

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

**Soutenue publiquement le 7 mai 2025**  
**Par Mme RETAILLEAU Agathe**

---

**Maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle des médicaments  
plasmatiques**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame le Professeur SIEPMANN Florence, Professeur des Universités  
- Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur QUEVAL Manon, Responsable adjoint  
Assurance qualité Opérationnelle – LFB Biomédicaments Arras.

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame PLOQUIN Eléonore, Assureur Qualité – LFB  
Biomédicaments Arras.

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**

**03 20 96 40 40**

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

### **Université de Lille**

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

### **UFR3S**

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

### **Faculté de Pharmacie**

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA

Représentant étudiant  
 Chargé de mission 1er cycle  
 Chargée de mission 2eme cycle  
 Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
 Chargé de mission Relations Internationales  
 Chargée de Mission Qualité  
 Chargé de mission dossier HCERES

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

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

### Enseignant contractuel

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

### LRU / MAST

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



## ***UFR3S-Pharmacie***

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

## Remerciement

Je souhaite remercier en premier lieu ma directrice de thèse, Madame Siepmann Florence. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse malgré vos nombreuses responsabilités. Merci pour cette confiance que vous m'avez accordée et votre accompagnement dans la dernière étape de mon parcours universitaire.

Un merci tout particulier à Madame Ploquin Eléonore, Assureur Qualité et ancienne maître d'apprentissage. Un grand merci de m'avoir accompagnée depuis plus d'un an. J'ai réellement apprécié notre collaboration et nos échanges qui m'ont permis de mieux appréhender les problématiques du terrain. Je garderai un très bon souvenir de mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique à tes côtés.

Je tiens également à remercier Madame Queval Manon, Docteur en Pharmacie. Merci de m'honorer de votre présence au sein de ce jury.

Merci à mes collègues, Maria et Julien pour votre bienveillance et votre gentillesse. Merci également à Louis-Gautier pour ta bienveillance et tes conseils.

J'adresse mes sincères remerciements à l'ensemble du personnel du service d'assurance qualité opérationnelle et du personnel de l'atelier Fill and Finish du LFB Biomédicaments d'Arras pour leurs implications dans mon épanouissement en tant qu'assureur qualité. Cette thèse n'aurait pas pu aboutir sans votre coopération. Merci pour votre accueil chaleureux.

A mes parents, Christelle et Pascal, merci à vous pour votre soutien. Vous n'avez jamais douté de mes capacités pour atteindre cet objectif, celui d'être Docteur en Pharmacie. Sans oublier Fabrice, je suis certaine que tu aurais été fière de moi.

A ma famille et belle-famille, un énorme merci pour votre soutien tout au long de mon parcours.

A tous mes amis, de Berck, merci de partager ma vie depuis tout ce temps.

A tous mes amis, de la faculté de pharmacie de Lille, merci pour les tous bons moments partagés ensemble.

Et un merci tout particulier à mon partenaire de vie, Théo, pour son formidable soutien au quotidien et cela depuis le début de mes études. Merci d'avoir pris le temps de relire cette thèse même si tu n'y connaissais rien à l'inspection visuelle.

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>19</b>
<b>PARTIE 1 : Inspection visuelle</b> .....	<b>21</b>
I. Contexte réglementaire.....	21
A. Instances réglementaires .....	21
B. Pharmacopée .....	23
C. Bonnes pratiques de fabrication .....	23
D. Référentiel non opposable .....	24
II. Préparation à usage parentéral .....	25
A. Définition .....	25
B. Caractéristiques des produits injectables .....	26
III. Définition et objectif de l'Inspection visuelle .....	27
A. Définition .....	27
B. Particules .....	29
IV. Equipements et procédés.....	33
A. Types de procédé.....	33
B. Types d'équipements .....	34
C. Formation du personnel.....	38
D. Libération des lots.....	43
<b>PARTIE 2 : Qualification et validation</b> .....	<b>47</b>
I. Définition et objectif.....	47
II. Les étapes de la qualification et validation.....	48
III. Analyse de risque.....	52
A. Définition et objectif .....	52
B. Processus de gestion du risque qualité .....	53
C. Méthodologie .....	57
IV. Etude de sensibilité .....	61
A. Définition et objectif .....	61

B.	Méthodologie.....	61
C.	Interprétation des résultats .....	64
<b>PARTIE 3 :</b>	<b>Application au sein d'une industrie pharmaceutique spécialisé dans les produits plasmatiques .....</b>	<b>68</b>
I.	Les produits plasmatiques .....	69
A.	Analyse de criticité .....	70
B.	Analyse de risque de type AMDEC des défauts observés dans les produits liquides .....	73
II.	Etude de sensibilité.....	77
A.	Analyse du choix de format .....	77
B.	Constitution du kit de sensibilité .....	78
C.	Réalisation de l'étude .....	81
D.	Interprétation des résultats .....	82
III.	Qualification du personnel au mirage manuel des produits liquides.....	84
A.	Qualification d'une défauthèque d'habilitation .....	84
B.	Habilitation du personnel.....	89
	<b>Conclusion.....</b>	<b>92</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>93</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>96</b>

## Liste des figures

**Figure 1.** Logigramme du flux de processus mirage

**Figure 2.** Continuum de tailles de particules allant du non visible au visible

**Figure 3.** Principales sources particulières et tailles respectives

**Figure 4.** Combinaison des méthodes d'inspection visuelle

**Figure 5.** Composition d'un contenant à inspecter

**Figure 6.** Équipement utilisé pour le mirage manuel

**Figure 7.** Équipement utilisé pour le mirage semi-automatique

**Figure 8.** Équipement utilisé pour le mirage automatique

**Figure 9.** Les étapes de la qualification

**Figure 10.** Les étapes de la validation

**Figure 11.** Les étapes du processus de gestion du risque

**Figure 12 :** Méthode d'Ishikawa (5M)

**Figure 13.** Les étapes de l'étude de sensibilité

**Figure 14.** Interprétation des résultats de POD

**Figure 15.** Limites statistiques avec lesquelles la qualité des unités contaminés par des particules visibles peut être défini

**Figure 16.** Stratégie de mise en exploitation du secteur inspection visuelle

## Liste des tableaux

**Tableau 1.** Critères d'habilitation à la formation pratique

**Tableau 2.** Spécificité d'une défauthèque de formation pratique et d'une défauthèque d'habilitation

**Tableau 3.** Niveau Qualité Acceptable

**Tableau 4.** Échelle de cotation de l'indice sévérité

**Tableau 5.** Échelle de cotation de l'indice occurrence

**Tableau 6.** Échelle de cotation de l'indice détectabilité

**Tableau 7.** Échelle de classification du risque

**Tableau 8.** Caractéristiques physiques de l'albumine et l'immunoglobuline

**Tableau 9.** Analyse de criticité des types de défauts observables à l'inspection visuelle

**Tableau 10.** Grille de cotation appliqué à l'inspection visuelle

**Tableau 11.** Analyse de risque des types de défauts issus du processus de fabrication

**Tableau 12.** Synthèse des défauts présents dans le kit de l'étude de sensibilité

**Tableau 13.** POD des unités non conformes du kit d'étude de sensibilité

**Tableau 14.** Synthèse des défauts présents dans le set à qualifier

**Tableau 15.** Composition de la défauthèque qualifiée

## Liste des abréviations

<b>AFNOR</b>	Association française de normalisation
<b>AMDEC</b>	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AQL</b>	Niveau de qualité acceptable (Acceptance Quality Limit en anglais)
<b>AR</b>	Analyse de Risque
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de Fabrications (Good Manufacturing Practices, GMP en anglais)
<b>CCU</b>	Cahier des charges de l'utilisateur
<b>CPP</b>	Paramètre Critique du Procédé
<b>CQA</b>	Attribut Qualité Critique
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>ICH</b>	Conseil international d'harmonisation (International Conference on harmonisation en anglais)
<b>ISO</b>	Organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization en anglais)
<b>MRZE</b>	Performance de l'inspection visuelle manuelle (Manual Reject Zone Efficiency en anglais)
<b>Ph Eur</b>	Pharmacopée Européenne
<b>POD</b>	Probabilité de détection
<b>QC</b>	Qualification de conception
<b>QI</b>	Qualification d'installation
<b>QO</b>	Qualification opérationnelle
<b>QP</b>	Qualification de performance
<b>RPN</b>	Indice de criticité (Risk priority number en anglais)

<b>RZ</b>	Zone de rejet (Reject Zone en anglais)
<b>SQIPP</b>	Sécurité, Qualité, Identité, Pureté, Dosage
<b>TAS</b>	Test d'acceptation sur site (Site Acceptance Test, SAT en anglais)
<b>TAU</b>	Test d'acceptation en usine (Factory Acceptance Test, FAT en anglaise)
<b>USP</b>	Pharmacopée Américaine (United States Pharmacopeia en anglais)

## Introduction

La présence de particules visibles dans les préparations parentérales a longtemps été et demeure un sujet de préoccupation majeur pour les industriels et les autorités de santé. En effet, ceci peut remettre en cause leur sécurité.(1)

Par conséquent et de façon générale, il est attendu que les défauts pouvant affecter la santé des patients, c'est-à-dire la présence de particules ou tout autre défaut susceptibles d'affecter la qualité et la sécurité du médicament, soit réduits autant que possible dans l'ensemble des préparations parentérales.

C'est pour cela que notre objectif en tant qu'expert des médicaments est de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des spécialités pharmaceutiques en coopération avec les équipes de production qualifiées.

