- L'une de ses fonctions est de laver les cheveux : c'est un produit cosmétique ;
- Son autre fonction est de lutter contre les pellicules : c'est un médicament.(3)

Les OTC comportent entre autres : les dentifrices anti-caries, les shampoings antichute, les anti transpirants et surtout les produits de protections solaires, ces produits sont considérés en Europe comme des produits cosmétiques.

Les États-Unis sont un marché énorme mais très difficile d'accès notamment pour les médicaments étrangers ainsi que les produits OTC.

2) Aspects historiques

Comme évoqué précédemment la réglementation est assez souple concernant les cosmétiques américains. Cependant, il existe une hausse constante du nombre de plaintes des consommateurs pour des effets indésirables provoqués par des produits capillaires et des soins pour la peau.(49)

Selon la FDA : 5 144 plaintes ont été déposées entre 2004 et 2016, c'est-à-dire presque 400 en moyenne par an. En 2015, ce chiffre a explosé jusqu'à 706 plaintes puis le nombre d'incidents signalés a encore plus que doublé en 2016, avec 1 591 plaintes.

Cela s'explique par le fait qu'aux États-Unis il n'est pas nécessaire d'obtenir l'autorisation de la FDA pour mettre un produit cosmétique sur le marché, de plus cette agence a moins d'autorité pour retirer des produits cosmétiques dangereux du marché contrairement aux produits médicamenteux.(50)

Concernant les produits OTC, la dernière affaire importante est un produit retiré du marché, à la suite d'une découverte d'un niveau fluctuant dans le temps d'une impureté (NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique) pouvant atteindre des niveaux dangereux pour l'Homme. Ce retrait date d'octobre 2019.(51)

Le Zantac est un OTC commercialisé par Sanofi étant délivré pour soulager des brûlures d'estomac. Le groupe français a procédé à un rappel du produit par précaution suite à une contamination possible par une substance classée comme cancérigène probable par l'Organisation Mondiale de la Santé.(52)

Suite à cela, une enquête a révélé que les produits contenant de la ranitidine, comme le Zantac, pourraient comporter des faibles doses de NMDA, c'est pourquoi en avril 2020, la FDA a sorti un communiqué demandant aux fabricants de retirer immédiatement du marché tous les médicaments à base de ranitidine sur ordonnance et en vente libre (OTC).(51)

3) Présentation des textes réglementaires

La loi Food, Drug and Cosmetic Act est détaillée dans le « Code of Federal Regulations » appelé aussi : CFR, il s'apparente au référentiel ISO 22716 en Europe qui détaille les BPF. Ces règlements décrivent les méthodes, les équipements, les installations et les contrôles nécessaires pour la production des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaires.(53)

Le CFR regroupe l'ensemble des textes réglementaires fédéraux. Le chapitre 21 du CFR regroupe les règles FDA.

Le chapitre 21 CFR numéro 210 "CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE IN MANUFACTURING, PROCESSING, PACKING, OR HOLDING OF DRUGS; GENERAL"(54) sert d'introduction pour le chapitre 211, il regroupe les objectifs, les applications ainsi que les définitions et l'environnement dans lequel les exigences sont applicables.

Le CFR 21 part 211 correspond à celui qui va nous intéresser : « PART 211 CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS (55) », en effet comme son nom l'indique, il va comporter l'équivalent des BPF aux Etats-Unis, les GMP : Good Manufacturing Practice.

Ci-dessous (Figure 6), les premiers chapitres du CFR 21 part 211. Les chapitres sont identifiés par des lettres, les différentes parties (subparts) vont de A à K, il est donc composé, quant à lui, de 11 sous chapitres. Le chapitre 211 énumère les exigences en suivant le cycle de vie du produit OTC.

New Search	Help More About 21CFR
TITLE 21--FOOD AND DRUGS CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER C - DRUGS: GENERAL PART 211 <u>CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS</u>	
Subpart A - General Provisions § 211.1 - Scope. § 211.3 - Definitions.	
Subpart B - Organization and Personnel § 211.22 - Responsibilities of quality control unit. § 211.25 - Personnel qualifications. § 211.28 - Personnel responsibilities. § 211.34 - Consultants.	
Subpart C - Buildings and Facilities § 211.42 - Design and construction features. § 211.44 - Lighting. § 211.46 - Ventilation, air filtration, air heating and cooling. § 211.48 - Plumbing. § 211.50 - Sewage and refuse. § 211.52 - Washing and toilet facilities. § 211.56 - Sanitation. § 211.58 - Maintenance.	
Subpart D - Equipment § 211.63 - Equipment design, size, and location. § 211.65 - Equipment construction. § 211.67 - Equipment cleaning and maintenance. § 211.68 - Automatic, mechanical, and electronic equipment. § 211.72 - Filters.	
Subpart E - Control of Components and Drug Product Containers and Closures § 211.80 - General requirements. § 211.82 - Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures. § 211.84 - Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures. § 211.86 - Use of approved components, drug product containers, and closures. § 211.87 - Retesting of approved components, drug product containers, and closures. § 211.89 - Rejected components, drug product containers, and closures. § 211.94 - Drug product containers and closures.	

Figure 5 : Présentation des différents chapitres du CFR 21 part 211

Ces textes ne sont pas seuls, ils représentent la base des exigences. Pour qu'un produit satisfasse la FDA, il faudra également suivre à la lettre des monographies disponibles dans le USP : United States Pharmacopeia : Pharmacopée Américaine (56).

Exemple : ci-dessous un extrait de la monographie du saccharose (Figure 6) (57)

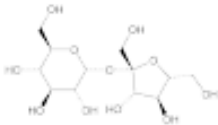
Sucrose	
Add the following:	
<p>■ Portions of the monograph text that are national <i>USP</i> text, and are not part of the harmonized text, are marked with symbols (•) to specify this fact. ■1S (NF32)</p>	
	
$C_{12}H_{22}O_{11}$ α -D-Glucopyranoside, β -D-fructofuranosyl-sucrose [57-50-1].	342.30
DEFINITION Sucrose is a sugar obtained from <i>Saccharum officinarum</i> Linné (Fam. Gramineae), <i>Beta vulgaris</i> Linné (Fam. Chenopodiaceae), and other sources. It contains no added substances.	
IMPURITIES	
Delete the following:	
<p>■ RESIDUE ON IGNITION (281) Sample: 5 g Acceptance criteria: NMT 0.05% ■1S (NF32)</p>	
Delete the following:	
<p>■ CHLORIDE AND SULFATE, Chloride (221) Sample: 2.0 g Acceptance criteria: 0.0035%; the Sample shows no more chloride than corresponds to 0.10 mL of 0.020 N hydrochloric acid. ■1S (NF32)</p>	
Delete the following:	
<p>■ CHLORIDE AND SULFATE, Sulfate (221) Sample: 5.0 g Acceptance criteria: 0.006%; the Sample shows no more sulfate than corresponds to 0.30 mL of 0.020 N sulfuric acid. ■1S (NF32)</p>	
Delete the following:	
Acceptance criteria: NMT 5 ppm ■1S (NF32)	
Add the following:	
<p>■ SULFITE Sample solution: 400 mg/mL of Sucrose in freshly prepared distilled water Sulfite standard solution (80 ppm SO₂): 0.1575 mg/mL of anhydrous sodium sulfite in freshly prepared distilled water Reference solution: Dissolve 4.0 g of Sucrose in freshly prepared distilled water, add 0.5 mL of <i>Sulfite standard solution</i> (80 ppm SO₂), and dilute with freshly prepared distilled water to 10.0 mL. Blank: Freshly prepared distilled water Analysis: Determine the sulfite content by a suitable enzymatic method based on the following reactions. Sulfite is oxidized by sulfite oxidase to sulfate and hydrogen peroxide, which in turn is reduced by nicotinamide-adenine dinucleotide-oxidoreductase in the presence of reduced nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH). The amount of NADH oxidized is proportional to the amount of sulfite. Separately introduce 2.0 mL each of the <i>Sample solution</i>, <i>Reference solution</i>, and <i>Blank</i> in 10-mm cuvettes, and add the reagents as described in the kit instructions.¹ Measure the absorbance at the maximum at about 340 nm before and at the end of the reaction time, and subtract the value obtained with the <i>Blank</i>. Acceptance criteria: The absorbance difference of the <i>Sample solution</i> is NMT half the absorbance difference of the <i>Reference solution</i>. ■1S (NF32)</p>	
SPECIFIC TESTS	
Add the following:	
<p>■ APPEARANCE OF SOLUTION Sample solution: 500 mg/mL of Sucrose in water. [NOTE—Set a portion of this solution aside for the tests for <i>Dextrins</i> and <i>Reducing Sugars</i>.] Hydrazine sulfate solution: 10 mg/mL of hydrazine sulfate in water. Allow to stand for 4–6 h. Hexamethylenetetramine solution: In a 100-mL ground glass-stoppered flask dissolve 2.5 g of hexamethylenetetramine in 25.0 mL of water. Primary opalescent suspension: To the <i>Hexamethylenetetramine solution</i> in the flask add 25.0 mL of <i>Hydrazine sulfate solution</i>. Mix, and allow to stand for 24 h. This suspension is stable for 2 months, provided it is stored in a glass container free from surface defects. The suspension must not adhere to the glass and must be well mixed before use.</p>	

Figure 6 : Extrait de la monographie américaine du saccharose

C'est dans ces textes que seront fixées les normes, les limites acceptables pour certains ingrédients spécifiques.

Suite à la prise de connaissance de la définition américaine d'un produit OTC et la comparaison avec un cosmétique en Europe, nous allons nous pencher plus en détail sur la FDA, qui est l'agence Américaine en charge de ces produits.

4) La FDA

a) Histoire

La Food and Drug Administration existe depuis 1848(58), ce qui en fait la plus ancienne agence complète américaine de protection des consommateurs. Le gouvernement fédéral a utilisé cette agence pour, initialement, surveiller la commercialisation des produits agricoles. Cette responsabilité fut ensuite cédée au ministère de l'agriculture en 1862. Puis, reprise ensuite par la FDA comme son nom l'indique.

La FDA connaît son nom actuel en 1930. C'est le président Franklin D. Roosevelt qui a signé en 1938 la loi du : Food, Drug, Cosmetic Act, ce qui reste aujourd'hui la loi de base qui se charge de la réglementation des produits alimentaires, pharmaceutiques, cosmétiques et les dispositifs médicaux.

Les fonctions réglementaires actuelles de la FDA ont commencé avec l'adoption d'une loi en 1906 : la Pure Food and Drugs Act. Cette loi interdisait la mise sur le marché d'aliments et de médicaments mal étiquetés, altérés ou avariés.

Depuis la FDA a changé, l'examen de ces données historiques prouve le rôle que la FDA joue dans la promotion de la santé publique aux États-Unis.

b) Responsabilités

La FDA est l'acronyme de *Food and Drug Administration*, se traduisant par : « Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux ».

Cette institution sert à contrôler les produits médicamenteux et alimentaires commercialisés sur le territoire des États-Unis d'Amérique.

La FDA est une agence fédérale, affiliée au Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis. Son siège se trouve dans le Maryland, petit état au Nord Est des États-Unis.

La FDA va posséder plusieurs logo officiels(59). Ci-dessous 1 exemple : Figure 7.



Figure 7 : Logo officiel de la FDA Black and White

La FDA est très stricte sur l'utilisation de son logo, il est uniquement destiné à l'usage officiel de celle-ci. Il est interdit à un organisme privé d'utiliser ces logos, cela laisserait à penser que la FDA approuve un organisme privé ouvertement, ce que la FDA n'est pas autorisée à faire. L'utilisation non autorisée du logo enfreint la loi fédérale et engage la responsabilité civile et/ou pénale des responsables.

III) Enregistrement sur le marché Européen

Dans l'Union Européenne, les produits cosmétiques sont soumis à une réglementation très stricte. Malgré cela, l'Europe est un marché très rentable, il est donc important de ne pas négliger ce marché de près de 500 millions de consommateurs.

Pour enregistrer un produit sur le marché Européen, il faudra suivre les exigences du règlement européen sur les cosmétiques : CE 1223/2009.

Il faudra fournir des informations sur 6 grands points(63) :

- S'assurer que la formule est conforme, c'est-à-dire qu'elle ne contienne pas de produit notifié dans l'annexe II du règlement. L'annexe II qui regroupe la liste des substances interdites dans les cosmétiques ;
- Disposer d'un rapport sur la sécurité des produits cosmétiques (RSPC), cette partie va servir à garantir l'innocuité du produit cosmétique. Ce rapport comporte 2 parties, une partie A (information sur la sécurité du produit) et une partie B (évaluation de la sécurité du produit cosmétique)(64). Ce rapport est essentiel pour la constitution du Dossier d'Information Produit (DIP) ;
- Rédiger un DIP. C'est une sorte de « cousin » du dossier d'AMM spécifique aux produits cosmétiques, il doit être conservé 10 ans et il est lui-même composé de 5 parties :
 - Description du cosmétique ;
 - Description de la méthode de fabrication ;

- Rapport sur la sécurité du produit cosmétique (partie A & B) ;
 - Preuve de l'effet revendiqué du produit ;
 - Attestation de non-test sur les animaux (interdit en Europe depuis septembre 2004).
- Contrôler les étiquettes et les allégations du produit, la publicité, la dénomination, la marque, les images, l'étiquetage et tout autre signe figuratif ne peuvent être utilisés pour faire croire que le produit possède des propriétés qu'il n'a pas en réalité. De plus le packaging doit comporter des mentions obligatoires (numéro de lot, date de durabilité ou durée d'utilisation après ouverture,...)(65) ;
 - Notification au CPNP (Cosmetic Product Notification Portal), mis en place depuis le 11 janvier 2012. Cette notification est obligatoire. La personne responsable transmet à travers ce portail à la Commission, différentes informations telles que la déclaration de la formule, la catégorie du produit cosmétique, le pays d'origine en cas d'importation, l'État membre dans lequel le produit cosmétique sera mis sur le marché...(66) ;
 - Une personne responsable doit être désignée et basée sur le territoire Européen. Cette personne veillera à la conformité des produits. C'est un rôle important, à ne pas prendre à la légère, cette personne sera responsable du produit cosmétique mis sur le marché. En cas de problème, c'est elle qui sera juridiquement engagée. Le terme « personne responsable » est spécifique aux produits cosmétiques, si on met un médicament sur le marché, la personne responsable est obligatoirement un Pharmacien, pour les cosmétiques il n'y a pas d'obligation.

Tout comme pour la FDA, la réglementation européenne étant assez lourde beaucoup d'entreprises se proposent pour le faire à la place du fabricant.

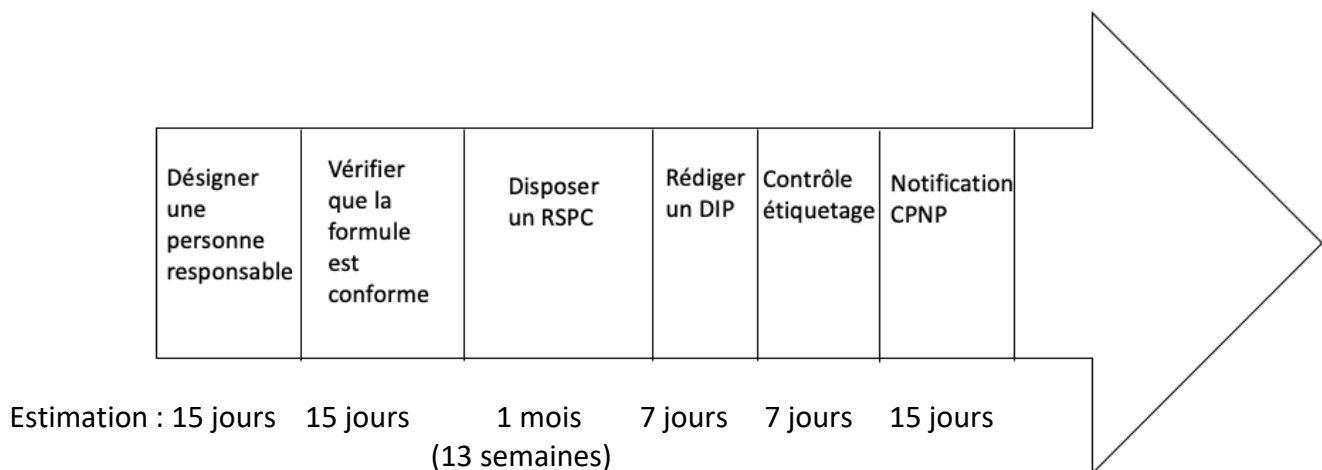


Figure 8 : Chronologie d'un enregistrement d'un produit cosmétique en Europe

La figure 10 nous montre que l'enregistrement d'un cosmétique en Europe comprend plus d'étapes que l'enregistrement d'un produit OTC aux États-Unis.

Seulement à la suite de cela, un produit cosmétique pourra être mis sur le marché Européen et il sera conforme au règlement en vigueur.

IV) L'enregistrement d'un produit OTC sur le marché Américain

Pour l'enregistrement d'un OTC, nous nous appuyerons sur le cas rencontré chez ABC Texture lors de mon alternance.

L'enregistrement d'un produit OTC sur le marché américain est différent d'un enregistrement sur le marché européen. S'en sortir sans aide est assez compliqué car il y a beaucoup de subtilités, de particularités qui n'existent pas en Europe. Il est alors fréquent d'avoir recours à un prestataire américain. Dans notre cas nous avons fait appel à la Société Registrar Corp (Figure 8).



Figure 9 : Logo de Registrar Corp

Registrar Corp(60) est un organisme qui aide les entreprises étrangères à être conforme aux exigences de la FDA. Elle n'est pas spécifique aux produits pharmaceutiques tels que les OTC, elle peut aussi assister les entreprises agro-alimentaires, celles qui commercialisent des dispositifs médicaux ou encore les entreprises qui vendent des produits cosmétiques (différents des OTC, puisque ceux-ci rentrent dans les produits pharmaceutiques aux États-Unis).

Registrar Corp Europe aide les fabricants et les exportateurs à se conformer aux réglementations de la FDA des États-Unis. En 2016, l'Europe était le deuxième plus grand fournisseur de marchandises aux États-Unis, les médicaments se classant au deuxième rang des catégories d'exportation (après l'alimentaire).

Registrar Corp Europe organise des formations dans toute l'Europe afin d'aider les exportateurs à mieux comprendre les exigences de la FDA.