L'inspection visuelle, parfois appelée mirage, est une des étapes clef dans le processus de fabrication des produits parentéraux dont l'objectif est d'assurer l'absence de défauts.

Il en va de la responsabilité de tous de répondre aux exigences réglementaires croissantes dans le domaine de l'inspection visuelle. Ainsi, les fabricants de médicaments injectables doivent définir une stratégie de maîtrise qualité, la mettre en œuvre, l'évaluer et l'améliorer de façon continue.

Il est donc intéressant, dans un premier temps, de s'interroger sur comment mettre en place une stratégie permettant de maîtriser le procédé d'inspection visuelle et dans un second temps, nous pouvons nous demander comment appliquer cette stratégie ?

Nous tenterons de répondre à ces deux problématiques en trois parties. Premièrement, nous définirons ensemble les termes clés de cette problématique, c'est-à-dire, ce qu'est l'inspection visuelle, quelles sont les exigences réglementaires régissant ce domaine, quelles sont les approches de mirage disponibles à ce jour et comment former le personnel et libérer des lots de médicaments injectables.

Deuxièmement, nous nous intéresseront plus en détail à la qualification et validation du procédé d'inspection visuelle sans oublier de présenter la méthodologie de gestion du risque et l'étude de sensibilité basée sur les recherches de Knapp.

Dans une troisième partie, nous nous baserons sur un cas d'application, celui des produits plasmatiques au sein d'une industrie pharmaceutique afin de répondre à la problématique de mise en œuvre de la stratégie.

Enfin, nous terminerons par une conclusion et proposerons des perspectives afin de compléter la stratégie de maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle des médicaments plasmatiques.

# **PARTIE 1 : Inspection visuelle**

## **I. Contexte réglementaire**

Les fabricants de médicaments se basent de façon obligatoire sur les exigences réglementaires pour définir leur stratégie de maîtrise qualité. Les autorités de santé sont les acteurs principaux définissant ces exigences réglementaires au sein des industries pharmaceutiques.

### **A. Instances réglementaires**

La fabrication des médicaments plasmatiques appartient aux activités de fabrication des produits stériles. Ces activités pharmaceutiques étant complexes, elles sont sujettes à une réglementation stricte et à une surveillance accrue par les instances réglementaires, comme le souligne l'article « Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM » de La Vague (A3P)(1).

Au travers de cet article, l'étude montre que l'inspection visuelle présente un pourcentage important de déficiences relevées au cours des inspections organisées par l'ANSM à l'international.

En moyenne, il a été recensé 2 écarts sur le mirage par inspection sur l'ensemble des 161 rapports d'inspection répartis sur 104 établissements pharmaceutiques fabricants de préparations parentérales entre janvier 2016 et juin 2019.

Sur ces 104 établissements, un établissement sur deux établissements inspectés a eu des écarts relatifs à l'inspection visuelle (87 écarts autres, 45 écarts majeurs et 1 écart critique).

Finalement, l'évolution du nombre d'écarts par année pleine de 2016 à 2018 montre une augmentation du nombre d'écarts. Les instances réglementaires portent un intérêt qui ne fait qu'accroître concernant l'inspection visuelle, notamment sur les problématiques d'« habilitation du personnel » et de « défauts/défauts ».

#### *1. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé*

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un acteur public, il représente l'État français.(2)

En ce sens, l'ANSM a pour mission de :

- Faciliter un accès aux produits innovants ;
- Assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie (balance bénéfice risque positive) ;
- Informer et échanger avec les patients et professionnels de santé.

Pour cela il déploie un réseau d'expertise et de surveillance national, européen et mondial en respectant les principes de déontologie et de transparence. L'ANSM inspecte les établissements de santé et les industries pharmaceutiques. Son périmètre d'action s'étend aux médicaments, aux vaccins, aux produits biologiques, aux dispositifs médicaux et de diagnostic in vitro ainsi qu'aux cosmétiques et produits de tatouage.

Par ailleurs lorsqu'un médicament possède une autorisation de mise sur le marché à l'étranger, l'autorité de santé ce pays s'assure que sa réglementation est appliquée.

## *2. Food and Drug Administration*

La « Food and Drug Administration » (FDA) est une agence du ministère de la Santé et des Services sociaux des Etats Unis.(3)

La FDA garantit la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits destinés aux Etats Unis. Elle assure également une information efficace aux patients ou utilisateurs, les établissements de santé et les industries.

Tout comme l'ANSM, la FDA réalise une surveillance nationale et mondiale en respectant la réglementation nationale. Cette surveillance se focalise sur les médicaments, les vaccins, les produits sanguins et biologiques, les produits vétérinaires, les dispositifs médicaux mais également les produits alimentaires, cosmétiques et tabagiques.

Ainsi les agences de santé s'assurent de l'applicabilité des textes règlementaires opposables tels que les BPF ou la Pharmacopée pour cadrer les pratiques des industries pharmaceutiques.

## **B. Pharmacopée**

### *1. Pharmacopée européenne*

La Pharmacopée Européenne (Ph Eur) est un ouvrage de référence en matière de contrôle qualité des médicaments. Les normes officielles qui y sont publiées par le Conseil de l'Europe fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation.(4)

Les textes de la Ph Eur s'appliquent à la composition qualitative et quantitative et les essais à effectuer sur les médicaments, sur les matières premières utilisées dans leur production et sur les intermédiaires de synthèse (Monographies). Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances à usage pharmaceutique doivent donc appliquer ces normes de qualité pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention.

### *2. Pharmacopée américaine*

La Pharmacopée américaine se nommant United States Pharmacopeia (USP) est un ouvrage similaire à la Ph Eur. L'USP permet d'instaurer une confiance sur la qualité des médicaments libérés sur le marché américain. Les normes de qualité établies par l'United States Pharmacopeia Convention contribuent à la sécurité des patients (Monographie USP-NF). (5)

Lors des inspections des instances réglementaires, les références opposables utilisées pour la recherche des écarts relevés en lien avec l'inspection visuelle sont La Pharmacopée (Ph Eur 2.9.20 ou USP 1790) mais également les Bonnes Pratiques de Fabrications (Ligne Directrice 1 point 124).

## **C. Bonnes pratiques de fabrication**

Le guide des Bonnes pratiques de Fabrications (BPF ou « Good Manufacturing Practices » en anglais, GMP) est un document réglementaire défini par la Commission Européenne. La Commission Européenne établit en son sein des principes et des lignes directrices concernant la fabrication des médicaments à usage humain (dont les médicaments expérimentaux). (6)

Les BPF permettent aux laboratoires de garantir la qualité des médicaments fabriqués en maîtrisant les activités liées au(x) :

- Système qualité pharmaceutique ;
- Personnel ;
- Locaux et matériel ;
- Documentation ;
- Production ;
- Contrôle de la qualité ;
- Activités externalisées ;
- Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments ;
- Auto-inspection.

Non seulement le guide statue sur des bonnes pratiques en termes de qualification/validation mais également sur la gestion du risque qualité et sur la fabrication des médicaments stériles.

D'autre part, pour faciliter la mise en place des activités soumis à inspection des autorités et pour harmoniser les pratiques, des textes non opposables sont apparus.

#### **D. Référentiel non opposable**

Les référentiels non opposables sont destinés aux professionnels de santé mais aussi aux sociétés de services en vue d'apporter un éclairage sur des textes réglementaires ou des recommandations sur des produits, services ou pratiques.

A ce jour, il existe de nombreuses normes écrites par des organisations telles que l'ICH ou l'ISO avec l'AFNOR.

*Exemple de norme : ligne directrice (également appelées « guideline » en anglais), guide et prescription technique ou qualitative.*

Le conseil international d'harmonisation (appelé soit « International Conference on harmonisation » en anglais soit ICH) créé à Bruxelles en 1990 a pour objectif de :

- Faire des recommandations afin d'atteindre une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives et exigences techniques ;

- Réduire ou éliminer la duplication des tests effectués au cours de la Recherche et du Développement de nouveaux médicaments à usage humain. (7)

L'Association française de normalisation (AFNOR) créée en 1926 joue un rôle très actif au sein de l'Organisation internationale de normalisation (appelé soit « International Organization for Standardization » en anglais ou soit ISO). L'AFNOR rédige des normes volontaires afin d'orienter le système français vers l'utilisation de méthodes éprouvées avec des résultats de référence. (8)

Toutes ces entités réglementaires ou non réglementaires sont acteurs dans les étapes d'inspection visuelle des préparations à usage parentéral.

## **II. Préparation à usage parentéral**

### **A. Définition**

Une préparation à usage parentéral est rattachée plus globalement aux médicaments de par sa définition : « On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » décrit dans l'Article L5111-1 du Code de la Santé Publique. (9)

La voie parentérale est une voie d'administration des médicaments autre que la voie digestive (du grec « para » pour « à côté » et « enteros » pour « tube digestif »). Ainsi l'usage parentéral s'oppose à l'usage entéral. (10)

Les préparations parentérales sont destinées à être injectées, perfusées ou encore implantées dans le corps humain ou animal. A ce jour, la Pharmacopée distingue six types de préparations :

- Les préparations injectables ;
- Les préparations pour perfusion ;
- Les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion ;
- Les poudres pour injection ou pour perfusion ;
- Les gels injectables ;

➤ Les implants. (11)

Pour satisfaire les conditions de fabrication des médicaments à usage parentéral, les fabricants se doivent de suivre des méthodes de production assurant la stérilité et empêcher l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de micro-organismes.

### **B. Caractéristiques des produits injectables**

Les préparations injectables doivent respecter de nombreuses exigences de par leur mode d'administration qui consiste à franchir par effraction les barrières protectrices.

Les caractéristiques des produits injectables sont les suivants :

- Limpide/ aparticulaire ;
- Neutre ;
- Isotonique au plasma ;
- Apyrogène ;
- Stérile.

Exceptionnellement, ces exigences ne s'appliquent pas intégralement à certains produits tels que les médicaments dérivés du sang humain.

Les préparations parentérales peuvent nécessiter l'utilisation de nombreux excipients afin d'assurer l'isotonie, d'ajuster le pH ou encore augmenter la solubilité.

Tout comme le médicament, le contenant doit être suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle du contenu.

Ainsi le contrôle optique permet de répondre partiellement aux exigences (*l'aspect, la coloration et la limpidité du médicament*).

### **III. Définition et objectif de l'Inspection visuelle**

#### **A. Définition**

L'inspection visuelle est une opération réglementaire qui assure la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Cette opération se positionne à la suite de la répartition, du bouchage et du capsulage dans le processus de production. Cette étape ultime est la dernière barrière de contrôle avant l'envoi pour administration au patient.

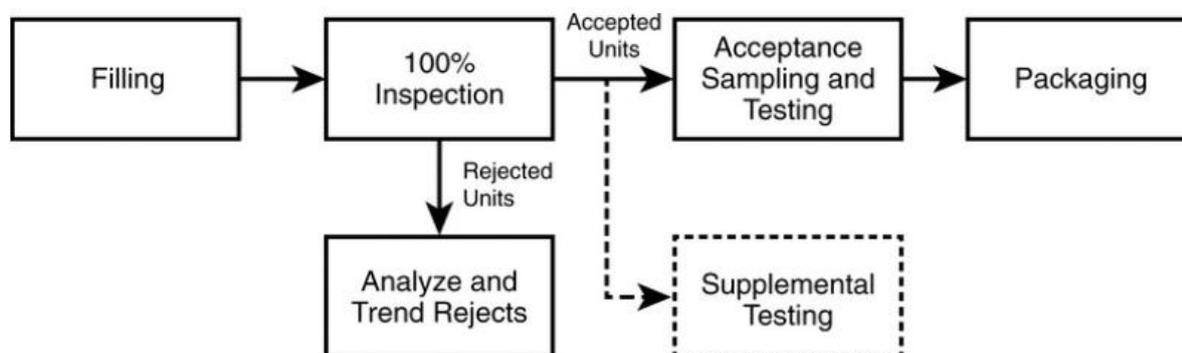
L'objectif de l'inspection visuelle est de détecter et éliminer les défauts visibles. Grâce à la détection des défauts, des mesures d'occurrence peuvent être initiées et permettre la mise en place d'actions d'amélioration continue. Les actions possibles à mettre en place au mirage s'orientent vers l'investigation des causes de défauts identifiés (évaluation qualitative). (12)

Les médicaments injectables inspectés dans des conditions adaptées sont pratiquement exempts de particule. Cette approche pragmatique ne s'arrête pas seulement à la détection des particules mais à un ensemble de défauts :

- Défaut contenu :
  - Particule (*inhérente, intrinsèque ou extrinsèque*) ;
  - Aspect du produit (*changement de couleur, trouble microbien*) ;
  - Volume de produit (*sous volume ou sur volume*) ;
- Défaut contenant :
  - Perte d'intégrité du contenant pouvant compromettre l'asepsie du produit (*fêlure, capsule mal sertie...*) ;
  - Défaut esthétique.

Ces défauts peuvent simplement affecter la bonne présentation du produit (*notion de défaut esthétique*) ou il peut être plus important en rendant le produit difficile ou impossible à utiliser, voire jusqu'à porter préjudice à la santé ou sécurité du patient (*contamination microbienne...*).(13) Sachant que certains défauts peuvent compromettre l'intégrité du produit, la réglementation américaine exige un système de gestion qualité robuste basé sur un processus de mirage à 100% des unités et de façon unitaire. (14)

Afin de tendre vers zéro défaut des unités commercialisées, une opération de tri des unités est réalisée. Les unités non conformes sont écartées du lot conforme.



**Figure 1.** Logigramme du flux de processus mirage (15)

De plus, les unités non conformes sont caractérisées selon leur niveau de criticité préalablement défini dans une analyse de risque : Critique, Majeur ou Mineur. Le niveau de risque qu'engendre le défaut sur la santé du patient permet de déterminer le niveau de criticité :

- Défaut critique : Défaut remettant directement en cause l'identité, efficacité et pureté du produit et pouvant affecter la santé du patient de façon irréversible (dommage sur la santé du patient, *exemple : contenant fêlé*) ;
- Défaut majeur : Défaut empêchant la bonne utilisation du produit (défaut dit « fonctionnel ») ou n'impactant pas de façon irréversible la santé du patient (dommage temporaire sur la santé du patient, *exemple : contenant vide*) ;
- Défaut mineur : Défaut esthétique affectant uniquement l'apparence du produit (aucun dommage sur la santé du patient ou l'efficacité du traitement, *exemple : tache extérieure sur le contenant*). (13)

Les unités non conformes sont par la suite détruites.

La Ph. Eur et les BPF n'énumèrent que peu l'activité d'inspection visuelle. Les exigences réglementaires étant minimales, les industriels pharmaceutiques français, commercialisant leurs produits en France, ont une marge de flexibilité sur les volontés qualités qu'ils souhaitent instaurer au sein de leur établissement.

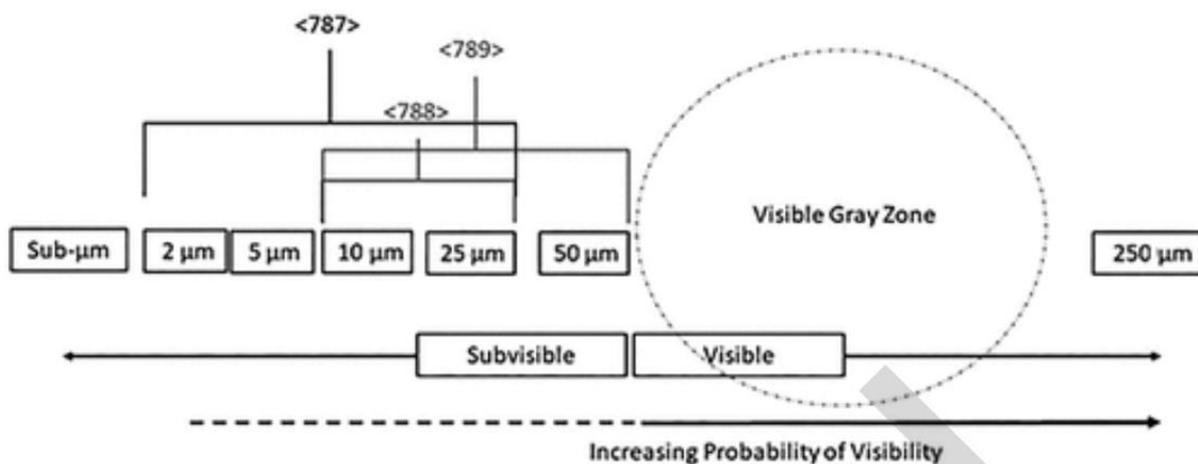
Cependant cette souplesse ne doit pas impacter la visualisation des particules visibles. Elle est d'ailleurs souvent contrebalancée par la commercialisation dans d'autres pays qui nécessite de suivre des réglementations plus étoffées.

## B. Particules

Les pharmacopées européenne, japonaise et américaine partagent une définition harmonisée sur la contamination particulaire des médicaments injectables : « la présence non intentionnelle de substances non dissoutes et mobiles, autres que des bulles de gaz, dans les préparations liquides ».(16)

Les particules visibles sont à distinguer des particules non visibles ou également appelées invisibles (« subvisible » en anglais).

La réglementation les distingue par leur taille : les particules non visibles sont comprises entre 2 et 100  $\mu\text{m}$  tandis que les particules peuvent être visibles à partir de 100  $\mu\text{m}$ . (17,18) La gamme de taille des particules visibles est plus difficile à identifier.



**Figure 2.** Continuum de tailles de particules allant du non visible au visible (18)

Comme le montre la figure 2, la zone appelée la zone grise (aussi nommée « gray zone » en anglais) fait référence à la gamme de taille où la détection est de nature probabiliste par les scientifiques.

Ainsi, les études sur l'inspection visuelle déterminent la visibilité de particules à partir du calcul de la probabilité de détection (POD). Plus la taille des particules augmente et plus son POD augmente. Beaucoup de facteurs peuvent influencer le POD comme

les conditions d'inspection (*le bruit, la luminosité, distance à l'échantillon...*) et les caractéristiques du produit (*le conditionnement, le volume de remplissage, les caractéristiques physico-chimiques, la formulation...*). (14)

La pharmacopée américaine statue qu'il est possible d'observer des particules à partir de 150 µm (POD ≥ 70%) et d'avoir une possibilité de détecter à 95% les particules de 200 µm. (15)

A la différence des particules visuellement détectables au mirage, la détection des particules non visibles se fait par d'autres techniques. Ces particules possèdent leur propre réglementation, l'USP 1788 et 1787 définissent les méthodes analytiques possibles pour identifier leur taille, leur morphologie ou encore leurs caractéristiques.(17,18)

### 1. *Origine des particules*

Les particules détectées à l'inspection visuelle sont issues de trois sources :

- Particule inhérente : particule inhérente à la formulation du médicament (*agrégat protéique...*) ;
- Particule intrinsèque : particule associée au processus de fabrication ou de conditionnement (*verre, acier inoxydable...*) ;
- Particule extrinsèque : particule extérieure au processus de fabrication ou de conditionnement (*fibres humaine...*).