Pour expliquer comment se déroule un enregistrement, nous allons détailler le tableau ci-dessous :

Tableau I : Tableau récapitulatif d'un enregistrement à la FDA par Registrar Corp

	Quoi
Étape 1	<p><u>Enregistrement établissement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Obtention d'identifiants DUNS (Data Universal Numbering System) si vous n'en disposez pas, ou les mises à jour éventuelles (prestation gratuite et déjà réalisé pour ABC) - Prise en charge complète de l'enregistrement d'établissement et labeler code sur le système électronique de la FDA à partir des informations papier que nous transmettrons - Émission d'un certificat d'enregistrement dès la mise à jour de la base de données publique de la FDA <p><u>Service U.S. Agent et/ou Registrant Contact qui comprend :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Émission des certificats d'enregistrement et listings émis par Registrar Corp : les certificats d'enregistrement émis par Registrar Corp apportent la preuve à nos partenaires que notre établissement est enregistré et les listings sont actifs - Mises à jour de l'enregistrement et des listings - Gestion de la Self-Identification et règlement de la taxe à la FDA - Assistance en cas de Détention de PF (produits finis) : Communication avec la FDA en notre nom pour permettre de libérer la marchandise détenue - DUNS Assistance : Demande ou mise à jour de notre numéro DUNS - FDA Compliance Monitoring : Vérification en temps réel des données de conformité de notre établissement - Information sur l'évolution de la réglementation US (Veille) - Assistance sur notre site en ligne 24H/24 tous les jours (http://www.registrarcorp.com/livehelp)
Étape 2	<p><u>Soumissions des drugs listings :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Préparation des fichiers SPL (Structured Product Labeling) à partir des informations communiquées sur un formulaire - Préparation des étiquettes clients - Soumission à la FDA - Emission d'un certificat de drug listing <p>Pour pouvoir soumettre des drugs listings, les étiquettes doivent respecter les minimums requis de la réglementation US d'étiquetage et devront passer par les experts de Registrar Corp.</p>
Étape 3	<p><u>Mise en conformité, revue du produit et de l'étiquette :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Validation des ingrédients - Validation des étiquetages (emballage intérieur, extérieur, site Web), vérification des claims, impression de l'étiquette révisée avec les recommandations de Registrar Corp <p><i>Pour ABC Texture : Définir que le responsable de l'étiquette est le client. Il aura alors la charge de ce coût.</i></p>

Tout d'abord l'entreprise doit obtenir un numéro DUNS (Data Universal Numbering System)(61) . C'est un numéro d'identification d'entreprise. L'obtention de ce numéro se fait en remplissant un formulaire sur une plateforme en ligne. Cela est à effectuer une seule fois pour un coût de 995\$ (825€) et prend 15 jours.

Ensuite l'enregistrement électronique sur le système informatique de la FDA sera pris en charge par Registrar Corp, qui nous fournira ensuite un certificat confirmant notre enregistrement sur la base de données de la FDA.

A la suite de cela, vient un service assez particulier : US Agent(62). Chaque entreprise étrangère qui exporte ces produits aux États-Unis doit nommer un agent sur place lors de son enregistrement. C'est ensuite à l'entreprise étrangère de donner les coordonnées et l'identité de son agent. Cet agent a comme responsabilité :

- Aide la communication entre la FDA et l'entreprise étrangère
- Répondre aux questions concernant les produits de l'entreprise importés aux États-Unis
- Aider la FDA à planifier ces inspections si celle-ci n'est pas en mesure de contacter l'établissement étranger rapidement et/ou directement
- La FDA peut fournir des documents à l'agent américain, cela reviendra au même si elle les fournit directement à l'entreprise étrangère.

Dans notre cas, c'est Registrar Corp qui se chargera de nous trouver notre US Agent. Ce service comprend également le règlement de taxe à la FDA, la communication avec l'autorité compétente en notre nom pour libérer la marchandise, la mise à jour du DUNS au besoin, les vérifications des données de conformité de notre établissement, en plus des informations sur l'évolution de la réglementation Américaine. Cela coûtera 995\$, et sera refacturé annuellement, lors de l'enregistrement à la FDA qui est à renouveler chaque année, il est valide de janvier à décembre, donc un an.

L'étape suivante concerne la soumission des drug listings. Registrar Corp se chargera de mettre nos drug listing sur le fichier type de la FDA selon les informations rentrées sur un formulaire, il préparera les étiquettes clients, il soumettra ces drugs listing à la FDA et remettra ensuite un certificat pour ces drug listing. Cela coûtera 695\$ (576€) par produit, cependant cela devient dégressif à partir de 5 produits, le délai d'attente sera aux alentours de 3 semaines.

La dernière étape consiste à la mise en conformité des produits ainsi que de l'étiquetage. Comme indiqué dans le titre, Registrar Corp se chargera de valider nos ingrédients en plus de notre étiquetage (intérieur, extérieur, allégation...). Pour ce service il nous sera demandé 1495\$ par produit (1240€), et cette dernière vérification prendra 15 jours.

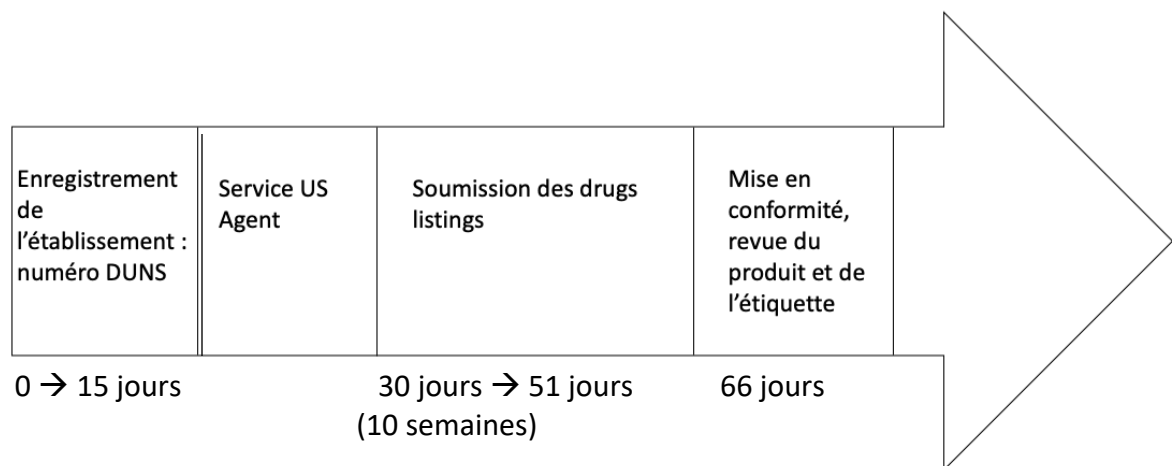


Figure 10 : Chronologie d'un enregistrement d'un OTC aux Etats-Unis

Pour l'enregistrement d'un produit OTC étranger sur le marché Américain, une entreprise Européenne devra déboursier 3466€ (pour un produit, le prix varie en fonction du nombre de drug listing soumises, voir plus haut). De plus, Registrar Corp n'ayant aucune concurrence nous n'avons pas la possibilité de faire jouer celle-ci. C'est un coût non-négligeable, surtout pour une petite entreprise.

V) Les exigences Américaines³² (cGMP)

Aujourd'hui peu d'entreprises Françaises sont conformes aux exigences Américaines pour pouvoir exporter des produits OTC aux États-Unis. Nous pouvons expliquer cela par le fait que premièrement, en Europe, les produits OTC ou quasi-drug n'ont pas de réglementation à part entière, et que deuxièmement, les exigences émises par la FDA sont très contraignantes pour les entreprises.

Nous pouvons également rappeler que la FDA oblige l'entreprise à des obtenir des résultats mais peu importe le moyen mis en place, tant que l'exigence est respectée.

Comme dit précédemment les exigences sont énumérées dans le chapitre 211 du CFR 21, ce chapitre reprend le cycle de vie du produit OTC, du stockage des matières premières jusqu'à la production en décrivant également son environnement et les tests auxquels il sera soumis.

Les 11 chapitres sont les suivants :

A : Dispositions générales

B : Organisation et personnel

C : Bâtiments et installation

D : Équipements

E : Contrôle des composants, des contenants et
fermetures de produits pharmaceutiques

F : Contrôle de la production et des
processus

G : Contrôle de l'emballage et de
l'étiquetage

H : Stockage et distribution

I : Contrôles en laboratoire

J : Registres et rapports

K : Rappel de lot des produits

À la suite de cette liste des différents chapitres, nous pouvons déjà relever une différence avec les BPF cosmétiques (ISO 22716). En effet celle-ci comporte 17 chapitres contrairement aux exigences Américaines qui n'en contiennent que 11. De plus, même si certains se ressemblent tous n'ont pas le même titre et le même but.

A) Dispositions générales

Comme son nom l'indique, le chapitre A, découpé en 2 parties, parlera premièrement du cadre, du champ d'action de ces exigences, puis il abordera les définitions utiles lors de la prise de connaissance des exigences du CFR 21 part 211.

Dans les BPF cosmétiques ce chapitre est découpé en 2, il reprend le chapitre 1 : Domaine d'application et le chapitre 2 : Termes et définitions.

B) Organisation et personnel

Le chapitre B, quant à lui, est découpé en 4 sous-parties.

Le chapitre 3 des BPF cosmétique s'intéresse également au personnel, à l'organisation de la structure ainsi qu'aux différentes responsabilités en fonction du rôle.

1) Responsabilités de l'unité de contrôle qualité

La première partie demandera qu'il y ait un service contrôle qualité dans l'entreprise, que chaque personne du service connaisse ses responsabilités et ses missions, dans des fiches de poste par exemple. Le département de contrôle qualité doit également posséder les installations et les équipements nécessaires pour contrôler et analyser les produits, tout cela en suivant et en mettant à jour au besoin des procédures écrites.

Chez ABC Texture, il y avait un service de contrôle qualité, cependant ce service se trouvait dans le même endroit que la R&D ; nous avons donc repris le plan du laboratoire afin de créer une frontière nette entre les 2 services. Malgré leur présence dans le même laboratoire, ces services ne partageaient ni leurs équipements, ni leurs paillasses.

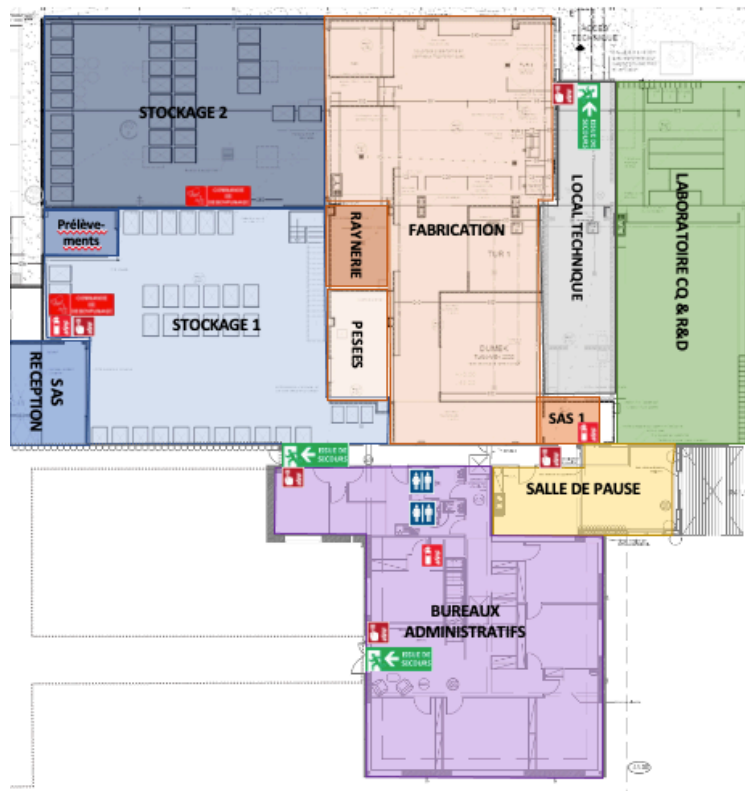


Figure 11 : Plan avant la séparation du laboratoire

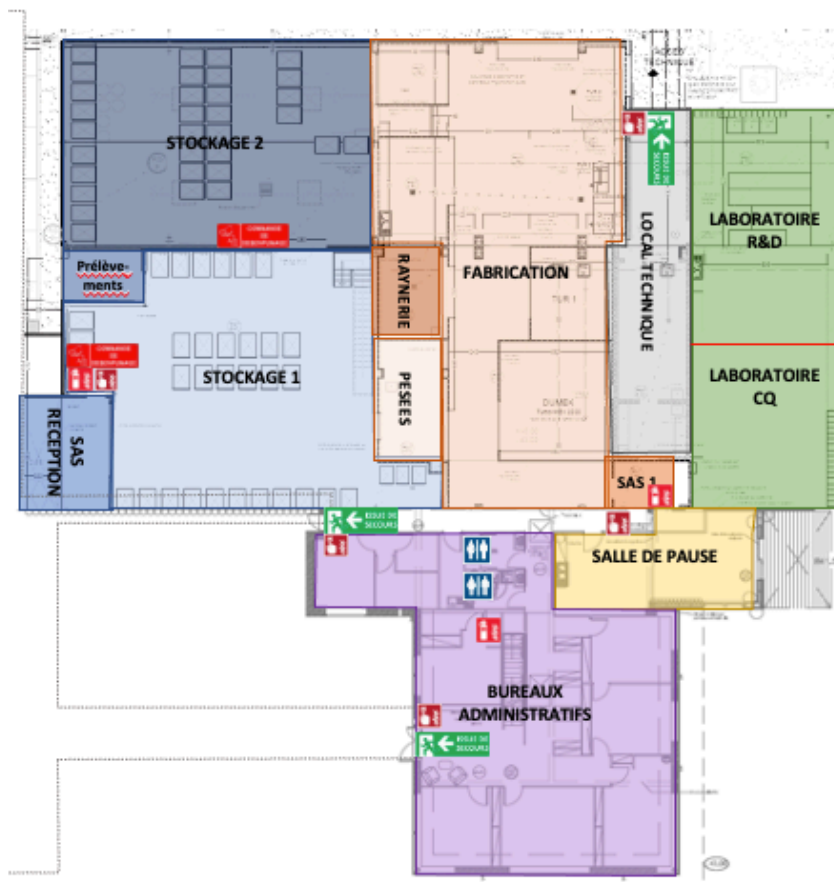


Figure 12 : Plan après la séparation du laboratoire

2) Qualification du personnel

La deuxième partie exige que le personnel soit qualifié pour son poste, c'est pour cela qu'il y a des formations obligatoires lorsqu'un nouvel employé est engagé. Une formation aux BPF sera également obligatoire, de plus, il est demandé que le nombre de salarié soit cohérent avec l'activité de l'entreprise, un nombre non suffisant entraîne une plus grande source d'erreur potentielle.

Chez ABC Texture, des formations étaient effectuées périodiquement. Leurs sujets dépendaient du besoin et de l'entreprise.

3) Responsabilité du personnel

Dans la troisième partie, les grandes lignes de celle-ci seront les limites d'accès ainsi que les risques de contaminations. Par exemple, un sas d'habillage est obligatoire avant de rentrer dans une zone propre, les Équipements de Protection Individuels (EPI) devront être correctement portés, c'est pourquoi seul le personnel autorisé peut accéder aux zones à accès limités.

De plus, si un membre du personnel est malade, celui-ci ne doit pas être en contact avec les produits et doit obligatoirement prévenir son supérieur, en cas de malaise ou d'accident du travail ou encore d'incendie, une procédure doit expliquer la marche à suivre pour chaque incident.

Ces exigences étaient parfaitement suivies chez ABC Texture. En effet, en 2018 l'entreprise s'est agrandie en ajoutant toute une partie production à la maison mère, cet agrandissement a été fait récemment, il suit donc les exigences, il y a le nombre suffisant de sas ainsi que d'aménagements nécessaires décrits dans les BPF.

Concernant le personnel malade ou blessé, ABC Texture suivait les exigences également.

4) Consultants

La dernière partie concerne les intervenants extérieurs. Ceux-ci doivent être formés et doivent avoir une expérience adéquate. C'est-à-dire que s'il y a sous-traitance des analyses par un laboratoire, celui doit être conforme à la FDA pour que le produit puisse être distribué aux États-Unis.

ABC Texture n'embauchait pas de consultants sur site. Cependant, nous envisagions de sous-traiter nos tests, car notre laboratoire ne pouvait exécuter des tests conformément aux exigences de la FDA.

C) Bâtiments et installations

Le chapitre C est divisé en 8 sous-chapitres.

Dans les BPF, ce chapitre s'appelle « Locaux », il correspond exactement au même sujet.

1) Caractéristiques de conception et de construction

Les exigences de ce sous-chapitre vont commencer par la conception des bâtiments dédiés à la production des OTC. Ceux-ci doivent être faciles à entretenir et à nettoyer, de plus ils doivent être faits en sorte que le risque de contamination soit moindre, c'est pour cela qu'un flux doit être mis en place à la suite de la rédaction d'une procédure.

Des zones doivent être délimitées en fonction de l'étape du cycle de vie du produit : une zone de stockage, une zone de quarantaine, une zone dédiée aux produits non conformes, une zone pour les produits en cours de transformation, une zone de recontrôle, une zone pour les produits libérés...afin d'éviter toute confusion et une possible contamination des produits.

Concernant les bâtiments, en plus d'être faciles à nettoyer, les murs et les plafonds doivent subir un traitement aseptique, il doit également y avoir un contrôle de la température et de l'humidité ainsi qu'un système de filtration en zone de production.

De plus, il faudra mettre en place un système de surveillance des conditions environnementales, c'est-à-dire que les produits d'entretien seront répertoriés et seulement ceux-ci seront utilisés pour nettoyer et désinfecter les équipements de production.

Comme dit précédemment, ABC Texture s'est agrandi et cet agrandissement suit les normes, il y a donc bien le flux qui est suivi, une zone de stockage, de produits non-conformes, sols et murs lisses et faciles à nettoyer, etc.

Ce chapitre ressemble à celui des BPF à une exception près : « conception des bâtiments dédiés à la production des OTC ». Chez ABC Texture, nous fabriquons des cosmétiques, nous n'avons donc pas spécifiquement une zone dédiée aux OTC.

Pour résoudre ce problème, nous avons décidé qu'une seule production de produits OTC sera produite par jour afin d'éviter les contaminations. De plus, ils seront produits dans la seule cuve de production située dans un box étanche avec l'environnement de production extérieure.

2) Lumière et luminosité

L'éclairage doit être adapté et suffisant dans toutes les zones de l'entreprise.

3) Ventilation, filtration de l'air, chauffage et refroidissement de l'air

Concernant la ventilation, celle-ci doit, bien évidemment, être fonctionnelle et doit avoir une justification disponible de son efficacité. Dans les zones de fabrication, de transformation, de conditionnement ou de stockage des produits, un équipement doit contrôler la pression atmosphérique, la présence ou non de micro-organismes, de poussières ainsi que l'humidité et la température de ces zones. Chacun de ces paramètres sera suivi.

Enfin, en production, un système de filtration de l'air sera mis en place.

Chez ABC Texture, le système de filtration n'était pas suffisant pour répondre aux normes de la FDA qui sont plus exigeantes que les BPF. Il a donc fallu effectuer des recherches sur les filtres à préconiser. Ce problème a été directement transmis au service de transposition industrielle.

4) Plomberie

La partie plomberie exige que les canalisations doivent être adéquates et être munies d'un siphon, si celles-ci sont directement reliées aux égouts.

Concernant l'eau utilisée en production, celle-ci doit être conformes à la FDA et ne doit donc pas contribuer à la contamination de tout produit.

Chez ABC Texture, lors de nos investigations, nous avons observé qu'un siphon n'était pas correctement fixé. Cela a été rapidement solutionné. D'autant plus que les exigences dans les BPF y font référence aussi.

5) Eaux usées et déchets

La gestion des eaux usées et des ordures doit être sûre et hygiénique.

ABC Texture étant une entreprise engagée, la gestion des déchets, des eaux usées est une partie importante de sa politique de Responsabilité sociétale des Entreprises (RSE). Ce sont des entreprises qui se préoccupent de l'environnement ainsi que du bien-être de leur employés.

6) Installation de laverie et de toilettes

Les sanitaires doivent être accessibles pour tous les collaborateurs, un sas doit être présent pour le nettoyage des mains. De plus, ces endroits doivent disposer d'eau chaude, froide et de serviettes à usage unique.

L'eau chaude est une particularité propre aux exigences FDA. Chez ABC Texture il suffira de brancher le ballon d'eau chaude au circuit d'eau des bureaux.

L'eau chaude était seulement disponible en production.

7) Hygiène

Les bâtiments ne doivent pas être insalubres, ni infestés par des nuisibles (rongeurs, vermines...). Les déchets organiques doivent être éliminés dans le temps imparti.