Pendant le mirage, ces particules se différencient en partie par leur aspect (*transparence, opacité, rugosité de la surface, fibre, sphère...*) et par leur densité.

Sachant que le plasma est composé de nombreuses protéines, par définition les médicaments plasmatiques en sont composés.

Les agrégats protéiques sont le résultat d'une association de monomères protéiques. Cette association peut être réversible grâce à des interactions non covalentes mais peut également être irréversible en raison des contraintes auxquelles la solution a été exposées (*pH, température...*). Les agrégats irréversibles sont des espèces de poids

moléculaire plus élevé qui ne peuvent se dissocier. Ce type d'agrégat est distinguable à l'étape d'inspection visuelle. (19)

Que les particules soient issues de la production du médicament ou administrées lors de son injection, de graves conséquences peuvent être observables.

## *2. Conséquence de la présence des particules chez le patient*

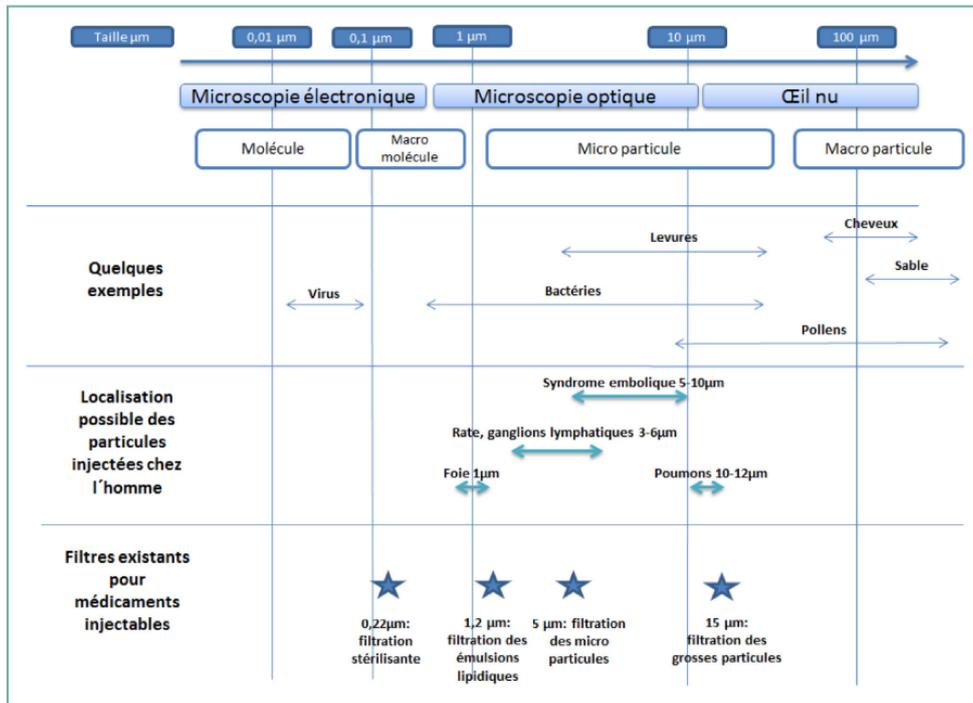
La présence de particules visibles est considérée comme un problème de sécurité potentiel comme le souligne le chapitre 5.17.2 de la Ph Eur et la communauté scientifique.(14)

La littérature précise qu'il existe différents mécanismes pathogènes pouvant engendrer des dommages potentiels à la suite d'une injection de particule chez le patient :

- Infection et inflammation locales ou systémiques causées par des micro-organismes ou endotoxines ou par la présence physique d'une particule ;
- Réponse immunitaire indésirable telles que des allergies voire l'anaphylaxie ;
- Lésions tissulaires à la suite de thromboembolie.

Les facteurs influençant ces dommages sont la voie d'administration du médicament mais également la taille, la quantité, la composition, la stérilité, la durée d'exposition et le potentiel antigénique des particules injectées chez l'Homme. (20)

Des études scientifiques ont constaté un lien entre des précipités de particules et des affections laissant des séquelles (21). Il est reconnu que les agrégats de particules non visibles provoquent un effet pathophysiologique plus important que les particules visibles.



**Figure 3.** Principales sources particulaires issue de la manipulation d'ampoules de verre et tailles respectives. (22)

Ainsi, il est demandé d'avoir une attention particulière aux patients souffrants de maladies affectant les organes, aux immuno- déprimés et aux nouveau-nés.

Cependant, les avancées sur la méthode de détection par l'inspection visuelle ont rendu les blessures signalées rares. L'injection de faibles quantités de particules dans le sang est peu susceptible de provoquer des dommages cliniques significatifs aux patients.

Pour s'assurer que tous les industriels sont aux faits des avancées, l'USP et la Ph Eur ont défini tous deux des monographies sur le contrôle visuel. Cependant à ce jour le texte réglementaire le plus précis et complet sur ses équipements et son procédé est décrit par le pays d'outre-mer.

## IV. Equipements et procédés

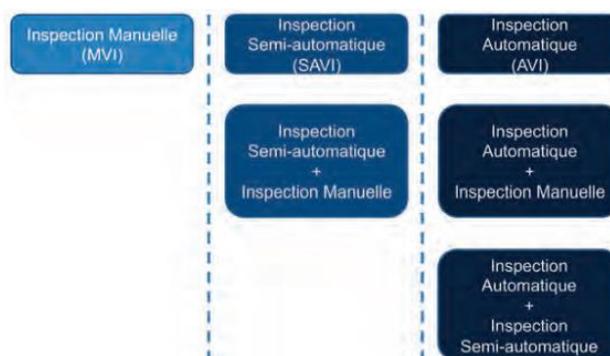
### A. Types de procédé

La Ph.Eur a décrit de façon synthétique les conditions d'observation dans le Chapitre 2.9.20 « Contamination particulaire : Particules visibles ». Ces conditions sont applicables exclusivement à la méthode de référence : l'inspection visuelle manuelle. (16)

Néanmoins, on distingue 3 approches :

- L'inspection manuelle ;
- L'inspection Semi-automatique ;
- L'inspection automatique.

Ces 3 approches sont parfois combinées afin de couvrir le contrôle visuel de tous les types de produits possibles :



**Figure 4.** Combinaison des méthodes d'inspection visuelle (12)

Les trois approches doivent être capables, par combinaison ou non, d'inspecter autant le contenu que toutes les parties du contenant.



**Figure 5.** Composition d'un contenant à inspecter

Les approches d'inspection visuelle manuelle et semi-automatique possèdent une contrainte humaine. Les autorités de santé mettent un point d'attention sur la fatigue du personnel, la capacité à avoir une concentration suffisante pour détecter les défauts et la manutention.

Pour cette raison, il est conseillé de définir une cadence de travail. Les pauses oculaires sont nécessaires afin d'assurer une inspection visuelle efficace (*exemple : 10 minutes/ heure*). Les distractions dues à un inconfort peuvent diminuer les performances des techniciens. Ainsi, l'environnement de travail doit être pris en compte (*lumière tamisée, température ambiante*).

En fonction des caractéristiques du produit (*le conditionnement, les caractéristiques physico-chimiques, taille des lots*), le fabricant s'oriente vers un ou plusieurs types d'équipements.

## **B. Types d'équipements**

### *1. Mirage manuel*

La méthode manuelle repose entièrement sur la vue de l'Homme. Cette inspection visuelle possède des contraintes mais elle reste un choix évident. En effet, son caractère réglementaire n'est pas le seul argument, l'approche est peu coûteuse et elle demande peu d'intervention de maintenance et de métrologie.

Pour réaliser cette inspection, un technicien habilité utilise un poste d'observation. La Pharmacopée européenne exige que ce poste comporte :

- Un panneau noir mat de dimensions appropriées, placé en position verticale ;
- Un panneau blanc anti-éblouissant de dimensions appropriées, placé en position verticale à côté du panneau noir ;
- Un panneau blanc anti-éblouissant de dimensions appropriées, placé en position horizontale à côté des deux premiers panneaux ;
- Une rampe d'éclairage comportant une source de lumière blanche protégée et un diffuseur approprié. L'éclairage peut être en tube fluorescent ou en diode électroluminescente (LED). L'éclairage au point d'observation doit être compris entre 2 000 et 3 750 lux, qui plus est, cet éclairage doit être vérifié de façon journalière avant chaque activité de mirage. (16)



**Figure 6.** Équipement utilisé pour le mirage manuel (23)

L'Homme va observer unitairement chaque contenant pendant 10 secondes : soit environ 5 secondes sur le fond blanc et 5 secondes sur le fond noir.(24) Un contraste entre le défaut d'intérêt et le fond est nécessaire à la détection, ce contraste accru améliore la détection. (25)

L'utilisation de loupe est prohibée en inspection visuelle manuelle. En cas de difficultés, une durée d'observation plus longue est recommandée.