Des procédures de validation de nettoyage, d'utilisation des produits d'hygiène, tels que les insecticides ou les rongicides ou agent de nettoyage doivent être écrites et respectées. Ces procédures sont aussi valables pour les personnes extérieures employées par l'entreprise.

ABC Texture disposait de nombreuses procédures sur le nettoyage des locaux. Et tous les mois des relevés étaient faits, que ce soit pour le nettoyage ou pour les pièges à nuisibles. Les locaux étaient conçus pour éviter l'entrée de ceux-ci.

8) Entretien

Le bâtiment doit finalement être en bon état et fonctionnel pour garantir le bon déroulement de son activité.

Les locaux d'ABC Texture étant relativement récents, ils étaient encore parfaitement fonctionnels pour le bon déroulement des activités de l'entreprise.

D) Équipements

Ce chapitre va être divisé en 4 sous-chapitres. Dans les BPF, le chapitre porte exactement le même nom. Il est facile de supposer qu'il relate le même sujet.

1) Conception, taille et emplacement de l'équipement

Chaque équipement doit avoir la bonne taille et le bon design pour effectuer la tâche qui lui est propre. Il faut également qu'il soit au bon endroit afin de faciliter son utilisation, son nettoyage et sa maintenance.

Chez ABC Texture, il existe plusieurs cuves de fabrication de différentes tailles pour s'adapter à la production en cours.

2) Construction des équipements

Les équipements sont construits de telle sorte que les surfaces et les produits nécessaires au bon fonctionnement des équipements (exemple, produit d'entretien) n'impactent en aucun cas la qualité du produit fabriqué.

Les fournisseurs des produits de nettoyage d'ABC Texture nous fournissent les fiches de sécurité des produits de nettoyage afin de s'assurer qu'ils sont inertes avec nos produits.

3) Nettoyage et entretien de l'équipement

Pour éviter une potentielle contamination des équipements, ceux-ci ne doivent pas être souillés, ils doivent également être protégés et inspectés avant chaque utilisation.

De plus, des procédures détaillées de nettoyage et de maintenance doivent être suivies. Des documents d'enregistrement seront à compléter et à conserver lors de chaque opération de nettoyage de maintenance et d'inspection du matériel.

Concernant le nettoyage chez ABC Texture, il existe de nombreuses procédures et documents d'enregistrement pour garder une trace écrite de ce qui a été fait. La maintenance est effectuée périodiquement.

4) Équipement automatique, mécanique et électronique

Tout équipement automatique, électronique ou mécanique servant à la fabrication du produit doit faire l'objet d'une maintenance régulière, les résultats de celle-ci doivent être conservés. Concernant les accès informatiques, ceux-ci doivent être soumis à des autorisations pour les employés en fonction de leur responsabilité et des postes qu'ils occupent.

De plus, tout document comportant des données importantes doit être conservé et protégé de toutes modifications volontaires ou involontaires.

Chez ABC Texture, nous avons des accès spécifiques à nos besoins. Tous les dossiers n'étaient pas accessibles par tout le monde. De plus, il existait une sauvegarde deux fois par jour des documents informatiques, il y avait aussi des copies papiers archivées ainsi qu'une fonction protégée/déprotégée des documents informatiques.

E) Contrôles des composants, des contenants et fermetures des produits pharmaceutiques

Le chapitre E est séparé en 7 sous-parties. Le chapitre correspondant dans les BPF s'appelle « Matières premières et articles de conditionnement », par son titre on peut voir qu'il va un peu s'éloigner des exigences listées ci-dessous.

1) Exigences générales

Pour la réception, l'identification, l'entreposage, la manipulation des matières et l'échantillonnage, il y aura une procédure écrite et détaillée qui doit être suivie.

Concernant les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis fermés doivent être manipulés de façon à éviter toute contamination potentielle.

Les composants emballés ne sont pas stockés à même le sol et doivent être suffisamment espacés pour permettre le nettoyage et l'inspection.

De plus, il est essentiel que chaque contenant soit identifié par un code distinctif tout comme chaque lot, ce code sera utilisé pour enregistrer la disposition de chaque contenant, ils seront également identifiés en ce qui concerne leur statut : quarantaine, approuvé, rejeté.

Chez ABC Texture, des procédures, instructions et documents d'enregistrements existaient pour chaque étape de la réception à la production du produit.

Il existait aussi une zone de stockage où les matières premières étaient entreposées et identifiées comme spécifiées dans l'exigence de la FDA.

2) Réception et entreposage de composant, de contenant et de la fermeture du produit pharmaceutique non testé

Les matières premières et les articles de conditionnement réceptionnés sont contrôlés et identifiés « quarantaine » durant l'étape de contrôle.

L'aménagement d'un espace dédié pour les produits étant en quarantaine était prévu chez ABC Texture, pour le moment la quarantaine était gérée autrement, pas d'espace spécifique.

3) Tests et approbation ou rejet des composants, des contenants de produits pharmaceutiques et leur fermeture

Chaque produit doit passer par le contrôle qualité avant d'être utilisé, les prélèvements sont effectués en suivant une procédure dédiée. Lors du prélèvement, les contenants doivent être propres, ouverts et refermés de manière à éviter toute forme de contamination (croisée, particulière...).

A la suite de cela, les récipients d'échantillons sont identifiés tout comme les matières premières prélevées.

Plusieurs tests seront à réaliser : test d'identité de la matière première, test de vérification des spécificités des composants à comparer au rapport d'analyse fourni par le fournisseur, un test vis-à-vis de l'intégrité de la matière, pas d'insecte ou de corps étranger à l'intérieur et enfin une analyse microbiologique.

Les résultats de ces tests sont à ajouter dans le dossier de lot.

Tout produit présentant une non-conformité sera rejeté.

Les matières premières se font échantillonner par le contrôle qualité d'ABC Texture dans une pièce spéciale sous atmosphère contrôlée. Nous sous-traitons les tests nécessaires, une fois les résultats reçus, ceux-ci étaient ajoutés au dossier de lot, il y avait une partie spécifique pour coller les résultats.

4) Utilisation de composant, de contenant et de fermeture des produits pharmaceutiques approuvés

Tout matériel nécessaire à la fabrication doit être consommé en fonction de son ancienneté dans le stock : méthode « FIFO » : first in, first out.

5) Nouveau test des composants approuvés, des contenants et fermetures de produits pharmaceutiques

Si la matière première est stockée de manière prolongée ou dans des conditions pouvant l'altérer, le contrôle qualité doit la recontrôler, en suivant la même méthode que lors de la réception.

Une procédure chez ABC Texture décrit le recontrôle, la date va dépendre de la sensibilité et de la nature du produit. Un produit aqueux sera recontrôlé plus souvent qu'une huile.

6) Composants et contenants de produits pharmaceutiques et fermetures rejetés

Les composants et contenants de produits pharmaceutiques rejetés doivent être identifiés et contrôlés afin d'empêcher leur utilisation dans des opérations de fabrication.

Une zone dédiée à ces produits et une identification particulière permet d'éviter leur utilisation en production chez ABC Texture.

7) Contenants et fermetures de produits pharmaceutiques

Les contenants doivent être inertes vis-à-vis de leur contenu, ni réactif, additif, absorbant, pour ne pas altérer l'intégrité du produit.

Les systèmes de fermetures des contenants sont contrôlés et doivent être conformes pour éviter toute contamination.

A leur réception ABC Texture contrôle l'intégrité des contenants, de plus nous possédons la fiche de sécurité des contenants.

F) Contrôle de la production et des processus

Ce chapitre concernant la production sera découpé en 8 sous-parties. Dans les BPF, c'est le chapitre 7 qui décrira la production.

1) Procédures écrites et déviations

Les procédures sont rédigées pour assurer que les produits finis soient conformes, elles seront écrites par les services adéquats et approuvées par le service qualité. Le suivi de ces procédures est essentiel et tout écart par rapport à celle-ci doit être renseigné et justifié.

Dans le dossier de lot chez ABC Texture chaque écart était notifié par la production.

2) Chargement, incorporation des composants, ingrédients

Pour garantir la conformité des produits, le lot doit être formulé afin de contenir au moins 100% de la quantité de matière active étiquetée. Chaque composant doit être pesé et le contenant dans lequel il a été prélevé doit être identifié : nom du composant ou code article, numéro de réception ou de contrôle, poids ou mesure, numéro de lot, nom de produit et sa concentration. Les opérations de pesées doivent être supervisées, chaque contenant doit être examiné par une deuxième personne pour s'assurer que le composant a été validé par le contrôle qualité, le poids est correct comme indiqué dans le dossier de lot et que les conteneurs sont correctement identifiés.

Chaque matière première ajoutée par une personne doit être vérifiée par une deuxième personne sauf si l'équipement est automatisé, par exemple un système de pesée qui valide la pesée si le poids est conforme, dans ce cas une seule personne vérifie.

Chez ABC Texture, nous avons deux opérateurs, chacun vérifiait les actions de l'autre et tout était renseigné dans le dossier de lot.

3) Calcul du rendement

Le rendement est calculé durant l'étape de fabrication, les objectifs sont définis avec les clients. Une norme est fixée entre 95% et 100%.

Chez ABC Texture le rendement était calculé par un opérateur et indiqué sur le dossier de lot.

4) Identification de l'équipement

Tout matériaux d'équipement et de contenant de production doit être identifié, l'identification est reportée dans le dossier de lot.

Chez ABC Texture les machines et les ustensiles utilisés en production étaient bien identifiés.

5) Échantillonnage et analyse des matières en cours de fabrication et des produits pharmaceutiques

Des procédures sont écrites et doivent être suivies pour décrire les contrôles à effectuer en cours de production. Ces contrôles ont pour objectif de surveiller la production et valider la performance des processus.

Les caractéristiques des produits en fabrication doivent être conformes aux exigences des clients, l'analyse d'échantillon est là pour garantir que les spécifications du produit et du matériel en cours de fabrication sont conformes.

Les composants vont également être analysés par le contrôle qualité pour garantir leur conformité, si le produit est non conforme, il sera rejeté.

Une zone doit être dédiée aux produits non conformes afin de s'assurer qu'ils ne sont pas utilisés en production à la suite d'une confusion.

Le contrôle qualité d'ABC Texture suivait une procédure afin de prélever à différents moments de la production le produit. L'échantillon était utilisé pour faire des tests de contrôle.

6) Temps limite en production

Des délais doivent être établis pour chaque étape de la fabrication d'un produit pour s'assurer de sa qualité. Un écart par rapport à ce délai peut être acceptable, s'il n'altère pas la qualité du produit. Cet écart doit être documenté et justifié.

Chaque écart au délai était reporté dans le dossier de lot par l'opérateur en charge de la production chez ABC Texture.

7) Contrôle de la contamination microbiologique

Des procédures doivent exister pour prévenir la présence de micro-organismes indésirables. Des contrôles microbiologiques sont effectués et des mesures d'hygiène sont à respecter pour éviter le plus possible une contamination microbiologique.

Pour éviter tout problème, des consignes d'hygiène en zone propre étaient établies et suivies par ABC Texture. De plus, le contrôle qualité effectuait régulièrement des prélèvements microbiologiques pour s'assurer de l'intégrité du produit.

8) Recontrôle

Concernant le recontrôle, il est effectué par le contrôle qualité sur les produits après la production.

Tous les contrôles réalisés et leurs résultats sont à indiquer dans le dossier de lot.

G) Contrôles des emballages et étiquetage

Le chapitre G comportera 6 sous-parties. Dans les BPF, il n'y aura pas de chapitre dédié aux emballages et étiquetages des produits, on va retrouver ces informations dans des sous-parties de différents chapitres. La FDA, au contraire leur consacre un chapitre entier.

1) Examen des matériaux et critères d'utilisation

Des procédures détaillées décrivent la réception, l'identification, le stockage, la manipulation, l'échantillonnage, l'examen et les tests des matériaux, elles doivent donc être suivies. Seuls les matériaux répondant aux spécifications écrites dans les procédures seront utilisés.

Un registre est tenu à chaque réception, ils doivent indiquer l'acceptation ou le refus des matériaux d'étiquetage et d'emballage en fonction des résultats des analyses effectuées en amont.

Les étiquettes doivent être entreposées séparément avec une identification adéquate dans une zone où seul le personnel autorisé peut y accéder, les matériaux obsolètes ou périmés doivent être détruits.

Une inspection visuelle des étiquettes est réalisée pendant ou après la finition de l'étiquetage, cette inspection est effectuée par une personne et vérifiée par une deuxième personne, l'étiquette doit être conforme à la demande du client.

Chez ABC Texture, des procédures sont écrites pour chaque étape du flux que ce soit de la réception à l'expédition. Bien que ce soit une petite entreprise, le manuel qualité est très complet. A chaque réception, un document d'enregistrement est rempli, il sert de justification à l'acceptation ou non des produits reçus.

2) Délivrance des étiquettes

Avant la délivrance des étiquettes, il est nécessaire d'effectuer un contrôle rigoureux de celle-ci et de vérifier sa conformité par rapport aux spécifications attendues.

Des procédures sont présentes pour définir la quantité d'étiquettes émises, utilisées et retournées (réconciliation). Le surplus d'étiquettes avec des numéros doit être détruit et les étiquettes non conformes sont stockées dans un endroit spécifique pour éviter toutes confusions.

Dans le dossier de lot émis par ABC Texture, il y a une partie qui commente la comparaison entre l'étiquette reçue et celle demandée par le client. Les étiquettes en trop et celles non conformes seront détruites.

3) Opérations d'emballages et d'étiquetage

Pour prévenir la confusion et la contamination croisée lors des opérations de conditionnement, les lignes doivent être physiquement séparées.

Tout contenant doit être étiqueté et identifié : nom, quantité du contenu, numéro de lot ou de contrôle. A chaque produit doit correspondre un numéro de lot.

Les résultats des analyses lors du conditionnement sont à documenter dans le dossier de lot. Avant chaque opération de conditionnement les lignes sont inspectées, les résultats de l'inspection sont à intégrer dans les registres de production par lot.

ABC Texture possède depuis peu deux lignes de conditionnements et celles-ci ne sont pas séparées. Pour chaque production d'OTC, il a été décidé qu'une seule ligne de conditionnement fonctionnera afin d'éviter les confusions.

Les résultats et les analyses faites pendant le conditionnement sont répertoriés dans le dossier de conditionnement.

4) Exigences d'emballage inviolables pour les produits pharmaceutiques à usage humain en vente libre (OTC)

Un emballage inviolable est demandé pour assurer la sécurité des produits pharmaceutiques. Ils doivent comporter des témoins d'inviolabilité, ces témoins doivent être résistants pendant la distribution et la vente au détail.

Afin d'alerter les consommateurs sur les caractéristiques d'inviolabilité utilisée, une déclaration doit identifier toutes les caractéristiques d'inviolabilité que présente le produit.

5) Inspection des produits pharmaceutiques

Les emballages sont contrôlés afin d'assurer la conformité des produits finis, un échantillon est prélevé pour examiner visuellement l'étiquetage, les résultats doivent figurer dans le dossier de lot.

Chez ABC Texture, il y avait une vérification visuelle des étiquettes, de plus toutes les étapes du conditionnement étaient reportées dans le dossier de conditionnement.

6) Date de péremption

La date de péremption des produits est déterminée par les études de stabilité, elle doit être visible sur l'étiquette. Ces dates de péremption sont valides à condition que le produit soit stocké dans des conditions adéquates.

Chez ABC Texture, pour garantir la bonne conservation des produits OTC, des études de stabilité seront réalisées sur les produits par un laboratoire conforme aux exigences FDA.

H) Stockage et distribution

Le chapitre ci-dessus va se découper en 2 sous-parties. Le chapitre suivant va reprendre une petite partie du chapitre 8 des BPF qui concernera les produits finis.

1) Procédures de stockage

Les procédures décrivant l'entreposage des produits pharmaceutiques doivent spécifier qu'avant leur libération par le contrôle qualité les produits sont entreposés en zone de quarantaine.

Les produits doivent être stockés dans des conditions appropriées de température, d'humidité, de lumière pour ne pas affecter leur qualité et leur pureté.

Chez ABC Texture, il n'y a pas de zones de quarantaine, cependant un scotch « CONTROLE QUALITE » rouge est collé sur les barils en quarantaine.

De plus, pour garantir les bonnes conditions de stockage, il y a un suivi régulier de la température et de l'humidité dans la zone de stockage.

2) Procédures de distribution

L'utilisation de la méthode FIFO est à respecter, cependant une dérogation peut être envisagée si celle-ci est applicable.

L'entreprise doit disposer d'un système permettant de tracer les distributions des lots afin de faciliter le rappel, si nécessaire.

Concernant la traçabilité des produits, ABC Texture dispose d'un ERP (Entreprise Resource Planning) qui permet de retrouver des informations sur les matières premières ou les produits finis 7 ans en arrière.

I) Contrôles en laboratoire

Ce chapitre concerne en grande partie le contrôle qualité, il sera divisé en 7 parties distinctes. On rappelle que les OTC suivent la réglementation des médicaments, c'est pourquoi il y a une partie concernant les animaux de laboratoire, interdits dans les produits cosmétiques en Europe.

Dans les BPF cosmétiques, le chapitre correspondant s'appelle « Laboratoire de contrôle qualité ». Nos tests sont conformes aux BPF cosmétiques, la FDA ayant des exigences différentes, il faudra sous-traiter nos tests chez un laboratoire accrédité.

1) Exigences générales

L'ensemble des documents seront rédigés et mis à jour par le contrôle qualité : mise en place des normes, plans d'échantillonnage, procédures, modes opératoires... Tout écart à ces documents doit être enregistré et justifié.

Les procédures doivent exiger une nouvelle analyse si le produit est sujet à la détérioration.

Les contrôles de laboratoires permettent de déterminer la conformité des produits aux spécifications nécessaires à l'acceptation de chaque lot. Il doit exister une procédure d'échantillonnage, ceux-ci doivent être correctement identifiés et représentatifs de la population échantillonnée.

Les équipements doivent être étalonnés à intervalle régulier et conformes aux procédures (limites d'acceptabilités, mesures correctives, etc....), les instruments non conformes aux spécifications établies ne doivent pas être utilisés.

Chez ABC Texture, les documents du contrôle qualité sont rédigés et mis à jour par l'unité qualité, de plus ils sont tous protégés par un code connu par la qualité. Tout écart aux exigences est enregistré et justifié sur le dossier de lot.

Des procédures et des instructions sont écrites et disponibles pour l'échantillonnage, la réalisation d'analyse... Les résultats seront enregistrés sur différents bulletins d'analyse.

Concernant l'étalonnage du matériel, il est réalisé à des fréquences spécifiques en fonction du matériel. Par exemple :

- Contrôle quotidien du pH-mètre avec des solutions étalons ;
- Contrôle mensuel des balances avec des poids étalons.

2) Essais et libération pour distributions

La méthode et la quantité d'échantillon à prélever en fonction du nombre total de produit doivent être indiquées dans une procédure dédiée à l'échantillonnage. Les analyses sur les échantillons doivent être conformes aux spécifications, critères donnés par le fournisseur. Les critères de qualité doivent inclure un niveau d'acceptation ou de rejet adéquat.

Concernant l'exactitude, la sensibilité, la spécificité et la reproductibilité des méthodes employées par l'entreprise, elles doivent être établies et documentées.

L'instruction concernant l'échantillonnage donne le nombre d'échantillon à prélever en fonction de la quantité du lot ainsi que la manière de les prélever.

Les critères sont donnés par le fournisseur, pour les vrac c'est ABC Texture et le client qui définissent les spécifications du produit.

L'entreprise possède également une instruction pour les résultats hors spécifications.

3) Tests de stabilité

Des documents sont mis en place pour assurer le bon déroulement des études de stabilité, les résultats permettent de déterminer les conditions d'entreposage et les dates de péremption. Ces documents doivent contenir différentes informations : la taille de l'échantillon, ainsi que les intervalles définis entre chaque observation, les conditions de stockage et la justification de la fiabilité et la significativité des méthodes d'essai.

Le produit doit être stocké dans l'emballage dans lequel il sera commercialisé.

Seul un test de stabilité sur un nombre suffisant d'échantillon permet de déterminer une date de péremption, le test doit être réalisé sur le produit fini, ainsi que l'article de conditionnement.

Chez ABC Texture, les tests de stabilité sont réalisés sur site, cependant les exigences des BPF et de la FDA ne sont pas les mêmes. Nous n'avons pas le matériel nécessaire pour réaliser ces tests sur site, ils seront donc sous-traités.

4) Exigences spéciales d'essai

Des procédures doivent être écrites spécifiquement pour certains produits pharmaceutiques comme les formes posologiques à libération contrôlée, les produits stériles, ainsi que les pommades ophtalmiques.

Des procédures particulières sont écrites, elles doivent être suivies et pour chaque forme des tests spécifiques doivent être réalisés dans des laboratoires appropriés pour vérifier la conformité aux spécifications du produit.

Par exemple : pour les pommades ophtalmiques, il faudra vérifier l'absence de corps étrangers abrasif et/ou de substances corrosives.

Cette exigence est spécifique aux médicaments, il n'y a donc pas d'impact chez ABC Texture.

5) Échantillothèque

Dans une zone définie, des échantillons de produit vont être conservés. Chaque échantillon conservé doit être identifié et représentatif de chaque lot expédié et de chaque ingrédient actif, il est conservé dans des conditions compatibles avec l'étiquetage du produit dans le système d'emballage dans lequel il est commercialisé.

La quantité à conserver doit être 2 fois supérieure à celle qui est nécessaire pour effectuer tous les test requis pour déterminer si le principe actif est toujours conforme aux spécifications établies.

Les échantillons sont conservés pendant 1 an après la date d'expiration du dernier lot du produit. Si jamais l'actif n'a pas de date de péremption, alors l'échantillon est conservé 3 ans après la distribution.

Chez ABC Texture, les échantillons sont conservés comme demandés jusqu'à 2 ans après la date d'expiration du dernier lot de produit.

6) Animaux de laboratoire

Les animaux utilisés pour tester la conformité des composants du produit pharmaceutique doivent garantir leur adéquation à leur utilisation. Ils doivent également être identifiés et des enregistrements doivent être conservés indiquant leur historique d'utilisation.

Cette exigence est spécifique aux médicaments, il n'y a donc pas d'impact chez ABC Texture.

7) Contamination par la pénicilline

Dans le cas d'un risque de contamination d'un produit médicamenteux sans pénicilline avec de la pénicilline, le produit sans pénicilline doit être testé concernant la présence de pénicilline. Ce produit ne sera pas commercialisé si des niveaux détectables de pénicilline sont détectés.

Le test sera effectué selon des procédures spécifiques à la détection de la pénicilline.

Cette exigence est spécifique aux médicaments, il n'y a donc pas d'impact chez ABC Texture.

J) Dossiers et rapports

Ce chapitre sera découpé en 9 sous-parties. Chaque sous-partie portera sur des documents d'enregistrements spécifiques. Dans les BPF, le chapitre 17 peut s'apparenter à celui-ci, il s'appelle : « Documentation ».

1) Exigences générales

Les dossiers de production, de contrôle ou de distribution doivent être associés à un lot de produits, ils sont conservés au moins 1 an après la date de péremption du lot auquel ils sont associés.

Les dossiers de tous les composants, contenants, fermetures et étiquetages des produits sont conservés également pendant 1 an au moins après la date de péremption.

L'ensemble des dossiers doivent être facilement disponibles pour toute inspection, les documents peuvent être des originaux ou des copies conformes. Ils sont conservés de manière à pouvoir être examinés au moins une fois par an pour évaluer les normes de qualité afin de déterminer s'il faut mettre les procédures de production ou les spécifications à jour.

Les procédures écrites sont établies et suivies pour examiner les enregistrements associés à un nombre représentatif de lot approuvés ou rejetés.

Il existe également des procédures concernant l'examen des plaintes, rappels, produits retournés ou récupérés.

Chez ABC Texture, l'ensemble des dossiers est disponible sur le serveur au format PDF, également en version papier (scannés et stockés). Les dossiers de lots et les documents d'enregistrement des articles de conditionnement sont conservés selon les exigences.

Les dossiers de production sont disponibles dans le bureau du responsable contrôle qualité dans un placard fermé à clé.

Concernant les plaintes, rappels, retours de produit, une procédure est associée à chaque cas.

2) Registres de nettoyages et d'utilisations de l'équipement

Il existe un registre du nettoyage, de l'entretien et de l'utilisation de l'équipement, la date, l'heure, le produit et le lot traité est indiqué.

Les personnes qui effectuent et vérifient le nettoyage et l'entretien doivent dater et signer ce registre afin de prouver que le travail a été fait. Les entrées dans le registre se font de manière chronologique.

Chez ABC Texture, il y a énormément de documents concernant le nettoyage, ce qui est un avantage car la FDA est très attentive au nettoyage en particulier. Chez ABC Texture, il existe un plan de nettoyage et d'enregistrement de celui-ci pour toutes les zones et les équipements.

3) Dossiers sur les composants, les contenants, les fermetures et l'étiquetage des produits pharmaceutiques

Lors de la réception, il faut indiquer dans un dossier l'identité et la quantité de chaque envoi de chaque lot de composants, de contenants de produits et d'étiquette. Il faut également renseigner des informations sur le fournisseur : nom, numéro de lot fournisseur, le code et la date de la réception. Si applicable, le nom et l'emplacement du fabricant.

Les tests, les résultats et leurs conclusions seront inscrites dans le dossier.

Il faudra avoir un relevé d'inventaire pour chaque article de conditionnement ou matière première, cet inventaire doit être suffisamment détaillé pour permettre la détermination de tout lot d'articles de conditionnement ou de matière première. De plus, il faudra décrire la disposition des articles de conditionnement et des matières premières non conformes si besoin.

Enfin, il faudra documenter l'examen et la révision des étiquettes pour vérifier la conformité avec les spécifications établies et l'attribution d'un numéro de lot.

Chez ABC Texture, lors de toutes réceptions, des documents d'enregistrement sont à remplir avec les informations citées dans l'exigence.

Les résultats des tests organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques sont enregistrés dans le dossier.

Nous avons également des registres pour chaque matériau d'étiquetage et d'emballage. Ils indiquent les informations concernant la réception, l'analyse et ses résultats, l'acceptation ou le rejet.

4) Documents de production et de contrôle

La préparation des fiches de production et de contrôle doit être décrite dans une procédure. Les documents de production et de contrôle sont préparés, datés et signés par une personne et vérifiés, datés et signés par une deuxième personne.

Les registres de production doivent contenir : le nom et la concentration du produit, le nom et la quantité de chaque ingrédient actif, la liste des noms ou codes spécifiques des composants, la quantité de chaque composant en utilisant la même unité de poids, les indications et la justification des variations si besoin, la déclaration pour tout excédent calculé du composant, la déclaration du rendement théorique, la description des articles de conditionnement, une copie de l'étiquette et de tout autre étiquetage signé et daté par la personne responsable de l'approbation de l'étiquette. Le registre de production renseigne également les instructions de fabrication et de contrôle, les procédures d'échantillonnage et d'essai, les spécifications et les précautions à prendre.

Chez ABC Texture, comme les exigences le demandent, les dossiers de lot et de conditionnement sont systématiquement relus par l'Assurance Qualité. Ils comprennent les informations citées dans l'exigence ci-dessus.

5) Dossiers de production et de contrôle de lot

Les registres de production et de contrôle des lots doivent inclure des informations complètes relatives à la production et aux contrôles de ces lots. Ces dossiers sont préparés en amont de la production puis doivent être remplis au fur et à mesure et signés, datés et relus.

Des documents existent pour indiquer toutes les étapes importantes de la fabrication, ils doivent inclure : les dates, l'identité des équipements utilisés, l'identification de chaque lot de

composants utilisés, les quantités utilisées, le résultat des contrôles en cours de fabrication en laboratoire, l'inspection de la zone d'emballage et d'étiquetage avant et après le conditionnement, un relevé du rendement réel et un pourcentage du rendement théorique aux différentes phases de la transformation, les dossiers complets de contrôle de l'étiquetage, la description des articles de conditionnement utilisés, les échantillonnages effectués et enfin d'identification des personnes exécutant et supervisant directement chaque étape de production.

Chez ABC Texture, les dossiers de lot et les dossiers de conditionnement sont préparés avant la production du lot en question. Ils comportent toutes les étapes de la fabrication. Des documents sont disponibles pour expliquer comment remplir un dossier de lot et un dossier de conditionnement, les informations essentielles sont indiquées ci-dessus.

6) Examen des dossiers de production

Les dossiers de production et de contrôle sont examinés et approuvés par le contrôle qualité afin de déterminer la conformité à toutes les procédures établies et approuvées avant qu'un lot ne soit libéré ou distribué. Ces dossiers doivent ensuite être relus par l'Assurance Qualité. Toute anomalie ou non-conformité inexpliquée est justifiée par une enquête. Elle doit s'étendre à d'autres lots du même produit et même à d'autres produits si besoin. Cette enquête devra être consignée par écrit et inclure les conclusions et le suivi.

Chez ABC Texture, une partie des dossiers de production et de contrôle sont remplis par le contrôle qualité et relus par l'Assurance Qualité.

Il existe des procédures à suivre en cas de non-conformité, de déviations...

7) Dossiers de laboratoires

Les dossiers de laboratoire doivent comprendre les données complètes de tous les tests nécessaires pour assurer la conformité aux spécifications et aux normes établies.

C'est-à-dire : une description de l'échantillon reçu pour l'analyse avec : identification de la source, quantité, numéro de lot ou autre code distinctif, date de prélèvement et de réception de l'échantillon.

Il doit également y avoir une explication de chaque méthode utilisée pour l'analyse, et l'emplacement des documents justifiant l'adéquation de la méthode avec les normes appropriées de précision et de fiabilité de celle-ci. Toutes les méthodes d'essai doivent être vérifiées dans des conditions réelles d'utilisation.

Il doit y avoir des registres complets avec toutes les données obtenues lors de chaque test, tous les calculs, les unités de mesure, les facteurs de conversion et d'équivalence, le registre doit être correctement identifié pour indiquer le produit testé.

Il doit également avoir un dossier avec les résultats des essais et comparer ceux-ci avec les normes établies.

Ces dossiers doivent être datés et signés par la personne ayant effectué le test ainsi que par une deuxième personne attestant que ces dossiers sont exacts et conformes aux normes établies.

Des registres doivent être tenus pour toute modification d'une méthode établie employée pour des essais, grâce à cela on peut comprendre la raison de la modification et les données permettant de prouver que les résultats obtenus sont tout de même fiables.

Le laboratoire doit aussi disposer des dossiers sur les essais et les normes de références de laboratoire ainsi que des réactifs et des solutions normalisées, et des dossiers sur l'étalonnage périodique des instruments et appareils du laboratoire.

Enfin des dossiers complets doivent être conservés sur tous les tests de stabilité.

Chez ABC Texture, toutes les informations sur les tests faits sur site sont conservées dans le bureau du responsable contrôle qualité. Tous les tests sont décrits dans les instructions présentes dans le sommaire qualité de l'entreprise. Il y a également des registres avec toutes les données obtenues au cours de chaque test, les formules du service de R&D sont suivies (relevé des calculs effectués, des facteurs de conversions...), ces informations obtenues sont comparées aux normes établies.

ABC Texture devra cependant changer certaines méthodes de tests pour être conforme aux exigences de la FDA car les monographies sont différentes et les tests à effectuer en Europe ne sont pas forcément reconnus dans la monographie américaine.

Les informations sur les tests externalisés seront également conservées.

8) *Dossiers de distribution*

Les dossiers de distribution doivent indiquer le nom, le dosage du produit, la forme posologique, le nom, l'adresse du destinataire, la date, la quantité expédiée, et le numéro de lot du produit.

Chez ABC Texture, les informations citées ci-dessus sont le minimum à mettre dans le dossier de distribution.

9) *Dossiers de plaintes*

Des procédures sont là pour décrire le traitement de toutes plaintes à l'encontre d'un produit. Le service contrôle qualité et d'assurance qualité détermine la gravité de l'événement entraînant la plainte.

Les dossiers de réclamation sont conservés chez le fabricant au moins un an après la date de péremption du dernier lot ou un an après la réception de la plainte (période la plus longue), si le produit ne possède pas de date de péremption, ces dossiers doivent être conservés 3 ans après la distribution du produit.

Le dossier doit contenir : le nom du produit, le numéro de lot, le nom du plaignant, la nature de la plainte et la réponse au plaignant. La réponse doit faire suite à une enquête et un suivi est réalisé, ces informations sont à renseigner dans un dossier qui doit être conservé dans l'établissement.

Si aucune enquête n'est menée, il faut alors une justification et le nom du responsable de cette décision.

Chez ABC Texture, les procédures et instructions relatives aux plaintes ont été mises à jour avec les informations nécessaires pour satisfaire les exigences de la FDA. Pour le moment, chez ABC Texture, les réclamations sont conservées pour une durée indéterminée. Un document d'enregistrement est à remplir avec les informations sur le plaignant, le numéro de lot, la nature de la plainte, ainsi qu'une réponse à la plainte. Si besoin, il y a une partie indiquant les actions correctives et préventives à mettre en place pour que la plainte ne soit pas récurrente.

K) Retour et rappel de lot des produits

Le dernier chapitre est séparé en 2 sous-chapitres. Dans les BPF cosmétiques le chapitre 14 correspond aux réclamations et rappels.

1) Produits pharmaceutiques retournés

Les produits retournés doivent être identifiés comme tels et conservés. Si les conditions dans lesquelles les produits retournés ont atteint leur innocuité, leur qualité, leur pureté, ils seront alors détruits sauf si des analyses prouvent le contraire.

Les dossiers de lot des produits retournés sont conservés et doivent contenir : le nom et l'activité, le numéro de lot, la raison du retour, la quantité retournée, la date de disposition et la disposition finale du produit.

Si la raison du retour implique des lots associés, une enquête est menée conformément aux exigences.

Les procédures pour la détention, l'analyse et le retraitement des produits pharmaceutiques retournés doivent être écrits et suivis.

Chez ABC Texture, des tests de traçabilité sont effectués périodiquement pour « s'entraîner ». En cas de contamination réelle, le test de traçabilité sera plus rapide à mettre en place pour identifier l'origine de la contamination du produit, permettant de retrouver toutes les informations sur un produit.

2) Récupération de produits pharmaceutiques

Les produits pharmaceutiques soumis à des conditions de stockage inadéquates, y compris température extrême, humidité, fumée, vapeur, pression, rayonnement, causée ou non par des catastrophes naturelles, des incendies, ne doivent pas être récupérés et remis sur le marché. Des opérations de récupération peuvent être menées s'il existe des preuves issues de tests ou d'analyse en laboratoire démontrant que les produits répondent à toutes les normes, les spécifications. Les examens organoleptiques seront acceptables seulement comme preuve supplémentaire concernant la pureté, l'innocuité et la qualité du produit.

Des registres indiquant le nom, le numéro de lot et la destination des produits pharmaceutiques visés par la présente section doivent être tenus.

Cette exigence est spécifique aux médicaments, il n'y a donc pas d'impact chez ABC Texture.

A la suite de cette partie, nous remarquons que des procédures et des actions sont déjà mises en place chez ABC Texture, le système qualité est au point, le dossier de lot et de dossier de conditionnement sont satisfaisants ainsi que les équipements en production et au conditionnement. Cependant, il y aura tout de même des choses à mettre en place, notamment un système de ventilation adéquat en production ou alors des analyses de risques pour prouver que le risque de contamination entre les OTC et les produits cosmétiques est nul, ou encore mettre à jour des procédures, des instructions... (Voir annexe 1 : une partie de notre plan d'action détaillé y est insérée).

Ces choses à mettre en place sont nécessaires pour qu'ABC Texture soit en conformité avec les exigences FDA.

PARTIE 3 : MISE EN CONFORMITE D'ABC TEXTURE AVEC LES EXIGENCES DE LA FDA

I) Contexte

ABC Texture est une entreprise de cotraitance de produits cosmétiques, spécialisée dans le maquillage (yeux, teint, lèvres...), les produits solaires (gels, huiles, crèmes, sticks, compactes...) et également les produits de soins (anti-âge, démaquillants, lotions, toners...). ABC Texture est un laboratoire Breton, créé depuis 2004 à Saint-Malo puis « délocalisé » à Dinard en Ille-et-Vilaine. ABC Texture possède un grand laboratoire de Recherche et Développement (R&D), ainsi qu'une propre unité de production et deux lignes de conditionnements.

On est en droit de se poser la question : « Pourquoi ABC Texture cherche à s'enregistrer auprès de FDA ? ». En effet, ABC Texture commercialise des produits cosmétiques, et cela ne rentre pas dans les responsabilités de la FDA.

En effet, pouvoir commercialiser les produits de nos clients sur le marché américain sera un avantage non négligeable surtout pour une entreprise de la taille d'ABC Texture.

Il faut également savoir que de plus en plus de nos clients souhaitent vendre leurs produits sur le marché Nord-Américain, ce qui nous pousse dans cette démarche. Depuis longtemps ABC Texture réfléchit à cette opportunité.

II) Plan d'action

1) Construction du plan d'action

Nous avons décidé de prendre les exigences de la FDA directement sur le site et de les classer dans un tableau en les traduisant pour nous les approprier. Si l'on reprend le CFR 21 part 211 : on voit qu'il est organisé en sous parties(55), comme l'ISO 22716.

Si l'on prend, au hasard la « Subpart B(55) – Organization and Personnel

§ 211.22 - Responsibilities of quality control unit.

§ 211.25 - Personnel qualifications.

§ 211.28 - Personnel responsibilities.

§ 211.34 – Consultants. »

Nous allons suivre cette mise en forme pour le plan d'action. Le plan d'action sera réalisé grâce au logiciel Excel pour plus de praticité et de facilité.

Chaque onglet dans Excel concernera une sous-partie, de la B à la K, la A étant juste des définitions, nous ne l'avons pas pris en compte dans le plan d'action.

Si l'on clique sur la sous-partie B, on arrive sur ce genre de page : figure 13.

Subpart B - Organization and Personnel
<p>Sec. 211.22 Responsibilities of quality control unit.</p> <p>(a) There shall be a quality control unit that shall have the responsibility and authority to approve or reject all components, drug product containers, closures, in-process materials, packaging material, labeling, and drug products, and the authority to review production records to assure that no errors have occurred or, if errors have occurred, that they have been fully investigated. The quality control unit shall be responsible for approving or rejecting drug products manufactured, processed, packed, or held under contract by another company.</p> <p>(b) Adequate laboratory facilities for the testing and approval (or rejection) of components, drug product containers, closures, packaging materials, in-process materials, and drug products shall be available to the quality control unit.</p> <p>(c) The quality control unit shall have the responsibility for approving or rejecting all procedures or specifications impacting on the identity, strength, quality, and purity of the drug product.</p> <p>(d) The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit shall be in writing; such written procedures shall be followed.</p>
<p>Sec. 211.25 Personnel qualifications.</p> <p>(a) Each person engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall have education, training, and experience, or any combination thereof, to enable that person to perform the assigned functions. Training shall be in the particular operations that the employee performs and in current good manufacturing practice (including the current good manufacturing practice regulations in this chapter and written procedures required by these regulations) as they relate to the employee's functions. Training in current good manufacturing practice shall be conducted by qualified individuals on a continuing basis and with sufficient frequency to assure that employees remain familiar with CGMP requirements applicable to them.</p>

Figure 13 : Exemple de la présentation d'une sous-partie

C'est-à-dire que dans l'onglet B, nous aurons un tableau séparé en section (en 4 par exemple pour la B) et ces sections seront elles-mêmes découpées en sous-sections.