La gestuelle d'inspection visuelle est définie par le fabricant afin d'avoir une méthode répétable et reproductible. Celle-ci peut dépendre du produit, sous forme liquide ou lyophilisée. Une attention est portée sur les produits liquides, une remise en suspension des potentielles particules est à effectuer grâce à la création d'un tourbillon ou l'inversion prudente du produit dans le contenant. (25)

Pour les produits lyophilisés, une remise en solution est effectuée sur un petit échantillon représentatif du lot pour évaluer la présence de particule à l'intérieur du produit. (14)

Malgré le manque de recommandation par les autorités concernant les méthodes alternatives, nous en comptabilisons deux : les méthodes d'inspection visuelle semi-automatique et automatique.

## 2. *Mirage semi-automatique*

Cette méthode alternative combine l'observation oculaire par l'humain avec un défilement automatisé des produits. Les autres fonctionnalités automatisées sont le convoyage, le comptage des unités pour faciliter la réconciliation et l'éjection des unités non conformes. De plus, cette approche est accompagnée par une interface Homme-Machine afin de contrôler l'équipement (*gestion des alarmes, choix de la recette de production, génération du rapport de lot...*)

Tout comme l'inspection visuelle manuelle, l'approche semi-automatique permet de contrôler autant le contenu que le contenant. Le contrôle visuel du contenant peut être facilité par la présence de miroir dans le fond de la cabine.

Les produits défilent sur un convoyeur permettant son défilement devant un poste d'observation où un technicien peut accepter ou rejeter le produit. Contrairement au mirage manuel, les unités non conformes sont ségréguées automatiquement vers un plateau de rejet lorsque les techniciens l'identifient par pointage.



**Figure 7.** Équipement utilisé pour le mirage semi-automatique (26)

De surcroît au niveau de la cabine d'inspection, les unités sont mises en rotation afin de les contrôler sur 360°. Pour les produits liquides, la mise en rotation permet de créer en plus un vortex, celui-ci favorisant la remontée d'éventuelles particules.

Finalement, les machines semi-automatiques sont accompagnées de tables d'accumulation afin de faciliter la manutention des produits.

Ainsi l'ajout de fonctionnalités automatisées permet d'augmenter la performance de l'activité d'inspection visuelle (*cadence*).

Cette méthode ne se base pas sur une inspection grâce à un fond bicolore mais grâce à une lumière Tyndall permettant de rendre les particules réfléchissantes.

### 3. *Mirage automatique*

Tout comme l'inspection visuelle manuelle et semi-automatique, l'approche automatique permet de contrôler autant le contenu que le contenant. Cependant cette méthode est indépendante de l'Homme pour contrôler l'état des unités produites.

L'approche automatique se distingue par la grande diversité du marché, qui tient à s'améliorer de façon constante en termes de technologie. Ces compétences mécaniques, d'automation et de vision permettent d'acquérir une performance optimale (allant jusque 36 000 unités par heure). (12)

L'inspection visuelle automatique combine le défilement automatisé des contenants avec la détection électronique de l'apparence du produit. Si les contenants ne répondent pas aux critères d'acceptation préprogrammés alors ils sont rejetés par la machine. Le système de détection fonctionne grâce à plusieurs caméras qui analysent l'entièreté du contenant et du contenu. (25)



**Figure 8.** Équipement utilisé pour le mirage automatique (23)

L'intervention humaine est limitée au chargement/déchargement des flacons et parfois au mirage des flacons éjectés.

Quelle que soit la technique d'inspection visuelle choisie par le fabricant, les BPF exigent que le personnel soit qualifié et expérimenté pour pratiquer ces activités d'inspection et pour manier les équipements associés.

### **C. Formation du personnel**

A ce jour, l'habilitation du personnel représente le contingent le plus important d'écarts dans le cadre d'inspections des établissements pharmaceutiques fabricants de préparations parentérales. (1)

Afin de maîtriser au mieux le procédé d'inspection visuelle, les fabricants se doivent d'implémenter une stratégie d'habilitation du personnel.

La formation du personnel (également appelée qualification du personnel) se déroule en deux étapes : la formation théorique puis la formation pratique. Chacune des deux étapes requiert une évaluation afin d'assurer la compréhension du sujet de formation et d'assurer que le personnel est apte à détecter l'ensemble des défauts listés par le fabricant.

Plus précisément, la décision de statuer sur une unité non conforme est prise à partir d'une représentation d'une projection optique de la réalité et non à partir de la réalité elle-même. (12) C'est pour cette raison que la capacité d'interprétation des techniciens doit être maîtrisée.

Le périmètre de formation comprend le personnel réalisant l'activité d'inspection visuelle de routine et le personnel réalisant les activités de contrôle des prélèvements du lot (Acceptance Quality Limit, AQL).

Non seulement le personnel doit réaliser à l'initial un test d'acuité visuelle et de perception des couleurs mais ces tests sont à réaliser de façon périodique. Le test d'acuité visuelle doit conclure à une vision de près à 20/20 corrigée ou non par des lunettes. (25)

L'USP précise de réaliser le test périodique. A travers celui-ci, le fabricant s'assure que les techniciens sont toujours capables d'accomplir les missions de mirage et que celles réalisées auparavant ne sont pas remise en cause. Un test d'acuité visuelle non conforme entraîne une déshabilitation du personnel à l'activité de mirage.

### **Formation théorique :**

La formation théorique comprend une présentation sur les généralités de l'inspection visuelle mais également sur les catégories de défauts et les AQL.

Le chapitre <1790> de l'USP recommande de former le personnel grâce à différents visuels (*photos et vidéos*) associés à un descriptif. (13)

Des formations complémentaires peuvent être proposées pour maîtriser les activités environnantes (*vide de ligne...*).

### **Formation pratique :**

Des tuteurs préalablement habilités à l'activité d'inspection visuelle accompagnent les techniciens dans leur apprentissage.

Les tuteurs initient la formation pratique en effectuant une démonstration de la méthode de mirage et de la préparation du poste de travail (*mesure de l'intensité lumineuse, etc.*). Par la suite, les tuteurs encadrent les techniciens dans leurs entraînements à la détection des unités non-conformes.

Finalement, les techniciens sont évalués en réalisant trois passages de la défauthèque d'habilitation. Les trois passages conformes doivent être consécutifs pour valider la formation pratique. De plus, les contraintes des conditions de routine sont à prendre en compte lors de l'évaluation (*fatigue oculaire, considération ergonomique...*).

Cette évaluation non paramétrique a pour but d'assurer la performance des techniciens à détecter l'ensemble des défauts.

Pour chaque niveau de criticité, un pourcentage de détection est défini. Ce critère d'acceptation doit être respecté afin de valider l'habilitation.

**Tableau 1.** Critères d’habilitation à la formation pratique

Classification des défauts	Critère d’acceptation (%)
Critique	100 % de détection
Majeur	≥ 85 % de détection
Mineur	≥ 70 % de détection
Faux positifs	≤ 5 % d’erreur

Lors de la réhabilitation annuelle, un seul passage est nécessaire pour conclure à une évaluation satisfaisante. Une réhabilitation anticipée peut être nécessaire en cas de non pratique de l’activité d’inspection visuelle pendant 3 mois ou en cas d’écart (*examen visuel, mauvais rendement sur une activité d’inspection visuelle de routine...*). (15)

En cas d’échec à l’évaluation initiale ou périodique, l’habilitation du technicien est suspendue pour mener une investigation. Cette investigation permet d’identifier la cause racine de l’échec à l’habilitation et d’évaluer si des lots n’ont pas été inspectés dans les conditions requises.

Au cours de la formation pratique, d’autres aspects sont évalués comme :

- La capacité à réconcilier les unités ;
- La capacité à réaliser le vide de ligne ;
- L’aspect sécurité ;
- La capacité à utiliser les équipements du poste de travail (*table de mirage, luxmètre...*) ;
- La capacité à tracer les activités effectuées (*dossier de lot, logbooks...*).

### 1. Défauthèque

La défauthèque est une base de données physique comportant des unités présentant des défauts connus par le fabricant et des unités conformes. (13)

Cet outil est une clé de la formation pratique : il permet une bonne compréhension du procédé de fabrication en amont du mirage et de ses potentielles dérives. La défauthèque permet une bonne maîtrise du procédé d’inspection visuelle.

Elle sert également de support de référence pour la qualification des équipements.

Des défauthèques peuvent servir à l'apprentissage de l'activité d'inspection visuelle, on l'appellera défauthèque de formation pratique dans ce cas. Cette défauthèque permet d'avoir une vue d'ensemble sur les différents produits, formats et défauts potentiels.

De surcroit, la création d'une défauthèque d'habilitation est indispensable afin de qualifier le personnel à ladite activité.

Au sein de ces défauthèques, nous retrouverons des défauts provenant de différentes sources telles que :

- Des défauts issus d'un dysfonctionnement ou une non-maitrise du procédé (*défaut de sertissage, corps étrangers...*) ;
- Des non qualité des composants (*défaut du flacon en verre ou du bouchon...*) ;
- Des défauts reproduits en s'appuyant sur l'historique des défauts observés à l'inspection visuelle ;
- Des particules calibrées.

Le fabricant doit être exhaustif concernant les défauts présents dans ses défauthèques afin d'être représentatif. De plus, il est recommandé de privilégier l'intégration des défauts issus des lots produits par le fabricant pour garantir sa qualité (*forme des corps étrangers, aspect du lyophilisat*). Une attention particulière est demandée sur le nombre de défaut par unité : un seul défaut doit être présent par unité afin de faciliter la formation.