211.22 Responsabilités de l'unité de contrôle qualité.
Exigences
Présence d'une unité de contrôle qualité
Présence d'installations, de laboratoires adéquates pour l'analyse et l'approbation
L'unité de contrôle de la qualité doit avoir la responsabilité d'approuver ou de rejeter toutes les procédures ou spécifications ayant un impact sur l'identité, la force, la qualité et la pureté du produit médicamenteux.
Les responsabilités et procédures applicables à l'unité de contrôle de la qualité doivent être écrites; ces procédures écrites doivent être suivies.
211.25 Qualification du personnel.
Exigences
Toute personne engagée dans la fabrication, la transformation, l'emballage ou la détention d'un produit pharmaceutique doit avoir une formation et une expérience

Figure 14 : Présentation du tableau

Maintenant que les lignes sont normées, nous allons voir comment ont été pensées les colonnes.

Il y aura 6 colonnes, la première indiquera le service concerné, la deuxième reprendra l'exigence de la FDA, la troisième l'action à mettre en place pour répondre à l'exigence, la quatrième servira à nommer les services qui seront en collaboration pour réaliser l'action, la cinquième définira le degré d'urgence de la réalisation de l'action (de 1 peu urgent à 3 très urgent).

2) Remplissage du plan d'action

Pour commencer, il a fallu remplir ce tableau. Le plan d'action a été complété régulièrement par différentes personnes en fonction des exigences, thèmes abordés. Il y a donc eu plusieurs réunions avec les responsables de chaque service concerné.

A savoir, la responsable Assurance qualité pour toute la partie documents et mise à jour documentaire, le responsable production pour la partie exigence en zone de production et conditionnement et enfin la responsable contrôle qualité pour toutes les normes liées aux contrôles des matières premières et du produit fini (OTC).

Une fois ces réunions terminées, nous obtenions un plan d'action global où chaque exigence de la FDA était relue et catégorisée.

Les exigences de la FDA présentaient effectivement des similarités avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, sur les 280 exigences de la FDA, ABC Texture devait en mettre en place une trentaine.

3) Plan d'action final

Le tableau a été transmis à toute l'entreprise pour répartir les tâches à accomplir.

Tableau II : Exemple de ce que la partie Assurance Qualité devait mettre en place

Service concerné	Exigence FDA	Action à mettre en place	Action réalisée/à réaliser par	Degré d'urgence (1 à 3)
Général	1-Avoir accès à l'eau chaude dans les bâtiments	Changer le ballon d'eau chaude actuel	Production & Assurance Qualité	1
Assurance Qualité	2-Avoir une procédure détaillant les étapes et la manipulation des MP entre la pesée et la fabrication du produit	Rédiger une procédure/instruction sur la fabrication des produits (pesée + fabrication)	Assurance Qualité & Production	1
	3-Les dossiers des composants, contenants et fermetures d'un produit doivent être conservés au minimum 1 an après la date d'expiration du produit	Mettre en place un suivi des dossiers du matériel utilisé en production, au conditionnement et des contenants utilisés lors de l'envoi de vrac	Production & Assurance Qualité	1

Certaines exigences étaient beaucoup plus faciles à clore que d'autres. Nous avons donc priorisé les grosses actions à entreprendre.

Trois actions majeures m'ont été confiées : trouver un fournisseur d'eau USP, trouver des laboratoires réalisant leurs tests selon les normes FDA, réaliser la procédure et l'instruction concernant la déclaration d'effets indésirables à la FDA et également apporter mon aide sur une exigence très importante aux yeux de la FDA : le processus de validation de nettoyage.

III) L'eau conforme aux critères d'acceptation de l'USP

1) L'eau chez ABC Texture

Deux circuits d'eau sont disponibles au sein des bâtiments d'ABC Texture : l'eau de ville est distribuée dans l'ensemble des robinets du site et une eau provenant d'un puits naturel traitée puis utilisée pour la production et le laboratoire.

Cette eau subira de nombreuses étapes de traitement afin de devenir de l'eau chaude adoucie désinfectée utilisée en production.

Pour garantir la sécurité des produits, beaucoup de contrôles seront réalisés sur l'eau, pour en citer quelques-uns :

- Des contrôles organoleptiques sont réalisés quotidiennement, l'eau doit être limpide et inodore.
- Ensuite un contrôle de pH sera effectué tous les jours travaillés, il doit être compris entre 6.5 et 9.0.
- Un contrôle de la conductivité mis en place une fois par semaine. Le résultat est conforme s'il est compris entre 180-1000 μ S/cm à 20°C. Cette fourchette est très large, c'est pourquoi il existe quand même quelques nuances.

180-400 μ S/cm : qualité excellente, 400-750 μ S/cm : bonne qualité, 750-1000 μ S/cm : qualité médiocre mais eau utilisable, >1000 μ S/cm : minéralisation excessive.

- Des contrôles microbiologiques et des dosages de métaux lourds sont également fréquemment effectués, ils sont réalisés par des laboratoires extérieurs.

2) Les spécifications de l'eau par la FDA

Comme en France ou ailleurs, il existe plusieurs types d'eau décrits dans la Pharmacopée américaine (*Non-potable, Potable (drinkable) water, USP purified water, USP water for injection (WFI)...*). (67)

Tout va dépendre à quelle fin cette eau sera utilisée et le processus pour l'obtenir sera différent.

Pour la fabrication des OTC, l'eau qui rentrera dans leur fabrication sera celle appelée : « Purified Water »(68).

L'eau purifiée USP est un des composants ou des "matériaux ingrédient" destinés à être utilisés dans la production de produits médicamenteux, tels que les OTC.

Cette eau doit respecter certaines spécifications décrites dans la monographie de l'eau purifiée (69).

L'USP considère la conductivité, le carbone organique total et le dénombrement de germes comme étant nécessaires et suffisants pour établir la conformité de l'eau purifiée si les analyses effectuées sur ces paramètres ne relèvent aucun dépassement des seuils.

L'USP exige une valeur du carbone organique totaux < 0,5 mg/L (70).

Concernant la conductivité, la valeur dans une eau à 20°C doit être < 1,1 µS/cm et dans une eau à 25°C < 1,3 µS/cm.

Quant aux germes, ils doivent être au maximum à un taux de 100 UFC/mL.

3) Comparaison ABC Texture et FDA

Dans un premier temps, la qualité de l'eau standard utilisée chez ABC Texture a été analysée et confrontée aux exigences de la FDA.

Tableau III : Tableau récapitulatif des différences de l'eau USP et celle d'ABC Texture

Dénomination	USP	ABC Texture
Carbone organique totaux	< 0,50 mg/L	/
Conductivité	A 20°C < 1,1 µS/cm A 25°C < 1,3 µS/cm	180-400 µS/cm : qualité excellente 400-750 µS/cm : bonne qualité
Microorganismes (levures, bactéries...)	100 UFC/mL	1000 UFC/mL

Comme nous pouvons le constater, l'eau d'ABC Texture n'est pas compatible avec les exigences de la FDA. Il va donc falloir trouver une solution nécessaire pour pouvoir se mettre en conformité.

4) Proposition de différentes solutions

Suite à la découverte de ce problème, plusieurs solutions ont été proposées afin de choisir la plus optimale pour l'entreprise. Deux solutions sont ressorties :

- Acheter une machine transformant notre eau de forage en eau purifiée conforme aux spécifications de la Pharmacopée Américaine ;
- Acheter de l'eau USP chez un fournisseur d'eau.

Compte tenu du coût et du fait que les OTC ne représentent qu'une minorité de produits fabriqués chez ABC Texture, la deuxième solution a été facilement sélectionnée : acheter de l'eau USP chez un fournisseur.

5) Choix du fournisseur

Après quelques recherches sur internet, nous nous sommes retrouvés avec plusieurs fournisseurs capables de nous livrer de l'eau conforme aux spécifications USP.

ABC Texture étant une entreprise soucieuse de son impact environnemental, nous avons éliminé tous les fournisseurs hors Union Européenne. Sur une dizaine de fournisseurs, cela a réduit la liste à 2 candidats :

- Adesco : situé en Espagne
- VWR : situé à Paris

Une analyse différentielle des deux fournisseurs a été réalisée en sélectionnant différents critères. Le critère le plus important étant, tout d'abord, une eau conforme aux spécifications FDA, ici les deux fournisseurs en proposaient, ensuite nous avons privilégié le fournisseur le plus proche. En effet, ABC Texture étant une entreprise engagée, il était important pour nous de ne pas faire venir l'eau de trop loin, étant plus proche, l'eau est également plus vite disponible. De plus, VWR étant une entreprise française, même si l'anglais n'est pas un problème, il est tout de même plus facile d'échanger en français. Enfin, leur offre est plus adaptée à notre demande que ce soit au niveau du conditionnement ou bien au niveau de leurs spécifications.

Pour donner suite à cette analyse, on comprend pourquoi notre choix s'est porté sur VWR.

Tableau IV : Tableau pour-contre Adesco-VWR

	Adesco	VWR
Site internet	https://www.adescosa.com/fr/	https://fr.vwr.com/store/?gclid=EAlaIqobChMli7Gigq-W7wIVTfIRCh3atgHKEAAYASAAEgJnHvD_BwE
Prix pour 50L TTC	113,25 €	188,60€ (<i>propose le conditionnement le plus adapté et une proposition commerciale liée à la quantité annuelle estimée</i>)
Eau	Correspondrait, mais pas de certification USP, de plus la marge avec les spécifications USP est très juste.	Eau conforme USP avec une marge vis-à-vis des attentes FDA plus large.
Certificat d'analyse	Présent sur le site	Envoyé par mail, en même temps que la commande.
Localisation	Barcelone, Espagne	Aulnay-sous-Bois, France
Adresse mail		
Contact	En anglais	En français
Réactivité par mail	2-3 jours	Le jour même ou le lendemain.
Délai de livraison	3-4j ouvrables	Disponible en 72h
Frais de livraisons	65,00 €	Tarifcation adapté selon nos demandes
Historique	Aucune commande	Déjà utilisée pour pilote
MOQ	Le minimum est de 1000L. Conteneur en carton: 1 unité.	Le plus petit conditionnement est le 5L. Pas de quantité minimale de commande. Par contre en fonction de votre besoin annuel nous pouvons vous établir soit des offres ponctuelles soit un prix marché tenant compte de la quantité globale et non pas au coup par coup.
Paieement	Expédition 72h à partir de la réception du paiement (pas d'autre infos)	30j net

Comme le montre le tableau, ci-dessous, il y a plus d'avantages à utiliser l'eau de chez VWR que celle de chez Adesco.

Notre choix s'est donc porté sur VWR.

IV) Déclaration d'effet indésirable

1) La déclaration d'effet indésirable aux Etats-Unis

Les professionnels de santé, les consommateurs et les patients peuvent signaler volontairement à la FDA les événements indésirables observés ou suspectés à l'utilisation de produits médicaux via Medwatch Reporting Program.

Le Medwatch Reporting Program est le système d'information sur la sécurité et les effets indésirables de la FDA. Ce programme concerne les effets indésirables (y compris ceux dus à un mésusage du produit) survenus à la suite de l'utilisation de produits sous la responsabilité de la FDA tels que les OTC. Les effets indésirables graves doivent être déclarés soit par téléphone, soit par courrier, soit via le Medwatch Reporting Program.

L'emballage du produit doit mentionner soit un numéro de téléphone relié à un interlocuteur physique 24/24h (une boîte vocale n'est pas autorisée), soit une adresse aux Etats-Unis complète qui peut être différente de celle exigée par le « Fair Packaging and Labeling Act ». Une mention explicative pour le consommateur doit également apparaître, de façon bien visible: « reports of serious side effects associated with the use of the product can be sent to [street address or P.O. Box, city, state, zip code] ».

2) Actions mises en place

En France, dès qu'un effet indésirable médicamenteux est révélé, il doit être signalé au service de pharmacovigilance.

Chez ABC Texture, nous utilisons une procédure et un document d'enregistrement qui explique le processus si cela arrive sur un de nos produits. Nous avons mis ces documents à jour avec les informations qu'il faut transmettre à la FDA, si un effet indésirable est déclaré sur un produit OTC.

En plus de la mise à jour des documents, nous avons créé une instruction pour remplir le formulaire à fournir aux autorités Américaines si un de nos produits OTC est à l'origine d'un effet indésirable grave (71).

Le formulaire à remplir se trouve sur le site MedWatch : MedWatch est le programme de la Food and Drug Administration (FDA) pour signaler les réactions graves vis-à-vis des produits médicamenteux.

Ci-dessous le début du formulaire à remplir.

MedWatch Voluntary Report

[f SHARE](#) [TWEET](#) [in LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)

PATIENT

PROBLEM

PRODUCT

DEVICE

CONCOMITANT

REPORTER

REVIEW & SUBMIT

About Patient

* Required Information
For all other data fields please provide information, if available. ONLY fields with * are mandatory.

Patient Identifier:

Please do NOT enter the Patient's Name or Social Security Number

Age or Date of Birth:

Age (specify unit of time for age)

Unit

OR

Date of Birth (mm/dd/yyyy)

--

Figure 15 : Page 1 du formulaire à remplir

Dans notre instruction, nous reprenons chaque case et chaque onglet en détails, nous expliquons comment les remplir en nous aidant d'un document explicatif mis à disposition par la FDA (72).

V) Laboratoires d'analyses

Grâce aux normes ISO et aux textes ICH (International Council For Harmonisation), les normes de l'industrie tendent à s'harmoniser de plus en plus, cependant ce n'est toujours pas totalement le cas.

1) Contexte

Nos tests chez ABC Texture sont externalisés et réalisés sur place, les tests de stabilité sont réalisés au laboratoire de contrôle qualité tandis que les tests solaires et le contrôle microbiologique sont externalisés.

Pour commencer, nous avons demandé à nos laboratoires européens s'ils effectuaient leurs tests suivant les normes FDA. A part quelques mesures de la longueur d'onde maximale selon la FDA, aucun de nos laboratoires n'a su répondre à nos attentes.

2) Les études selon les normes Américaines

Après des recherches approfondies, la lecture de plusieurs guides sur le sujet, ainsi que des mails envoyés à Registrar Corp et à la FEBEA (Fédération des Entreprises de la Beauté) sans réponses claires, la FDA a été contactée par email. C'est ainsi que des liens vers des documents plus précis ont été fournis.

Il est apparu qu'il y a 3 tests essentiels et obligatoires avant de pouvoir mettre sur le marché un produit solaire :

- SPF (Sun Product Factor) *in vivo* sur 10 volontaires ;
- Challenge test (même pour un produit anhydre) ;
- Test de stabilité.

Les test SPF : Ils doivent être réalisés selon la procédure décrite dans le registre fédéral volume 76, numéro 117 (page 35661)(73). Comme en Europe le sujet sera irradié par un « solar simulator » très précis, on mesurera ensuite l'érythème qui apparaît. Ce test est obligatoirement fait sur 10 sujets, le produit à tester et celui de référence seront appliqués au doigt sur le dos du sujet, il faut laisser 15 minutes entre l'application des produits et l'exposition aux UVs (ultra-violet).

Le test va être effectué en comparant le nouveau produit à un produit de référence. Ce produit de référence est le même en France : il doit contenir 7% de padimate O et 3% d'oxybenzone. (74)

Le challenge test : Il doit être réalisé conformément à ce qui est décrit dans l'USP <51>. (75)

Les produits à tester sont séparés en 4 catégories :

Tableau V : Catégories de produit

Category	Product Description
1	Injections, other parenterals including emulsions, otic products, sterile nasal products, and ophthalmic products made with aqueous bases or vehicles.
2	Topically used products made with aqueous bases or vehicles, nonsterile nasal products, and emulsions, including those applied to mucous membranes.
3	Oral products other than antacids, made with aqueous bases or vehicles.
4	Antacids made with an aqueous base.

Notre OTC sera dans la catégorie 2 car c'est un produit solaire, donc un produit topique, non stérile.

Quatre micro-organismes seront inoculés dans le produit à savoir : *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

L'inoculum sera préparé différemment selon le microorganisme à étudier. Les résultats attendus pour le produit de classe 2 seront les suivantes :

Tableau VI : Spécifications pour un produit de deuxième catégorie

<i>For Category 2 Products</i>	
Bacteria:	Not less than 2.0 log reduction from the initial count at 14 days, and no increase from the 14 days' count at 28 days.
Yeast and Molds:	No increase from the initial calculated count at 14 and 28 days.

Tests de stabilité :

Les tests de stabilité servent à déterminer la date de péremption d'un produit ainsi que leur condition de stockage. Les tests de stabilité ne se déroulent pas totalement dans les mêmes conditions que ceux dans la Pharmacopée Européenne. (76)

Les tests les plus couramment réalisés sont les tests accélérés afin d'accélérer le processus de vieillissement. Les conditions de stockage à stabilité accélérée sont les plus couramment utilisées pour les produits pharmaceutiques vendus aux États-Unis, le produit doit subir ces conditions : 40 +/- 2°C avec 75 +/- 5% HR (humidité résiduelle).

Pour faciliter la mise sur le marché de produits OTC, la FDA autorise que les résultats obtenus au bout de 6 mois (durant lesquels le produit est prélevé à 0, 3 et 6 mois pour vérifier les critères microbiologiques par exemple) soient extrapolés à des études RT, c'est-à-dire à température ambiante qui durent quant à eux jusqu'à 2 ans. La FDA autorise cette extrapolation seulement si les tests à température ambiante sont en cours simultanément et sur le même lot.

De plus, durant les tests de dégradation accélérée, s'il y a des changements significatifs à n'importe quel moment pendant la période de stockage des essais supplémentaires dans les conditions intermédiaires vont être effectués pour évaluer les critères qui ont présenté le changement (Figure 16).

Intermediate** | $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | 6 months

Figure 16 : Conditions intermédiaires

Les études de stabilité accélérée ne peuvent être utilisées seules pour confirmer la date de péremption des médicaments en vente libre. (77)

3) Les différents laboratoires candidats

Nous avons, comme dit précédemment, interrogé nos laboratoires partenaires afin de savoir si certains d'entre eux pouvaient nous accompagner dans la réalisation de ces tests. Il se trouve qu'Abich Italie nous a parlé d'une de leur filiale située à Montréal qui réalisait ces tests en accord avec les exigences de la FDA.

Nous nous sommes donc naturellement tournés vers Abich Canada, faute d'avoir d'autre choix. Des devis ont été demandés pour les différents tests afin de pouvoir obtenir une simulation du coût approximatif du développement d'un produit OTC, de type produit solaire.

Tableau VII : prix des test Abich pour un OTC solaire

Test	Description	Références	Durée	Prix en \$	Prix en €
SPF <i>in vivo</i>	Sur 10 sujets 50mL de produit.	GMP (SPF 30-49)	35 jours	4 420\$	3 001€
Stabilité à 30°C	Mesures à T0, 3mois, 6mois, 9mois, 12mois, 18mois, 24 mois, 36mois 50mL de produit par chaque étape.	ICH	36 mois (<i>mais on peut commercialiser un produit sur le marché US avant la fin des tests de stab</i>)	9 300\$	6 315€
Stabilité à 40°C	Mesures à T0, 3mois, et 6mois 50mL de produit par étape.	ICH	6 mois (<i>mais on peut commercialiser un produit sur le marché US avant la fin des tests de stab</i>)		
Recherche de pathogènes spécifiques	A 30°C, mesure a T0, T12, T24 et T36 mois. Sur 150g ou mL de produit.	USP 61 et USP 62	36 mois (pendant les études de stab)	500 + 130 +130 = 760\$	637€
Challenge test	Contrôle à 7, 14 et 28j. 250mg ou mL de produit.	USP 51	50 jours	380 + 260 = 640\$	536€
Total				15 120\$	10 489€

Le prix est assez élevé. Pour pouvoir bénéficier de prix plus attractifs, il a été décidé de faire jouer la concurrence en prospectant chez d'autres laboratoires proposant les mêmes services. Cinq laboratoires Nord-Américains ont été mis en concurrence, les devis sont collectés et triés en fonction des prestations attendues. Nous vérifions également qu'ils sont certifiés FDA et qu'ils respectent bien leurs exigences. PDA labs était le laboratoire le plus satisfaisant à la connaissance des premières informations obtenues.

VI) La validation de nettoyage

La dernière mission menée en collaboration avec la stagiaire qualité est la validation du nettoyage.

Les rapports d'inspection de FDA ne sont pas confidentiels, ils sont tous accessibles sur leur site internet.(78)

La stagiaire a réalisé un tableau récapitulatif de ces inspections et nous avons constaté que le nettoyage était l'un des points incontournables et non négligeable pour la FDA. Toutes les inspections révèlent une non-conformité au niveau du nettoyage.

Pour nous aider à réaliser une validation de nettoyage satisfaisant pour la FDA, nous nous sommes aidés d'un document de la FEBEA et l'IFIS (Institut de Formation des Industries de Santé) cosmétique réalisé avec beaucoup d'entreprises de renommée mondiale dans le domaine de la cosmétique, un groupe de travail se faisant appeler « Club Cosmétique 2020 » (Annexe 2). Ce document est une sorte de guide et il nous a beaucoup aidés à organiser cette validation de nettoyage.

Nous avons décidé de le faire sous forme d'étapes :

1) Choix des équipements et des produits à valider

Chez ABC Texture, toutes les cuves subissent le même procédé de nettoyage. Nous avons donc choisi arbitrairement la TUR02 (cuve avec planétaire incorporé) car c'est celle qui est la plus souvent utilisée. De plus, afin de prouver l'efficacité du nettoyage, nous décidons de la réaliser après que cette TUR a été utilisée pour produire un fond de teint. Ce produit que nous avons défini comme « pire cas ».

2) Méthode de prélèvement

Deux types de méthode sont préconisés par la FDA : le prélèvement de surface (méthode directe) et le prélèvement des eaux de rinçage (méthode indirecte).

Nous avons choisi de réaliser ces 2 types de prélèvement.

3) Type de contaminants

La contamination particulaire concerne à la fois les particules inertes (fibres de vêtements, particules de matières premières, de matériels...) et les particules biologiques (cheveux, peau, débris végétaux et animaux...).

La contamination chimique concerne l'introduction d'espèces chimiques comme des principes actifs, agents de nettoyage et excipients dans un produit fabriqué.

La contamination microbiologique provient des organismes vivants tels que les levures, les moisissures, les bactéries et les virus qui, dans des conditions qui leur sont favorables (température, humidité, pH, apport nutritif, etc.), se développent et se multiplient rapidement pour coloniser des surfaces.

Un autre type de contamination peut également survenir : la contamination croisée. Celle-ci est définie selon les BPF comme étant une « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit. ». Celle-ci se produit aussi lorsque le nettoyage d'une production est insuffisant.

4) Analyses physico-chimiques et critères d'acceptation

Il n'y pas d'exigences réglementaires à ce sujet en raison de la diversité des produits fabriqués. Il appartient à chaque entreprise de fixer les critères d'acceptation appropriés à son activité, en prenant soin d'intégrer les conditions les plus défavorables et en justifiant ces choix. Ces limites doivent être logiques, pratiques, réalisables et vérifiables.

- **Critères d'acceptation des contaminants particuliers**

Contrôles visuels et olfactifs : contrôles organoleptiques déjà mis en place chez ABC Texture.

- **Critères d'acceptation des contaminants chimiques**

2 méthodes possibles :

- Spécifiques (HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance pour filtres organiques et conservateurs, dosage de l'élément Titane après minéralisation pour le Dioxyde de Titane et l'Oxyde de Zinc).
- Non spécifiques mais sensibles (conductivité, TOC : total de carbone organique)

ABC Texture possède un conductimètre sur le site ainsi que des personnes formées pour l'utiliser, c'est pourquoi nous avons priorisé la méthode de mesure de la conductivité sur l'eau de rinçage. De plus cette méthode est rapide et moins coûteuse qu'une HPLC.

- **Critères d'acceptation des contaminants microbiologique**

Pour les eaux de rinçage, le critère d'acceptation fixé pour la contamination microbiologique est le même que celui défini pour l'eau de procédé utilisée pour la formulation des produits (c'est-à-dire eau purifiée répondant à la pharmacopée américaine).

Le critère d'acceptation est souvent fixé à $1\text{UFC}/\text{cm}^2$ = même norme que celles déjà fixées par ABC Texture. Cette analyse microbiologique est réalisée par un sous-traitant.

Il faudra réaliser 3 essais pour prouver la validation de notre nettoyage. Pour chaque essai nous remplirons un document d'enregistrement rédigé et spécifique pour l'occasion.

La première validation de nettoyage a été réalisée le 08 juillet sur la TUR02, les résultats microbiologiques ont été reçus le 19 juillet et ils étaient conformes, tout comme les contrôles physico-chimiques et organoleptiques.

La deuxième validation de nettoyage a été lancée le 06 août, elle était également conforme, cependant nous sommes en attente des résultats du prélèvement microbiologique.

Une dernière validation devait être lancée après mon départ pour clore le sujet.

VII) Conclusion

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, le marché cosmétique est un marché extrêmement important en constante évolution. Dans chaque région du monde, il a ses propres spécificités, sa propre réglementation.

Aux Etats-Unis, ils ont une catégorie de produit appelé OTC, il s'agit des crèmes solaires, des shampooings antichute par exemple. Ces types de produit sont considérés en Europe comme des cosmétiques. Cela fait une grande différence entre l'Europe et les Etats-Unis. La réglementation de ces produits n'est donc pas la même. En Europe, les BPF cosmétiques sont appliquées alors qu'aux Etats-Unis les produits OTC seront fabriqués selon les normes dédiées aux médicaments, c'est-à-dire : les exigences de la FDA. La réglementation des produits cosmétiques est de plus en plus proche de celle des médicaments, il est donc fort probable, dans les années à venir que les différences s'amointrissent entre l'Europe et les États-Unis.

Pour une entreprise comme ABC Texture, c'est un challenge très ambitieux de vouloir se conformer aux exigences Américaines. Le chantier est coûteux et conséquent, cependant l'avantage face aux concurrents n'est pas négligeable. En effet, certains des clients d'ABC Texture réfléchissent déjà à la formulation d'un cosmétique à exporter aux Etats-Unis.

L'autre particularité des Etats-Unis est l'enregistrement d'un produit OTC sur le marché, qui est très différent avec celui d'un produit cosmétique sur le marché Européen. De plus, la réglementation Européenne est très protectrice vis-à-vis de ses consommateurs contrairement à la réglementation Américaine où ce sont les entreprises qui sont les plus protégées.

Ce travail a été centré sur les différences et les similarités des cosmétiques Européens et des produits OTC Américains, mais nous n'avons pas évoqué le cas de l'Asie qui est lui aussi un marché avec une réglementation et un accès propre. En Asie, actuellement, la réglementation chinoise évolue, en 2021, elle a publié une mise à jour de sa réglementation et en 2022 elle n'oblige plus les tests sur les animaux pour les produits cosmétiques vendus en Chine. Bien que dans chaque région du monde les réglementations soient différentes, nous pouvons remarquer que celles-ci s'harmonisent en évoluant.

VIII) Bibliographie

1. Morning routine idéale pour un homme [Internet]. Le Sybarite. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lesybarite.fr/blogs/comment-prendre-soin-de-son-visage/morning-routine-ideale-pour-un-homme>
2. Histoire des cosmétiques | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/histoire-des-cosmetiques/>
3. Les produits OTC aux Etats-Unis [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.coptis.com/fr/blog/otc-products-in-the-united-states>
4. FR F com. L'Europe reste le premier marché mondial de la cosmétique [Internet]. FashionNetwork.com. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://fr.fashionnetwork.com/news/L-europe-reste-le-premier-marche-mondial-de-la-cosmetique,995453.html>
5. Réglementation européenne pour les cosmétiques • Biorius [Internet]. Disponible sur: <https://biorius.com/fr/conformite-des-cosmetiques/emea/conformite-des-cosmetiques-sur-le-marche-europeen/>
6. Le secteur en chiffres | FEBEA [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.febear.fr/fr/le-secteur-cosmetique/le-secteur-chiffres>
7. Marché cosmétique [Internet]. Rapport Annuel 2020 – L'Oréal Finance. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2020/marche-cosmetique-2-1-0/>
8. Marché cosmétique [Internet]. Rapport Annuel 2020 – L'Oréal Finance. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.loreal-finance.com/fr/rapport-annuel-2020/marche-cosmetique-2-1-0/>
9. Masque obligatoire : les ventes de rouge à lèvres en chute libre [Internet]. LCI. [cité 1 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/population/masque-obligatoire-les-ventes-de-rouge-a-levres-en-chute-libre-2164178.html>
10. Maquillage : avec la fin du port du masque, le rouge à lèvres fait son grand retour [Internet]. Franceinfo. 2022 [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/masques-sanitaires/maquillage-avec-la-fin-du-port-du-masque-le-rouge-a-levres-fait-son-grand-retour_5065837.html
11. FR F com. Les cosmétiques, deuxième secteur d'exportation de l'économie française [Internet]. FashionNetwork.com. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.fashionnetwork.com/news/Les-cosmetiques-deuxieme-secteur-d-exportation-de-l-economie-francaise,476671.html>
12. « Le marché de la cosmétique est dans une phase de transition » [Internet]. Les Echos. 2020 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/immobilier-btp/le-marche-de-la-cosmetique-est-dans-une-phase-de-transition-1170623>
13. FORTE PROGRESSION POUR LES COSMÉTIQUES FRANÇAIS A L'EXPORT : LE SECTEUR S'IMPOSE COMME LE DEUXIÈME CONTRIBUTEUR DU COMMERCE EXTÉRIEUR | FEBEA [Internet]. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.febear.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/actualites/forte-progression-cosmetiques-francais-a-lexport-le-secteur>
14. « La situation sanitaire est un déterminant majeur de nos exportations », selon Patrick O'Quin, président de la Fédération des entreprises de la beauté. 5 févr 2021 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/la-situation-sanitaire-est-un-determinant-majeur-de-nos-exportations-selon-patrick-o-quin-president-de-la-federation-des-entreprises-de-la-beaute.N1057864>

15. La filière cosmétiques incitée à se relancer à l'export par Business France [Internet]. LEFIGARO. 2020 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/la-filiere-cosmetiques-incitee-a-se-relancer-a-l-export-par-business-france-20201012>
16. Cosmétiques : les exportations ne devraient pas revenir à leur niveau avant 2023 [Internet]. Les Echos. 2020 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/conso-distribution/cosmetiques-les-exportations-ne-devraient-pas-revenir-a-leur-niveau-avant-2023-1251801>
17. Export : Vers une année 2022 record pour les cosmétiques français ? [Internet]. Premium Beauty News. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.premiumbeautynews.com/fr/export-vers-une-annee-2022-record,20661>
18. <https://www.maybelline.fr/green-edition> [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.maybelline.fr/green-edition>
19. Bio | Mixa [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mixa.fr/Bio>
20. La Provençale, le nouveau visage du bio [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.loreal.com/fr/france/news/marques/la-provencale-le-nouveau-visage-du-bio/>
21. American Beauty : l'essor des cosmétiques « clean » aux Etats-Unis [Internet]. Business France. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.businessfrance.fr/s-informer/cosmetiques-clean-etats-unis>
22. foundation - Walmart.com [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.walmart.com/search?q=foundation&typeahead=foundation>
23. Conformité des cosmétiques aux USA • Biorius [Internet]. Biorius. [cité 27 févr 2022]. Disponible sur: <https://biorius.com/fr/conformite-des-cosmetiques/amerique-du-nord/conformite-des-cosmetiques-etats-unis/>
24. FR F com. Etats-Unis : le secteur de la beauté soutenu par le maquillage [Internet]. FashionNetwork.com. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.fashionnetwork.com/news/Etats-unis-le-secteur-de-la-beaute-soutenu-par-le-maquillage,794010.html>
25. États-Unis : Le marché de la beauté à 128,7 milliards de dollars en 2030 [Internet]. Premium Beauty News. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.premiumbeautynews.com/fr/etats-unis-le-marche-de-la-beaute,17547>
26. La Clean Beauty, c'est quoi? [Internet]. Notretemps.com. 2019 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.notretemps.com/sante-bien-etre/beaute/la-clean-beauty-cest-quoi-21944>
27. Chiffres Beauté 2021-2022, Tendances Marché - France & Monde [Internet]. Alioze. 2020 [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.alioze.com/chiffres-beaute>
28. Le marché et les perspectives des cosmétiques asiatiques [Internet]. Les Echos Etudes. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos-etudes.fr/boutique/le-marche-et-les-perspectives-des-cosmetiques-asiatiques-711?category=17>
29. Le marché de la beauté en Asie [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.kantar.com/fr/inspirations/consommateurs-acheteurs-et-distributeur/2019-le-marche-de-la-beaute-en-asie>
30. LA MARQUE | DERMACARE [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://dermacare-fr.com/dermacare/>
31. L'Asie, bien plus qu'un (énorme) marché [Internet]. Premium Beauty News. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.premiumbeautynews.com/fr/l-asie-bien-plus-qu-un-énorme,2496>
32. L'Oréal Chine en plein essor malgré l'impact du COVID-19 [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: http://french.china.org.cn/business/txt/2021-03/30/content_77361503.htm
33. Covid-19 : les tendances beauté en Asie - Covid [Internet]. [cité 14 mars 2022].

- Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/covid-69/covid-19-les-tendances-beaute-en-asie-5613>
34. Dix tendances repérées à China Beauty Expo 2020 [Internet]. Premium Beauty News. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.premiumbeautynews.com/fr/dix-tendances-reperees-a-china,17015>
 35. Focus sur les tendances beauté en Asie - Marché [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/marche-70/focus-sur-les-tendances-beaute-en-asie-4968>
 36. Conformité des produits cosmétiques - Union Européenne et Royaume-Uni [Internet]. Biorius. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://biorius.com/fr/conformite-des-cosmetiques/emea/conformite-des-cosmetiques-sur-le-marche-europeen/conformite-des-cosmetiques-dans-lue/>
 37. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32009R1223>.
 38. Tho-Radia : l'histoire d'une gamme au-delà de la cosmétique - L'Observatoire des Cosmétiques - L'effet miroir [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://cosmeticobs.com/fr/articles/leffet-miroir-42/tho-radialhistoire-dune-gamme-au-dela-de-la-cosmetique-2352>
 39. La saga du Talc [Internet]. La Cosmétothèque. 2019 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://cosmetotheque.com/2019/11/07/la-saga-du-talc/>
 40. A l'origine de la réglementation cosmétique, l'Affaire du talc Morhange | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/a-l-origine-de-la-reglementation-cosmetique-l-affaire-du-talc-morhange-76/>
 41. 1991-2003 : l'affaire du sang contaminé | INA [Internet]. ina.fr. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ina.fr/ina-eclaire-actu/1991-2003-l-affaire-du-sang-contamine>
 42. MEDIATOR et BENFLUOREX Génériques : retrait du marché. [Internet]. VIDAL. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/17766-mediator-et-benfluorex-generiques-retrait-du-marche.html>
 43. Dossier thématique - Implants mammaires PIP pré-remplis de gel - ANSM [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/implants-mammaires-pip-pre-remplis-de-gel-de-silicone>
 44. Prothèses mammaires PIP : chronologie d'un scandale. Le Monde.fr [Internet]. 18 janv 2012 [cité 21 sept 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2012/01/18/les-grandes-dates-du-scandale-des-implants-pip_1625045_3224.html
 45. BPF Cosmétiques (ISO 22716) : une norme et une exigence réglementaire [Internet]. CVO-EUROPE. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cvo-europe.com/formation-cvo-europe/bpf-cosmetiques-iso-22716-une-norme-et-une-exigence-reglementaire-2>
 46. Mettre en place les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) Cosmétiques [Internet]. Cosmaée. 2019 [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cosmaee.fr/bonnes-pratiques-de-fabrication-bpf-cosmetiques/>
 47. OLRC Home [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9/subchapter2&edition=prelim>
 48. Glossary.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/training/otc/topic3/images/Glossary.pdf>
 49. FR F com. Etats-Unis : les plaintes pour effets indésirables de cosmétiques se multiplient [Internet]. FashionNetwork.com. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://fr.fashionnetwork.com/news/Etats-unis-les-plaintes-pour-effets-indesirables-de-cosmetiques-se-multiplient,843553.html>
 50. The Hidden Dangers of Makeup and Shampoo [Internet]. Time. [cité 10 mars 2022].