**Tableau 2.** Spécificité d'une défauthèque de formation pratique et d'une défauthèque d'habilitation

	Défauthèque de formation pratique	Défauthèque d'habilitation
Proportion des défauts représentés	Tous les défauts cotés pendant l'analyse de risque et ne pouvant être rejetés par un autre contrôle	Au minimum un défaut par criticité
Composition (%)	50 % unités conformes 50% unités non conformes	90 % unités conformes 10% unités non conformes
Qualification de la défauthèque requise	Non	Oui
Renouvellement de la défauthèque	Oui, si détérioration des défauts de la défauthèque ou du produit	Oui, à période fixe définie par le fabricant

Par ailleurs, le fabricant se doit de maintenir et de faire évoluer sa défauthèque dans les cas suivants :

- Si de nouveaux défauts ont été observés dans les mêmes conditions de processus de fabrication ;
- Si de potentiels nouveaux défauts peuvent être générés à la suite d'un changement :
  - o De procédé de fabrication ;
  - o Des matières premières ;
  - o De procédé d'inspection visuelle (*passage au mirage automatique, plus précis*) ;
- Si des non conformités répétées sont observées : déviations, AQL non conformes, taux de défauts.

En dehors de ces cas particuliers, la qualification périodique de la défauthèque est à réitérer au moins tous les trois ans. La mise à jour de défauthèque entraîne une requalification du personnel.

Ainsi l'association du respect du processus de production et du respect des critères de conformité permet aux pharmaciens de libérer un lot de médicaments.

## **D. Libération des lots**

La libération des lots est le résultat de la conformité d'un ensemble de critères SQIPP (Sécurité, Qualité, Identité, Pureté, Dosage), CQA (Attribut Qualité Critique), CPP (Paramètre critique du procédé).

### *1. Critères d'acceptation*

Les défauts classés au mirage et à l'étape de contrôle AQL constituent des CQA qui doivent être maîtrisés.

Ainsi, les éléments à vérifier pour maîtriser le processus de fabrication et certifier les lots sont :

- Un mirage à 100% par un personnel habilité ;
- Etape de mirage conforme : c'est-à-dire l'absence de dépassement des critères d'acceptation (limite d'action). Si des défauts ont été observés, alors le nombre et la criticité des défauts sont à lister ;
- Etape de contrôle dit AQL conforme : c'est-à-dire l'absence de dépassement des critères d'acceptation (limite d'action). Si des défauts ont été observés, alors le nombre et la criticité des défauts sont à lister.

Les particules extrinsèques ne sont autorisées à aucun moment du cycle de vie du produit. Les particules intrinsèques présentent un risque moindre, mais ne sont généralement toujours pas acceptables lors des tests de libération des lots et de stabilité. (27)

Par conséquent, chaque défaut particulière doit être sujet à identification.

En cas de taux de défauts atypiques, une investigation de la cause racine et une surveillance de l'occurrence sur un nombre de lots donné est à initier. Le processus qualité des non-conformités composé de l'investigation et de l'analyse d'impact facilite la prise de décision sur la certification ou non du lot de médicament. Une réinspection

(répétition de l'inspection à 100% suivie d'un contrôle AQL) peut être envisagée si l'inspection à 100% a échoué. (25)

### **Analyse de tendance :**

Des limites d'alerte et d'action sur les taux de rejet typiques doivent être établies pour identifier les lots atypiques. Les limites sont basées sur la tendance. (21)

L'objectif de l'analyse de tendance est de s'assurer du maintien des résultats sous les limites mais également de réévaluer les limites. De plus, l'analyse des tendances permet d'adapter la stratégie de mirage pour des lots de produits ayant des profils de résultats atypiques. (12) Les limites sont définies à l'initial après analyse des performances historique de 20 lots. (25)

Ces limites peuvent être établies pour des catégories de défauts (par exemple, critique, majeur et mineur) ou pour des types spécifiques de défauts (par exemple, particules).

Il est recommandé de réévaluer périodiquement ces limites pour tenir compte des améliorations prévues du procédé et/ou des fluctuations normales du procédé. (15)

Pour cela, des cartes de contrôle sont créées pour monitorer le processus. L'objectif de ces cartes de contrôle étant d'alerter suffisamment en amont de toute dérive du système d'inspection en place (5), il est attendu par conséquent la mise en place d'actions nécessaires avant le dépassement du seuil d'action. (1)

### **Rappel de lot :**

Par ailleurs, la présence de particules dans les préparations parentérales représentent en France une part importante des rappels de lots. *Exemple : En 2016, ils ont été à l'origine de 10% de l'ensemble des rappels de lots des préparations parentérales, 17 % pour 2017 et 20% pour 2018.* (1)

Ainsi, le service d'assurance qualité produit est sollicité pour la prise de décision concernant le rappel de lot. La mise sur le marché des médicaments par le fabricant n'est pas irréversible. La décision de rappeler un lot présent sur le marché peut être basée sur le contexte historique des tendances de fabrication, des cas de

pharmacovigilance et l'évaluation médicale du risque pour le patient. Sans circonstances spécifiques (*exemple de cas spécifique : plusieurs unités présentant des particules à l'intérieur*), le rappel de lot n'est pas systématique. (21)

### 1. Contrôle statistique AQL

Le contrôle du niveau de qualité acceptable (NQA) du lot dit Acceptable quality limit (AQL) en anglais est un contrôle statistique par attribut sur un échantillon représentatif du lot de fabrication. Le NQA est le taux de défaut auquel 95% des lots examinés seront acceptés et représente une mesure du rejet erroné de bons lots. Ce contrôle issu de la norme ISO 2859-1 permet de certifier de l'efficacité de l'activité de mirage pour le lot concerné. (14)

Pour cela, un nombre d'unités jugées conformes par le personnel habilité à l'inspection visuelle est prélevé et remiré manuellement par une entité qualité, obligatoirement différente de celle ayant réalisé le mirage à l'initial. La taille de l'échantillon est fixée selon la norme et récupérée de façon aléatoire ou représentative (à intervalle fixe ou un nombre fixe par plateau) dans le lot. (15)

En condition de routine, le fabricant applique le niveau de contrôle II de la norme ISO 2859-1. Tant dis qu'en cas de problématique avérée sur le processus de mirage ou en cas d'absence de maturité sur le procédé, ce contrôle normal de niveau II peut être remplacé par un contrôle renforcé de niveau III. (28)

Conformément au chapitre <1790> de l'USP, les critères d'acceptation AQL sont les suivants pour chaque catégorie de défauts :

**Tableau 3.** Niveau Qualité Acceptable

Classification des défauts	AQL (%)
Critique	0,01 - 0,10
Majeur	0,10 - 0,65
Mineur	1,00 - 4,00

Le fabricant choisit, pour chaque catégorie de défaut, une limite fixe comprise dans les intervalles ci-dessus. Si au moins un des critères est dépassé alors le fabricant doit

investiguer afin d'identifier une cause racine. Par la suite, une action de réinspection et/ou une demande contrôle de niveau III sur les lots suivants peut être envisagée.

Après avoir défini quel procédé d'inspection visuelle il souhaite utiliser, le fabricant doit procéder à plusieurs étapes de qualification et validation afin d'utiliser ce procédé en vue de la libération de lots commerciaux.

## **PARTIE 2 : Qualification et validation**

La qualification des équipements et la validation des procédés sont deux éléments clefs à maîtriser pour réaliser les activités d'inspection visuelle dans les conditions requises.

### **I. Définition et objectif**

La qualification est définie comme une action permettant de prouver et de documenter qu'un équipement ou ses systèmes auxiliaires sont installés convenablement, fonctionnent correctement et conduisent réellement aux résultats attendus. Dans ce sens, un ensemble de tests est à dérouler pour s'assurer de la fiabilité et la reproductibilité de ces équipements.

La validation est définie comme une action permettant de prouver et de documenter qu'un processus mis en œuvre à l'intérieur de paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un médicament conformément aux spécifications et aux caractéristiques de qualités préétablies.

Ainsi il convient de valider toute modification importante de processus de fabrication lorsque celle-ci peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

La stratégie de qualification et validation pour l'inspection visuelle implique entre autres la qualification des équipements et celle du personnel.

Sachant que le processus de mirage manuel et semi-automatique reposent sur une combinaison Homme/Machine, ces deux qualifications vont permettre d'établir les fondations de la stratégie qualité.