Disponible sur: <https://time.com/4832688/makeup-shampoo-toxic/>

51. Commissioner O of the. FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>
52. AFP avec. Sanofi procède au rappel d'un médicament aux États-Unis et au Canada [Internet]. Ouest-France.fr. 2019 [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/economie/entreprises/sanofi/sanofi-procede-au-rappel-d-un-medicament-aux-etats-unis-et-au-canada-6571807>
53. Research C for DE and. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. FDA [Internet]. 21 sept 2020 [cité 1 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>
54. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210&showFR=1>
55. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
56. U.S. Pharmacopeia [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.usp.org/>
57. Sucrose | USP [Internet]. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.usp.org/harmonization-standards/pdg/excipients/sucrose>
58. Commissioner O of the. FDA History [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history>
59. Commissioner O of the. FDA Logo Policy. FDA [Internet]. 12 nov 2019 [cité 1 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/website-policies/fda-logo-policy>
60. Registrar [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.registrarcorp.com/fr/>
61. Le numéro DUNS de votre établissement | Registrar [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.registrarcorp.com/fr/ufi/>
62. Health C for D and R. U.S. Agents. FDA [Internet]. 24 avr 2019 [cité 7 juill 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/medical-devices/device-registration-and-listing/us-agents>
63. Enregistrement des produits cosmétiques en Europe • Biorius [Internet]. Biorius. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://biorius.com/fr/conformite-des-cosmetiques/emea/conformite-des-cosmetiques-sur-le-marche-europeen/conformite-des-cosmetiques-dans-lue/enregistrement-des-produits-cosmetiques/>
64. Rapport de Sécurité des Produits Cosmétiques | Le blog EcoMundo [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ecomundo.eu, blog, evaluation-securite-reglement-produits-cosmetiques>
65. Règles de mise sur le marché des produits cosmétiques [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/regles-mise-sur-marche-des-produits-cosmetiques>
66. ERTC - Portail de Notification des Produits Cosmétiques (CPNP) [Internet]. ertc. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.certification-cosmetique.com/cpnp>
67. Affairs O of R. Water for Pharmaceutical Use. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 5 août 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/water-pharmaceutical-use>
68. General Chapters: <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES

- [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur:
http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_c1231.html
69. USP Monographs: Purified Water [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_m88890.html#usp29nf24s0_m88890
70. General Chapters: <643> TOTAL ORGANIC CARBON [Internet]. [cité 7 août 2021].
 Disponible sur:
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c643.html#usp29nf24s0_c643
71. Commissioner O of the. How Consumers Can Report an Adverse Event or Serious Problem to FDA. FDA [Internet]. 9 sept 2020 [cité 7 août 2021]; Disponible sur:
<https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/how-consumers-can-report-adverse-event-or-serious-problem-fda>
72. FORM FDA 3500A SUPPLEMENT.pdf [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/media/82655/download>
73. 2011-14766.pdf [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2011-06-17/pdf/2011-14766.pdf>
74. Research C for DE and. Labeling and Effectiveness Testing: Sunscreen Drug Products for Over-The-Counter Human Use — Small Entity Compliance Guide [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/labeling-and-effectiveness-testing-sunscreen-drug-products-over-counter-human-use-small-entity>
75. General Chapters: <51> ANTIMICROBIAL EFFECTIVENESS TESTING [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
http://www.uspbpep.com/usp29/v29240/usp29nf24s0_c51.html
76. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 7 août 2021]. p. 1041-53. Disponible sur:
https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
77. Affairs O of R. Expiration Dating and Stability Testing for Human Drug Products. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 7 août 2021]; Disponible sur:
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-technical-guides/expiration-dating-and-stability-testing-human-drug-products>
78. Inspection Observations | FDA [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur:
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>

IX) Annexes

A) Annexe 1

Chapitre	Points clés de l'exigence	Actions mises en place par ABC Texture (si applicable)	Documents justifiant l'action (si applicable)	Terminée	Non terminée	Ce qu'il reste à faire (si applicable)	Service concerné (si applicable)
211.22 Responsabilités de l'unité de contrôle de la qualité.							
211.22 (a)	Présence d'un service de contrôle qualité au sein du service de l'entreprise	Mise en place de deux unités distinctes et en collaboration : Service Contrôle Qualité Service Assurance Qualité	Organigramme IN.CQ.101	x			
211.22 (a)	Les responsabilités de chaque membre du service sont décrites	Fiches de poste décrivant cette responsabilité pour le responsable CQ et AQ, assistante AQ, technicien CQ	Organigramme IN.CQ.101 Responsable AQ IN.CQ.321 Responsable CQ IN.CQ.333 Assistant AQ IN.CQ.312 Technicien CQ IN.CQ.311	x			
211.22 (b)	Le CQ est responsable et possède l'autorisation d'approuver ou de refuser (si non conforme) : - Toutes les MP, AC, produits finis, vracs - Les dossiers de production (dossier de lots, dossier de conditionnements, bulletins d'analyse) de chaque produit afin d'examiner toutes potentielles erreurs commises - Procédures et spécifications ayant un impact sur le produit	Description de ces missions dans la fiche de poste de l'équipe CQ/AQ	cf fiches de poste	x			
		Si personne absente : Tableau de délégations de missions à disposition	Tableau des délégations IN.CQ.329	x			
		Bulletins d'analyses MP, vracs, PF	DE.CQ.602/ DE.CQ.709/ DE.CQ.824 à DE.CQ.832/ DE.CQ.717	x			
		Procédures contrôle des MP, AC, produits vracs	Gestion, contrôle et libération des marchandises réceptionnées IN.CQ.605/ IN.CQ.615/ PR.CQ.706	x			
211.22 (c)		Procédures de recontrôles des MP	IN.CQ.604	x			
		Procédures de libérations des lots	PR.CQ.803	x			
211.22 (b)	Installations et matériels disponibles pour analyser les produits	Analyses internes physico-chimiques et organoleptiques réalisées par l'entreprise (pHmètre, viscosimètre, densimètre, tests de stabilité, IR)	Existence de procédures pour l'utilisation du matériel (IN.CQ.905 à IN.CQ.927) + manuel d'utilisation		x	Comparer les 2 pharmacopées Européenne/ Américaine	Réglementaire/Qualité
		Analyses externes : microbio, SPF, études des stabilités à 40°C			x	Devis ABICH en cours	
211.22 (d)	Les procédures et responsabilités doivent être écrites et suivies régulièrement.	Les procédures, les documents d'enregistrements, les instructions, les documents externes sont classés selon les chapitres BPF dans un sommaire qualité. Les MAJ nécessaires sont revues par le service AQ en collaboration avec les services concernés	Sommaire qualité	x			
211.25 Qualifications du personnel							
211.25 (a) et (b)	Le personnel est qualifié	Une évaluation des compétences du personnel est réalisée à chaque arrivée	Evaluation intérimaires DE.CQ.310 Evaluation nouvel arrivant DE.CQ.315	x			
		Suivi des formations et renouvellement/MAJ des formations par la responsable assurance qualité	Suivi des formations et habilitations DE.CQ.314				
		Certification BPF + COFRAC pour la partie externe	Certificat en français et anglais de la norme ISO 22716 (datant du 14 octobre 2016)	x			
211.25 (b)	Le personnel est formé aux BPF	Tout le personnel de l'entreprise est formé aux BPF par la responsable AQ Fréquence : 1/an	Evaluation formation qualité et BPF DE.CQ.305	x			
211.25 (d)	Le nombre de salariés est cohérent avec l'activité de l'entreprise	Conformément à l'exigence ISO 22716, les niveaux d'effectifs des différents services sont adéquats	Organigramme IN.CQ.101	x			
211.28 Responsabilités du personnel							
211.28 (a) et (b)	Pour le personnel en contact avec les produits : obligation de respecter les bonnes pratiques d'hygiène et de désinfection afin de protéger les produits de toutes contaminations	Port des EPI pour les services concernés	Hygiène et sécurité en zones propres IN.CQ.330 Hygiène et sécurité travailleurs au laboratoire IN.CQ.331	x			
		Formation au port des EPI via BPF	Collecte et gestion des vêtements de travail et des torchons IN.CQ.335				
		Affichages à l'entrée des SAS					
211.28 (c)	Seul le personnel autorisé peut accéder aux zones à accès limités.	Présence d'un portail à l'entrée du site	Enregistrement des visiteurs dans la salle de production DE.CQ.714	x			
		Système biométrique pour ouvrir le portail et la porte d'entrée	Hygiène et sécurité en zones propres IN.CQ.330				
		Zone prod, laboratoire, stockage : panneau rouge indiquant l'accès interdit aux personnes non autorisées					
		Affichage à l'entrée des zones propres					
211.28 (d)	Le personnel présentant un problème de santé ne doit pas être en contact avec un produit et doit prévenir son supérieur	Enregistrement des visiteurs					
		Formation BPF					
		Personnel SST avec le logo visible sur leurs blouses Registre des personnes SST : 3 SST pour 25 personnes Fiche Covid 19 : attestation à signer Attestation visite médicale à l'appui pour chaque employé	Fiche déclarative DE.CQ.101 Suivi des incidents du travail DE.CQ.309	x			
211.28 (d)	Le personnel doit avoir une instruction/procédure pour signaler un état de santé inquiétant (malaise, blessure, ...)	Fiche Covid 19 : attestation à signer			x	31/05/21 : Procédure quand une personne se blesse en cours de signature	AQ
		Procédure quand une personne se blesse	Fiche déclarative DE.CQ.101			Plan d'évacuation incendie en cours de préparation	
		Plan d'évacuation en cas d'incendie					
211.34 Consultants							
211.32	Intervenants extérieurs (labo analyse microbio, sous-traitants condi, fournisseurs...) dans la production des produits doivent avoir une formation et une expérience adéquate.	Le laboratoire étant en charge des analyses est conforme à la FDA Sélection des intervenants extérieurs selon les exigences ISO 22716/ FDA	Documents attestants la conformité des analyses		x	Devis ABICH en cours	AQ

Chapitre	Points clés de l'exigence	Actions mises en place par ABC Texture	Documents justifiant l'action (si applicable)	Terminée	Non terminée	Ce qu'il reste à faire (si applicable)	Service concerné (si applicable)
211.42 Caractéristiques de conception et de construction.							
211.42 (a)	Tous les bâtiments où sont fabriqués et conditionnés les produits OTC sont faciles à nettoyer et à entretenir	<p>Les flux sont décrits</p> <p>Le bâtiment a été refait en 2018 : les sols sont lisses et les murs sont lissables</p> <p>Les zones propres et sales sont délimitées par des portes, SAS, marquages au sol</p> <p>Mise en place d'une instruction et d'un suivi pour le nettoyage des locaux</p> <p>1 production maximum d'OTC par jour pour éviter toutes contaminations</p>	<p>Les flux IN.CQ.400</p> <p>Plan de nettoyage IN.CQ.404 et DE.CQ.402</p>	x			
211.42 (b)	Tous les bâtiments où sont fabriqués et conditionnés les produits ont un espace adéquat pour prévenir de toutes contaminations	<p>Analyse de risque contaminations croisées sur une même palette</p> <p>Salle de pesée/ Salle de prélèvement</p> <p>Zone de stockage définies pour chaque type de produit et chaque statut</p>	<p>Analyse des risques répertoriées dans dossier XXX</p> <p>Stockage IN.CQ.603</p>		x	31/05/2021 : Analyse de risque contamination croisée en cours de modification	AQ/ CQ
211.42 (b)	La circulation des OTC/AC ne doit permettre ni leur contamination, ni la contamination de d'autres produits	<p>Les flux sont décrits</p> <p>Zones propres/ sales délimitées</p>	<p>Le flux IN.CQ.400</p>	x		Revoir l'instruction des flux	AQ
						QUID des AC? Zones de stockage "OTC" ?	
211.42 (c)	Zones séparées et de tailles adéquates lors de la réception, identification, stockage des MP, AC avant leur libération par le CQ afin d'éviter toutes contaminations et confusions	<p>Au sein de la zone 1, regroupement des types de matières premières ensemble, mise en quarantaine.</p> <p>Séparation physique des différents types de MP/ AC + étiquetage lisible et clair</p> <p>Présence d'un marquage au sol pour distinction des zones/ codes couleurs (OTC en violet).</p> <p>Utilisation de la fiche de données pour conditions de stockage des matières</p> <p>Une analyse de risque concernant les MP présentes sur une même palette a été réalisée</p> <p>Une salle de prélèvement est utilisée pour l'analyse des échantillons (fermée)</p> <p>Une salle de pesée est utilisée pour la préparation des MP (fermée)</p>	<p>Étiquetage IN.CQ.608</p> <p>Stockage IN.CQ.603</p> <p>Document analyse de risque contamination croisée</p> <p>Dossier agrément MP DE.CQ.611</p>		x	31/05/2021 : Analyse de risque contamination croisée en cours de modification	AQ/ CQ
211.42 (c)	Tout produit devant être rejeté doit être conservé dans une zone spécifique	<p>Zone 1 → Zone de stockage non conforme : Les produits non conformes sont identifiés par un scotch "non conforme"</p> <p>Une procédure concernant la stratégie d'élimination des composants rejetés, des contenants de produits, ou d'AC est disponible</p>	<p>Stockage IN.CQ.603</p> <p>Gestion des déchets IN.CQ.1100</p>	x			
211.42 (c)	Zones séparées et définies lors du stockage des matériaux en cours de fabrication	<p>Les MP ouvertes sont recouvertes d'une sache plastique et sont en zone 1</p> <p>Une production par jour est réalisée donc pas de stockage des produits en cours de fabrication</p>	<p>Stockage : procédures et plan IN.CQ.603</p> <p>Gestion des statuts et étiquetage IN.CQ.608</p>		x		
211.42 (c)	Zones séparées et définies lors de la fabrication et transformation des produits	<p>Une ou deux productions maximum par jour</p> <p>Chaque fabrication en cours est signalée par une fiche présente près de la machine en marche</p> <p>Séparation physique pour 2 machines : chacune dans un box avec mur + porte - Espace entre chaque machine suffisant pour éviter toute confusion et contamination</p> <p>Procédure détaillant les étapes et la manipulation des MP entre la pesée et la fabrication du produit</p>	<p>Opérateur polyvalent IN.CQ.348</p> <p>Libération, expédition et stockage des vracs IN.CQ.722</p> <p>Stockage IN.CQ.603</p> <p>Pesées et fonctionnement du MES IN.CQ.731</p> <p>Gestion des MP entre l'étape de pesée et de fabrication PR.CQ.708</p>		x		
211.42 (c)	Zones séparées et définies lors du conditionnement et étiquetage	<p>L'espace entre les machines est suffisant, deux types de conditionnement très distincts (un coulé à chaud et mise en forme des sticks)</p> <p>Pour les OTC, seulement une seule ligne sera en fonctionnement</p>	<p>Flux IN.CQ.400</p>		x		
211.42 (c)	Mise en quarantaine avant la libération des produits	<p>Les produits sont mis en quarantaine avant la libération par CQ et possèdent un scotch "contrôle qualité"</p>	<p>Stockage IN.CQ.603</p> <p>Gestion des statuts et étiquetage IN.CQ.608</p>		x		
211.42 (c)	Zones identifiées du stockage des OTC après leur libération	<p>La zone stock 2 est dédiée aux PF et PSF. Chaque type de produit a une zone spécifique</p> <p>Les OTC ont une étiquette violette.</p> <p>Une fois contrôlés, ils ont un scotch "conforme" mis par le CQ.</p>	<p>Stockage IN.CQ.603</p> <p>Gestion des statuts et étiquetage IN.CQ.608</p>		x		
211.42 (c)	Zones identifiées de recontrôle des PF par le CQ	<p>Afin d'éviter toute contamination ou confusion au cours des opérations de contrôle qualité et celles de la R&D, identification des zones séparées, définies entre le service R&D et CQ.</p> <p>Une salle de prélèvement est à disposition</p>	<p>Flux IN.CQ.400</p>		x		
211.42 (c)	Traitements aseptiques des sols, murs et plafonds	<p>Existence de procédures et instructions pour la production, le conditionnement</p> <p>Fréquence de nettoyage prod : à chaque fin de fabrication</p> <p>Fréquence de nettoyage condi : à chaque fin de condi</p>	<p>Plan de Nettoyage - Désinfection : IN.CQ.404 (pour la salle de pesée, production et conditionnement)</p> <p>Nettoyage et désinfection des équipements de - production : PR.CQ.503 (procédure) et IN.CQ.521 (instruction) - conditionnement : PR.CQ.504 (procédure) et IN.CQ.524 (instruction)</p> <p>Validation nettoyage et désinfection des équipements de production : IN.CQ.522 (instruction), PR.CQ.500 (procédure) DE.CQ.526</p> <p>Enregistrement du nettoyage des équipements : DE.CQ.525</p>		x		
211.42 (c)	Contrôle de la température et de l'humidité	<p>Enregistrement de l'humidité et de la température dans les zones suivantes : production, stockage</p> <p>Cartographie des T°C et humidité de l'entrepôt. Le relevé de température et d'humidité justifie la présence de seulement 2 capteurs.</p>	<p>Enregistrement magasin IN.CQ.407,</p> <p>Enregistrement température et humidité IN.CQ.401</p>		x	Mettre les boîtiers oranges (service AQ) dans le compartiment TUR01 et TUR05 + DE.CQ.404	
211.42 (c)	Filtrer l'alimentation en air en utilisant des filtres à particules à haute efficacité	<p>Utilisation de filtres à haute efficacité dans la zone de production en plus d'un flux d'air laminaire</p>			x	Installer des filtres à haute efficacité en zone de production + date installations + fournisseur + fournir attestation	Production
211.42 (c)	Existence d'un système de surveillance des conditions environnementales	<p>Les produits de nettoyage des équipements utilisés sont répertoriés.</p>	<p>T:\@Qualité\RSE\SECURITE - SANTE\FDS et FT produits internes\produits de nettoyage</p>		x	31/05/2021 : pas encore fait	
211.42 (c)	Les équipements et matériaux de production sont nettoyés et désinfectés	<p>Une fois lavés et désinfectés, les équipements sont rangés dans des zones spécifiques et/ou protégés par des bâches plastiques → existence de procédures et instructions pour la production, le conditionnement</p> <p>Fréquence de nettoyage prod : à chaque fin de fabrication</p> <p>Fréquence de nettoyage condi : à chaque fin de condi</p>	<p>Plan de Nettoyage - Désinfection : IN.CQ.404 (pour la salle de pesée, production et conditionnement)</p> <p>Nettoyage et désinfection des équipements de - production : PR.CQ.503 (procédure) et IN.CQ.521 (instruction) - conditionnement : PR.CQ.504 (procédure) et IN.CQ.524 (instruction)</p> <p>Validation nettoyage et désinfection des équipements de production : IN.CQ.522 (instruction), PR.CQ.500 (procédure) DE.CQ.526</p> <p>Enregistrement du nettoyage des équipements : DE.CQ.525/ DE.CQ.725</p>		x	Revoir la validation de nettoyage	

B) Annexe 2



GUIDE DE VALIDATION DE NETTOYAGE

PRODUITS COSMETIQUES POUR UN USAGE OTC / DIN

TABLE DES MATIÈRES

I. PREAMBULE.....	3
II. INTRODUCTION	3
III. OBJECTIFS	3
IV. CHAMP D'APPLICATION.....	4
V. REGLEMENTATION	4
VI. PROCESSUS	5
1. Choix stratégie : Matrixing et Worst Case.....	6
2. Analyse de risques des produits avec regroupement possible.....	6
3. Analyse des équipements avec regroupement possible.....	6
4. Développement des méthodes de nettoyage et/ou de désinfection	7
5. Critères d'acceptation	7
6. Choix des méthodes d'analyse	10
7. Prélèvements.....	10
8. Rédaction du protocole de validation	11
9. Nombre d'essais de validation	11
10. Rédaction du rapport et conclusion	11
11. Notion de temps de latence : DHT et CHT.....	11
12. Maintien de l'état validé.....	12

Version 1

Juin 2017



À la demande de fabricants de produits cosmétiques exportant leurs produits aux USA, il a été constitué un groupe de travail « Club Cosmétique 2020 » rassemblant des responsables de la qualité de ces entreprises afin d'élaborer des recommandations sur les Bonnes Pratiques de Fabrication des produits cosmétiques au sens du Règlement (CE) N° 1223/2009 qui ont un statut 'OTC' dans d'autres zones géographiques.

Le présent document reprend les conclusions et recommandations du groupe sur la validation du nettoyage pour la fabrication de ces produits.

II. INTRODUCTION

Les notions de nettoyage et de désinfection sont amplement décrites dans les différents référentiels opposables.

Le nettoyage, la désinfection et leur validation est une obligation BPF pharmaceutiques (OTC/produits réglementés).

Des mesures techniques, une organisation appropriée, ainsi que l'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination validées doivent pouvoir limiter la contamination croisée.

Les contaminants peuvent être classés en 3 catégories :

- particulaires
- chimiques
- microbiologiques

III. OBJECTIFS

La validation de nettoyage a plusieurs objectifs :

- démontrer que les méthodes de nettoyage et de désinfection utilisées permettent d'éliminer efficacement les contaminants issus :
 - de produits composés :
 - d'excipients
 - d'actifs de type pharmaceutique
 - de conservateurs
 - des agents de nettoyage et de désinfection
- déterminer la quantité acceptable de produit résiduel pouvant être transportée dans le lot suivant
- assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée non acceptable **entre les ingrédients majeurs d'un lot sur l'autre**
- définir les Dirt Holding Time (DHT) et Cleaning Holding Time (CHT) pour chaque méthode de nettoyage

Les recommandations décrites ci-dessous concernent le cas d'équipements communs à la production (fabrication, stockage, conditionnement, contrôle) **des produits OTC, DIN et des produits cosmétiques**.

V. REGLEMENTATION

Les référentiels

- Pour les OTC à destination du marché USA :
 - cGMP 21cfr 210&211
 - FDA Guidance- Validation of cleaning process
 - FDA questions & Answers:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124777.htm#10>
- Pour les OTC à destination du marché Australien :
 - Guide PIC/S 006-3, 2007 «VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION » - section 7 « cleaning validation »
 - PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) - 15 January 2009, PE 009-8
- Pour les DIN à destination du marché Canadien:
 - Guide GUK028 de Santé Canada
 - Lignes directrices des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) - édition 2009, version 2 (GUI-0001)
- Pour la validation des méthodes analytiques : ICH Q2.

VI. PROCESSUS

1	• Choix stratégie : Matrixing et Worst Case
2	• Analyse de risques des produits avec regroupement possible
3	• Analyse des équipements avec regroupement possible
4	• Développement des méthodes de nettoyage et/ou de désinfection
5	• Critères d'acceptation
6	• Choix des méthodes d'analyse
7	• Prélèvements
8	• Rédaction du protocole de validation
9	• Nombre d'essais de validation
10	• Rédaction du rapport et conclusion
11	• Notion de temps de latence
12	• Maintien de l'état validé

1. Choix stratégie : Matrixing et Worst Case

Plusieurs choix de stratégie sont possibles :

- validation de nettoyage de tous les produits,
- matrixing de :
 - l'ensemble des produits, classification et détermination de worst case,
 - l'ensemble des équipements, classification et détermination de worst case.

Etant donné le nombre de produits et d'équipements mis en œuvre, le choix s'est porté sur les approches matrixing et worst case. Pour cela il est nécessaire de regrouper les produits et les équipements par catégorie dans une matrice et d'identifier le worst case de chaque catégorie.

2. Analyse de risques des produits avec regroupement possible

Les produits sont listés en fonction de la typologie de la formule (ex: lotions, shampoings, émulsions, blush, mascara,...).

Pour chaque typologie, une classification des produits est réalisée, et établie selon les critères suivants (exemples non limitatifs):

- composition du produit (% gélifiant, % silicone, affinité avec l'eau (émulsion eau/huile ; émulsion huile/eau, lotion, savon...)),
- expérience de nettoyage du produit (expérience et connaissance, avis développement et production),
- points particuliers: teneur en pigments, teneur en colorants, teneur en minéraux, teneur en silicone (ou tout composant réputé très difficile à éliminer).

Le résultat de ce classement des produits permet d'identifier le produit **le plus critique de chaque famille**.

3. Analyse des équipements avec regroupement possible

Il est possible de regrouper des équipements similaires, homothétiques, et de ne faire la validation que sur l'équipement le plus critique.

Une liste d'équipements est établie en fonction de leurs caractéristiques (cuve de fabrication, cuve de stockage, remplisseuse, machine à laver, ...)

Pour chaque famille, une évaluation des équipements est réalisée, selon les critères suivants (exemples non limitatifs):

- design de l'équipement (présence bras mort, coudes,...),
- surface en contact avec le produit,
- matériau et surface en contact avec le produit.

Le résultat de cette évaluation est un classement des équipements qui permet d'identifier **la configuration la plus critique de chaque type d'équipement**.

N.B. Exemple : la validation de tuyaux de même type, (diamètre, nature des composants du tuyau) ne se fait que sur le tuyau souple le plus long.

4. Développement des méthodes de nettoyage et/ou de désinfection

Pour chaque couple « famille de produit/équipement », une méthode de nettoyage et/ou de désinfection est développée.

La méthode de nettoyage et/ou de désinfection doit expliciter :

- un **type** et une **quantité** en agent de **nettoyage** ou de **désinfection**
- un **mode opératoire** de nettoyage qui peut être manuel ou automatique.
 - dans le cas de nettoyages automatiques, les méthodes de nettoyage/ désinfection seront décrites de manière explicite dans un mode opératoire intégrant les paramètres critiques du processus (équipement, temps, température, agitation,...) et le détergent ou désinfectant à utiliser (quantité, type). L'équipement automatisé devra être préalablement qualifié.
 - dans le cas de nettoyages manuels, les mode opératoires devront être les plus précis possibles (qualitativement et quantitativement) afin d'assurer la répétabilité des opérations d'un opérateur à l'autre. La traçabilité des opérations réalisées devra être suffisamment claire et intégrer à minima l'ensemble des paramètres critiques du procédé (CPP).

Les paramètres critiques (Critical Process Parameter) d'une **méthode de nettoyage et/ou de désinfection** doivent être définis et maîtrisés pour les systèmes automatiques :

- température** (ex : température de lavage),
- action Mécanique** (ex : pressions des boules de lavage ; débits),
- chimie** : (ex : quantité d'agent de nettoyage ou de désinfection),
- temps** : (ex : durée de recette définie),
- cycle** : alternance nettoyage /rinçage, nombre de cycles (nettoyage/ désinfection/ séchage)

N.B. : Dans le cas où il y a plusieurs méthodes pour une même famille, un worst case doit être déterminé pour chaque méthode utilisée.

5. Critères d'acceptation

a. Critères d'acceptation des contaminants chimiques

La contamination chimique du matériel de production doit être évaluée. Parmi les contaminants chimiques, on peut identifier :

- le produit précédent composé de matières premières ayant un rôle :
 - d'excipient
 - d'actif de type pharmaceutique
 - de conservateur
- les agents de nettoyage et de désinfection utilisés

Les critères d'acceptation de contamination chimique suivent une stratégie :

- basée soit
 - sur un seuil de 10ppm en l'absence de rationnel
 - sur un seuil maximum acceptable calculé avec un rationnel en place
- intégrant les données liées à la toxicité du produit (PDE, MoS (Marge de Sécurité), NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), SED (Exposition systémique prévue pour l'ingrédient), DL50) qui permettent de déterminer un MACO (Maximum Allowable Carry Over)
- intégrant les données liées à la toxicité des détergents et désinfectants en prenant en compte la DL50

- basée sur le critère uniquement visuel (cas de contaminants colorés sans activité toxique)

NB : L'approche 10 ppm est généralement plus restrictive que l'approche rationnelle.

Les critères d'acceptation de contamination chimique par équipement sont déterminés en répartissant la contamination précédemment déterminée selon :

- un ratio de surface de contact produit
- un ratio fixé selon un rationnel approprié

Cette répartition permet de prendre en compte la notion de train d'équipement.

Les formules permettant de déterminer les critères sont définies dans le tableau ci-dessous :

ETAPE	Théorie des 10 ppm	Théorie de la MACO (Toxicité produit et détergent)
Quantité maximale de produit	$CCMax_{10ppm} = 10 \times T_{lot}$	$CCMax_{tox} = \frac{NOAEL \times 10^{6 \times T_{lot}}}{SF \times DP_{max}}$ Avec pour les détergents : $NOAEL = LD_{50} \times M \times 0,0005$
Quantité maximale de contaminant par équipement	$ACO_{10ppm} = CCMax_{10ppm} \times \frac{S_{eq}}{S_{tot}}$ où $ACO_{10ppm} = CCMax_{10ppm} \times R_{conta}$	$ACO_{tox} = CCMax_{tox} \times \frac{S_{eq}}{S_{tot}}$ où $ACO_{tox} = CCMax_{tox} \times R_{contox}$
Quantité maximale de contaminant dans l'écouvillon	$MACO_{510ppm} = ACO_{10ppm} \times \frac{1}{V_{rest}} \times \frac{S_{maxab}}{S_{tot}}$	$MACO_{tox} = ACO_{tox} \times \frac{1}{V_{rest}} \times \frac{S_{maxab}}{S_{tot}}$
Quantité maximale de contaminant dans l'eau de rinçage	$MACO_{r10ppm} = \frac{ACO_{10ppm}}{V_{rinsing}}$	$MACO_{rtox} = \frac{ACO_{10tox}}{V_{rinsing}}$

CCMax (mg)

Vrinsing (l) = Volume additionnel eau de rinçage

Tlot (kg) = Taille de lot minimale

Vrest (ml) = volume de restitution

SF = Facteur de sécurité (valeur usuelle de 10 à 100 pour les produit topique)

DPmax (mg/j) = quantité maximale de produit cosmétique par jour.

N.B. Une étude du Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation) calcule une valeur d'exposition globale pour tous les

produits cosmétiques qu'une personne peut appliquer quotidiennement sur la peau. Cela permet de disposer d'un rationnel concernant la valeur de DPmax choisie.

b. Critères d'acceptation des contaminants particuliers

La contamination particulière du matériel de production doit être évaluée.

Différentes origines de contaminations particulières peuvent être analysées et sont maîtrisées de la manière suivante :

- la maîtrise de l'environnement dans lequel se situent les procédés de production des références QTC est assurée par la mise en place d'un traitement d'air qualifié (exemples: cabine de pesée, centrale de traitement d'air filtré en fabrication, flux laminaire au niveau des lignes de conditionnement et monitoring),
- la contamination apportée par le personnel est maîtrisée par l'application des procédures et instructions d'habillage et de comportement,
- la contamination particulière apportée par le matériel de production peut être maîtrisée par l'emploi d'équipements en matériaux reconnus comme ne présentant aucun risque pour les produits. Les surfaces en contact avec le produit (exemples: inox 316L, PTFE(TEFLON®), VITON®) ne réagissent pas avec celui-ci, ne se dégradent pas à son contact, ne l'absorbent pas, ne libèrent pas d'impuretés pouvant en affecter la qualité,
- la contamination particulière apportée par les matières premières peut être assimilée à une contamination chimique.

Sur la base de cette analyse des sources de contamination particulière et de leurs moyens de prévention mis en œuvre, la recherche visuelle d'absence de contamination particulière est donc suffisante.

c. Critères d'acceptation des contaminants microbiologiques

Les méthodes de désinfection doivent satisfaire à un critère de diminution de la contamination microbienne maximale admissible en vue de la production du plus petit lot:

- pour les eaux de rinçage, le critère d'acceptation fixé pour la contamination microbiologique est le même que celui défini pour l'eau de procédé utilisée pour la formulation des produits. (c'est-à-dire eau purifiée répondant à la pharmacopée américaine)
- pour les prélèvements par écouvillonnage, le critère d'acceptation fixé pour la contamination microbiologique est défini par la formule suivante :

$$MACO_{microbio} = \frac{Tlot \times C_{max} \times S_{prélèvement}}{S_{équipement} \times SF}$$

MACO_{microbio} : critère d'acceptation (en UFC/surface de prélèvement en cm²)

C_{max} : spécification USP pour le type de produit fabriqués (UFC/g)

Tlot (kg) = taille de lot minimale

S (prélèvement) : surface en cm²

SF = facteur de sécurité (valeur usuelle de 1000 pour les produit topique)

N.B. Le critère d'acceptation est souvent fixé à 1UFC/cm², plus restrictif que le calcul réalisé par la formule présentée.

6. Choix des méthodes d'analyse

a. Contaminants chimiques: validation des méthodes et réalisation des analyses

Il existe différents types de méthodes d'analyse des résidus :

- spécifiques (HPLC pour filtres organiques et conservateurs, dosage de l'élément Titane après minéralisation pour l'Oxyde de Titane)
- non spécifiques mais sensibles (conductivité, TOC (total organique carbone) ou TC (total carbone), ...)

Le choix s'est orienté sur la mise en œuvre des méthodes suivantes :

- méthode non spécifique utilisée pour la réalisation de la validation et la vérification en routine (si celle-ci est réalisée)
- méthode spécifique utilisée en cas de non-conformité des résultats pour enquête
- méthode visuelle qualifiée (approche semi quantitative permettant de quantifier la limite de détection visuelle) pour validation et vérification uniquement lorsqu' aucune méthode spécifique ne peut être développée pour quantifier le résidu autorisé par le critère d'acceptation.

Les méthodes d'analyse doivent faire l'objet d'une validation formelle selon ICH Q2(R1)/USP

b. Contaminants microbiologiques: validation des méthodes et réalisation des analyses

L'ensemble des méthodes choisies est généralement décrit dans la Pharmacopée américaine (USP). Dans ce cas, la validation n'est pas nécessaire. Seule l'applicabilité est à montrer. Dans le cas contraire, les méthodes choisies doivent faire l'objet d'une validation formelle selon ICH Q2(R1)/USP.

7. Prélèvements

Deux types de prélèvement sont définis :

- écouvillonnages directs de surface
- eaux de rinçage supplémentaires simulant le produit suivant à fabriquer

Les deux types de prélèvements doivent être mis en œuvre de manière conjointe dans chaque protocole. La définition des points de prélèvement par écouvillonnage est déterminée à partir d'une analyse de risques formalisée prenant en compte par exemple des notions de contact produit et de design de l'équipement.

Une surface de 25 cm² calibrée par un gabarit doit être à minima prise en considération. Les écouvillons destinés aux prélèvements physico-chimiques et microbiologiques ne sont pas identiques.

Dans le cas de prélèvement par écouvillonnage, le rendement de recouvrement chimique et le rendement de recouvrement microbiologique doivent être calculés (quantité récupérée par écouvillon sur la quantité totale présente sur la surface). Ces rendements doivent au moins être supérieurs à 70 %. En cas de recouvrement entre 50 et 70 %, celui-ci peut être accepté moyennant un argumentaire approprié. En dessous de 50% la méthode de prélèvement doit être adaptée.

Dans tous les cas le résultat du rendement doit être pris en compte dans le calcul du critère d'acceptation. Le contrôle de l'eau de rinçage est réalisé sur la dernière eau de rinçage



8. Rédaction du protocole de validation

Un protocole de validation doit être rédigé, il mentionne:

- la stratégie de nettoyage
- la liste des produits à valider
- la liste des équipements sur lesquels la stratégie est déployée
- les méthodes de nettoyage utilisées
- la politique de validation choisie (worst case)
- le résultat de la détermination des worst case
- les critères d'acceptation à atteindre
- les méthodes de contrôle à déployer pour vérifier que les critères sont atteints
- le plan de prélèvement
- le nombre d'essais (3) à réaliser
- la gestion des non-conformités
- la gestion des changements

9. Nombre d'essais de validation

De manière courante, la validation se réalise sur le worst case scenario de chaque méthode finalisée de nettoyage et/ou désinfection par équipement, sur 3 lots consécutifs.

Dans le cas de fabrications « one shot » ou d'un nombre faible de lots (nombre inférieur à 3), si ce produit one shot devient le worst case de la famille, pour ce produit, la validation est remplacée par un test de vérification préétabli (visuel et eaux de rinçage) et le produit arrivant immédiatement après le one shot est considéré comme le worst case de la famille.

La validation est considérée satisfaisante si le nettoyage de trois lots consécutifs est acceptable.

N.B. : La validation ne doit pas être réalisée lors de l'élaboration de la méthode de nettoyage et/ou désinfection.

10. Rédaction du rapport et conclusion

Un rapport final regroupant les données brutes, les non-conformités rencontrées et une synthèse avec formalisation de la décision est rédigé et approuvé.

11. Notion de temps de latence : DHT et CHT

Les durées de validité de nettoyage d'un équipement propre (CHT) doivent être déterminées par un rationnel et formalisées (ou sur la base d'essais avec prélèvements). En cas de dépassement de cette durée de validité, une nouvelle opération de nettoyage est réalisée.

De la même façon, un temps maximal déterminant le temps de stockage du matériel sale en attente de nettoyage (DHT) doit être déterminé par un rationnel et formalisé (sur la base de prélèvements). En cas de dépassement de cette durée de validité, des actions correctives/préventives doivent être mises en place.

12. Maintien de l'état validé

a. Le Monitoring de production en routine

Les méthodes de nettoyage validées sont complétées par une vérification visuelle des équipements après nettoyage selon une méthodologie définie et écrite précisant les points critiques à vérifier.

Pour ce faire, il est possible d'utiliser des techniques de contrôle telles que la mesure du pH ou la mesure de la conductivité.

Les méthodes de nettoyage manuel doivent faire l'objet d'un programme périodique d'évaluation de la dérive.

b. Revalidation

En cas de modification de la méthode de nettoyage et/ou de désinfection des équipements ou de non conformités récurrentes, une revalidation doit être programmée et réalisée.

En cas d'introduction d'un nouveau produit et/ou équipement une réévaluation du produit le plus sensible est réalisée :

- dans le cas où le nouveau produit et/ou équipement n'entraîne pas de modification de worst case, pas de revalidation nécessaire
- dans le cas où l'un des deux devient worst case, une revalidation est réalisée (3 lots consécutifs conformes)

Composition du groupe de travail « Club Cosmétique 2020 »

- BIOLOGIQUE RECHERCHE
- BCM
- CFEB SISLEY
- CHANEL
- CODIF INTERNATIONAL
- FEBEA
- GUERLAIN
- IFIS
- JOHNSON & JOHNSON
- LABORATOIRES CLARINS
- L'OCCITANE
- L'ORÉAL
- LVMH Fragrance Brand
- PARFUMS CHRISTIAN DIOR
- PIERRE FABRE DERMO COSMETIQUE
- SHISEIDO INTERNATIONAL France
- SEPHORA
- YVES ROCHER



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) CHABIN Marie-Gaëlle

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : . 21402153

N° Thèse : . 7

Nom et Prénom : CHABIN Marie-Gaëlle

Sujet : La mise aux normes FDA d'une entreprise pour la mise sur le marché
Américain des produits OTC : exemple d'application : ABC Texture

Tours, le : . 21 février 2023

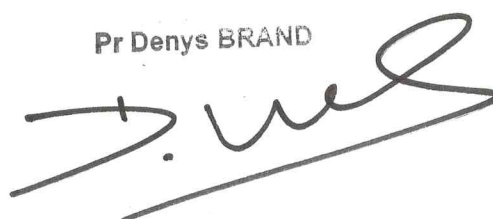
Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



CHABIN Marie- Gaëlle	N° 7
<p style="text-align: center;">TITRE DE LA THÈSE</p> <p style="text-align: center;">La mise aux normes FDA d’une entreprise pour la mise sur le marché Américain des produits OTC : exemple d’application : ABC Texture</p>	
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Nous débutons ce travail en évoquant l’évolution de l’utilisation des produits cosmétiques au niveau mondial ainsi que leur place dans l’économie avec l’impact de la crise Covid-19. Puis, nous nous intéressons à leur exportation et aux nouvelles tendances du marché dans les trois régions majeures du monde : l’Europe, l’Asie et les Etats-Unis.</p> <p>Nous montrons par la suite la définition des produits et leur enregistrement qui sont différents en fonction des continents en considérant particulièrement les produit OTC aux Etats-Unis qui sont des produits à part avec leur propre réglementation. Ces produits comme les produits solaires, les shampoings antipelliculaires ou encore les dentifrices, sont considérés comme des cosmétiques en Europe alors qu'aux Etats-Unis, ils vont être soumis à la même réglementations que les médicaments. Nous présentons, ensuite, les actions mises en place dans une entreprise de cosmétiques française, ABC Texture, pour pouvoir réaliser l'enregistrement d'un produit sur le marché Américain en prenant en compte les exigences spécifiques de la réglementation Américaine des médicaments.</p>	
<p>Cosmétiques, Produits OTC, Etats-Unis, Europe, Asie, Nouvelles tendances, Enregistrement sur le marché, Marché international, Exportation, FDA, BPF, Normes, Exigences, Mise en conformité, Crise du Covid-19, Réglementation.</p>	
<p style="text-align: center;">JURY</p> <p>PRÉSIDENT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Émilie Munnier, Professeur de Galénique, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours <p>MEMBRES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leslie BOUDESOCQUE-DELAYE, Professeur de Pharmacognosie, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours - Émilie ALLARD-VANNIER, Maitre de conférences en Galénique, Pharmacien, Faculté de pharmacie de Tours - Maëlle COSTANTINI, Responsable Assurance Qualité & Affaires Réglementaires chez ABC Texture 	
<p>Thèse soutenue le 10 février 2023 à la Faculté de Pharmacie de Tours</p>	