Au sein de cette stratégie, on retrouvera les éléments suivants :

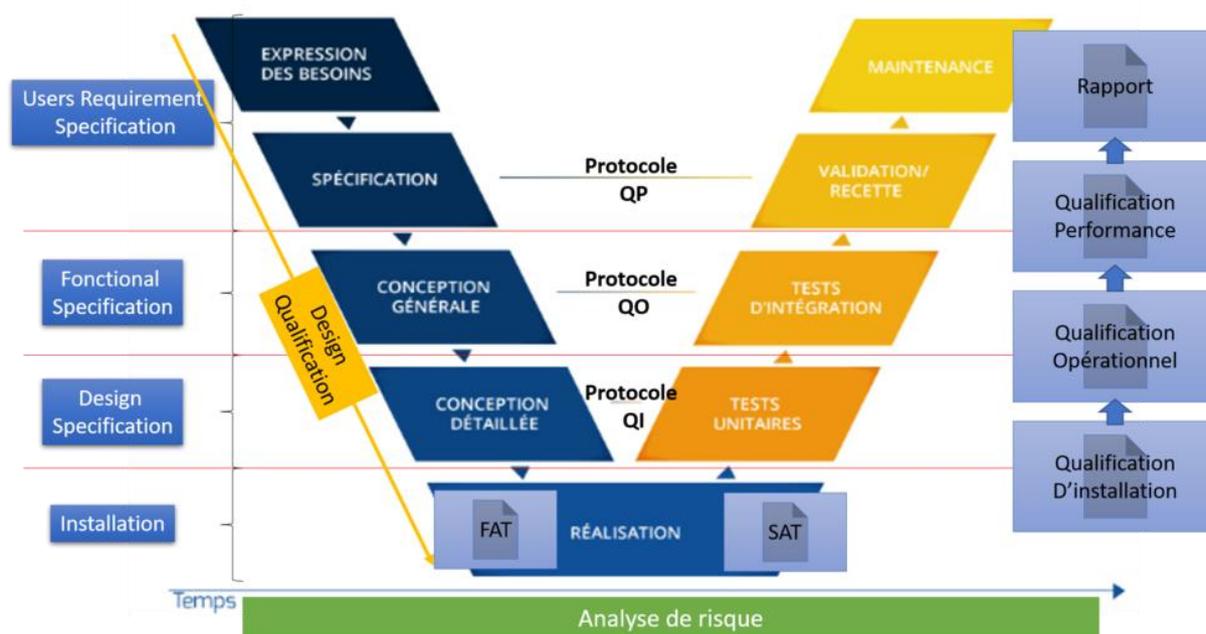
- La détermination des défauts à rechercher (analyse de risque) ;
- L'établissement de défauts standards et la détermination de la zone de rejet nécessitant de mettre en œuvre des études de probabilité de détection (étude de sensibilité);
- Le choix des défauts retenus pour la qualification (analyse de risque) ;
- Le choix du format worst case retenu pour la qualification ;

- Le déroulement de la qualification (qualification d'un équipement, qualification d'une défauthèque, habilitation du personnel) ;
- La comparaison entre méthodes d'inspection (Etude du knapp test).(29)

Afin de déployer de façon optimale cette stratégie qualité définie pour l'inspection visuelle, une organisation de gestion de projet est mise en œuvre.

## II. Les étapes de la qualification et validation

La qualification se décompose en plusieurs étapes cruciales pour obtenir un équipement qualifié et un processus validé. Ces étapes doivent être déroulées dans l'ordre : de la phase de conception jusqu'à la délivrance en exploitation (*production commerciale*).



**Figure 9.** Les étapes de la qualification (30)

Comme présentée dans la figure ci-dessus, l'organisation de la qualification peut se modéliser sous forme de cycle en V. Ce modèle de gestion de projet se caractérise en deux phases :

- Phase de conception : Le flux descendant d'activités qui liste les étapes d'un produit défini par les spécifications ou besoins jusqu'à sa réalisation ;

- Phase de test : Le flux ascendant qui liste les étapes de vérifications des activités.

A chaque étape, des livrables doivent être finalisés et acceptés d'un point de vue qualité afin de valider le passage à l'étape suivante.

En effet, les BPF décrivent que : « Tout écart identifié doit être traité avant de passer à l'étape de qualification suivante. Il est toutefois reconnu, dans certains cas, qu'il peut être approprié d'effectuer en même temps la QI, la QO et la QP. Il peut également être acceptable de valider le procédé en même temps que la QP». (6)

Afin de maîtriser ce processus de Qualification & Validation, une preuve documentée résumant les résultats et les conclusions obtenus à chaque étape doit être rédigé.

Celle-ci permet de statuer de l'utilisation spécifique de l'équipement selon les critères d'acceptation définis en amont (*exemple : dans un protocole*). Ce rapport permet également d'avoir confiance dans le fonctionnement de l'équipement de façon reproductible et fiable conformément aux cahiers des charges et aux exigences réglementaires.

Les définitions de chaque étape de Qualification & Validation sont les suivantes :

- **Cahier des charges de l'utilisateur (CCU)**

Le fabricant doit définir les spécifications pour les équipements : spécification business, spécification fonctionnelle et spécification design. Pour lister ces spécifications, le fabricant doit rédiger un cahier des charges.

Ce cahier des charges de l'utilisateur doit garantir la prise en compte des attributs critiques essentiels à la qualité des produits ainsi que des risques identifiés en lien avec les procédés de fabrication.

- **Qualification de conception (QC)**

La qualification de conception permet de démontrer et de documenter la conformité du cahier des charges de l'utilisateur avec les BPF.

- **Test d'acceptation en usine et sur site (TAU/TAS)**

Les tests réalisés par le fournisseur en usine permettent de vérifier la bonne réponse aux exigences de la solution. L'objectif est d'autoriser la livraison sur le site du fabricant.

Les tests réalisés par le fournisseur sur le site permettent de vérifier que la solution est toujours conforme aux exigences une fois installée en environnement client.(30)  
L'objectif est d'autoriser la réception de l'équipement par le fabricant.

Lorsque le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité de l'équipement, la revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués chez le fournisseur (par exemple lors des TAU), sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures de QI/QO.(6) Cela peut être également possible pour des équipements standards choisis sur catalogue (*exemple : table de mirage de type pharmacopée*).

Le fabricant doit vérifier que les équipements sont conformes aux spécifications de l'utilisateur et en adéquation avec les exigences des BPF. De façon générale, cela implique les étapes suivantes :

- **Qualification d'installation (QI)**

La QI permet de s'assurer que les éléments sont bien installés au bon endroit et que les informations fournies par le fournisseur sont les bonnes (concordance avec les spécifications de design).

A minima, les éléments suivants doivent être vérifiés :

- Les composants, équipements et autres installations ont été installés conformément aux spécifications ;
- Des instructions sont prévues pour le fonctionnement et la maintenance (le cas échéant) ;
- Les instruments sont correctement étalonnés et, le cas échéant, les alarmes associées sont opérationnelles.(6)

- **Qualification opérationnelle (QO)**

La QO permet de vérifier que le fonctionnement de la solution y compris dans les conditions les plus défavorables « worst case » réponde à l'attendu via la mise en place de tests et de preuves documentées (concordance avec les spécifications fonctionnelles).

- **Qualification de performance (QP)**

La QP permet de vérifier le bon fonctionnement du processus mis en place afin de garantir le bon fonctionnement en routine (en tenant compte des conditions les plus défavorables « worst case »), l'opération doit être reproductible 3 fois (ou plus / moins en fonction des AR) afin de valider le bon fonctionnement du processus.

Après validation de tous les éléments, une autorisation d'utilisation en routine consolide définitivement la réponse à la CCU.

- **Requalification**

La requalification périodique QO/QP est mise en place pour tous les équipements qualifiés, sa périodicité est définie selon une évaluation des risques.

Le statut qualifié doit être maintenu tant que l'équipement est en service. Toute modification apportée sur un équipement qualifié entraîne une requalification anticipée et une revue de validation.

- **La validation du procédé**

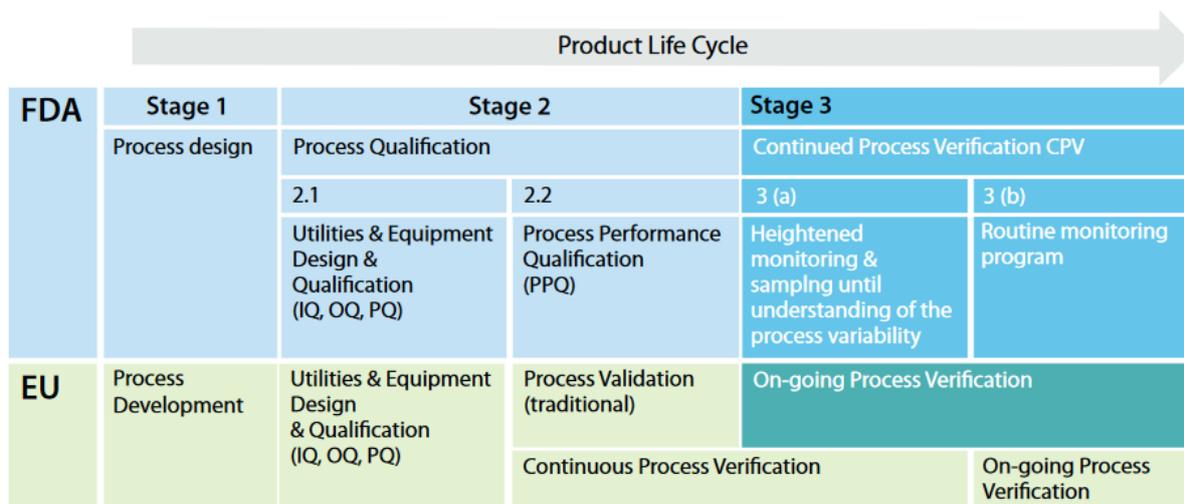
Les lots de validation du procédé correspondent aux premiers lots produits après la qualification des équipements. Pour valider le procédé, ces lots doivent être conformes en termes de CPP. Une validation initiale s'applique généralement en 3 lots consécutifs suivi d'une revalidation périodique.

Traditionnellement, les procédés sont périodiquement évalués afin de vérifier qu'ils fonctionnent encore de manière valide. Lorsqu'aucune modification significative n'a été faite sur le procédé, et qu'une revue de qualité confirme que le procédé produit conformément à ses spécifications, il n'y a normalement pas besoin de revalider.

Les nouvelles directives européennes et américaines renforcent le fait que la validation d'un procédé n'est pas un événement temporel mais continu dans le cycle de développement du produit :

- "Continuous process verification" est une approche alternative pour la validation de procédé dans laquelle les performances du procédé sont monitorées et évaluées en continu lors de la fabrication ;

- “Continued Process Verification” (CPV) correspond à la vérification continue du procédé sur un nombre de lots prédéfinis (*objectif : confirmer la performance et la robustesse*) suivi d’un monitoring en continue (*objectif : identifier les dérives du procédé et maintenir l’état validé*).



**Figure 10.** Les étapes de la validation (31)

De plus, l’analyse de risque (AR) peut intervenir à n’importe quelle étape afin de coter un ou plusieurs risque(s) par rapport aux spécifications.

### III. Analyse de risque

#### A. Définition et objectif

Le risque est défini comme une menace sur un résultat attendu, lié à l’occurrence d’apparition d’un évènement et à la gravité de l’impact généré.

Ainsi la gestion du risque est une partie essentielle du système qualité dans l’industrie pharmaceutique des médicaments injectables, elle contribue à l’amélioration continue pour maintenir un niveau de qualité du produit suffisant. Cette approche qualité permet une proactivité concernant l’identification, l’évaluation et le contrôle des risques potentiels de qualité présent sur l’ensemble du cycle de vie du médicament comme décrit dans la guideline ICH Q9 « Risk Management ». Ce texte définit les principes généraux de gestion du risque qualité et il fournit les différents outils existants pour mettre en pratique celle-ci. (32)

Dans notre cas, l’analyse de risque est un outil essentiel pour prendre des décisions concernant l’étendue et la portée de la qualification (*étude de sensibilité et qualification*

de défaillance). L'analyse de risque permettra de déterminer les défauts à rechercher et de classer ces défauts. Cette analyse améliore la connaissance des particules et des autres défauts générés par le procédé de fabrication. De plus, l'analyse contribue à la détermination de l'impact potentiel de ces défauts sur le patient en définissant une criticité.

Désormais intégrée aux BPF, l'approche de management du risque est devenue une obligation réglementaire pour le risque lié à la qualité. En effet ; il est apparu vite indispensable d'aller au-delà de la simple cartographie des risques pour viser un véritable dispositif de maîtrise des risques.

## B. Processus de gestion du risque qualité

Le processus de gestion du risque qualité se caractérise par une succession d'étapes en commençant par l'appréciation du risque suivi de la maîtrise du risque et de revue du risque.

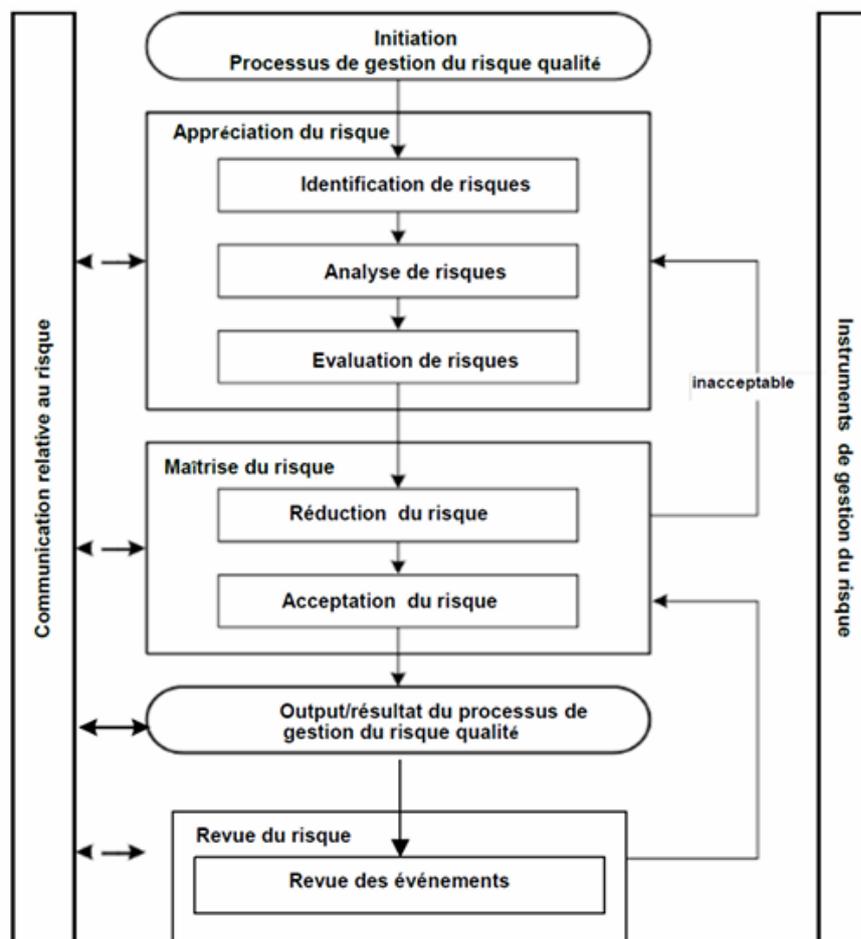


Figure 11. Les étapes du processus de gestion du risque (32)

L'appréciation du risque associé aux dangers se décompose en trois étapes : l'identification des dangers, l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers.

Grâce à cette appréciation du risque, les utilisateurs peuvent par la suite maîtriser les risques en deux étapes : la réduction et l'acceptation de celui-ci.

### **Phase 1 : Initiation de la gestion du risque**

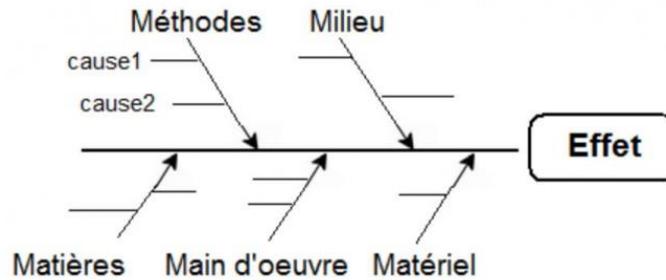
Les étapes pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque ;
- Rassembler les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine, utile à l'évaluation du risque ;
- Identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires ;
- Préciser l'échéancier, les livrables et le niveau de prise de décision adapté au processus de gestion du risque potentiel.

### **Phase 2 : Identification du risque**

L'identification des risques vise à identifier l'exposition d'une organisation à l'incertitude et requiert une connaissance précise de celle-ci, de ses objectifs stratégiques et opérationnels, des facteurs critiques de succès et des menaces. (33)

Cette phase d'identification peut être éclairée par l'application d'un diagramme d'Ishikawa. Ce diagramme est une méthode déductive élaborée à partir d'échange par une équipe pluridisciplinaire sur un problème. Les causes à l'origine d'un effet sont identifiées et structurées sous la forme d'un graphique visuel selon 5 M : Milieu, Matériel, Méthode, Main-d'œuvre et Matières.



**Figure 12.** Méthode d'Ishikawa (5M)

### **Phase 3 : Analyse du risque**

Lorsque le risque en question est bien défini, un outil de gestion du risque approprié et les types d'information nécessaires à la résolution du problème lié à ce risque seront plus facilement identifiables.

L'outil de gestion du risque nommé AMDEC pour Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité est la méthode de référence pour la HAS et il est l'outil utilisé lorsque l'on souhaite analyser un processus de fabrication.

Le mode de défaillance est la forme observable du dysfonctionnement d'un produit, d'un outil de fabrication ou d'un processus étudié. La cause de la défaillance correspond à l'anomalie pouvant conduire à la défaillance tant dis que l'effet de la défaillance correspond aux conséquences subies par le produit, le personnel de production, les patients, l'environnement et/ou les biens.

L'analyse de risque de type AMDEC se base sur trois facteurs : **la sévérité par rapport au risque patient, la détectabilité et la fréquence d'apparition du défaut**

Pour aider à définir précisément les risques, trois questions fondamentales sont souvent utiles :

- Quels problèmes pourraient se poser ?
- Quelle est la probabilité que ces problèmes se posent ?
- Quelles sont les conséquences (sévérité) ?

Pour répondre à toutes ces questions, la forme pharmaceutique, l'indication thérapeutique, le dosage, le type de défaut, le mode d'administration ou encore la sécurité lors de l'utilisation doivent être pris en compte.

#### **Phase 4 : Evaluation du risque**

L'équipe pluridisciplinaire détermine préalablement les échelles de cotation. Par la suite, une comparaison du risque avec des critères de risque donnés est réalisée. Les évaluations de risque tiennent compte de l'importance des données recueillies pour chacune des trois questions.

Lors de l'évaluation du risque, le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel.

Lorsque le risque est exprimé de façon quantitative, une probabilité numérique est employée (cotation). Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs devant être définis le plus précisément possible (niveau « haut » ; « moyen » ; « bas »). Par la suite, une cotation est employée pour définir plus précisément les adjectifs de classement des risques.

#### **Phase 5 : Réduction du risque et Acceptation du risque**

A partir de cette étape, on décide d'accepter, de diminuer voire de supprimer le risque initial.

La gestion du risque vise à réduire les différentes formes ou sources de risque par des actions préventives, correctives ou palliatives, une fois les vulnérabilités majeures évaluées. (33)

La maîtrise du risque permet de passer le risque sous le seuil acceptable. Pour cela, on peut mettre en place des mesures pour diminuer la gravité, la probabilité des dommages mais également améliorer la détectabilité des dangers.

Si le risque initial n'est pas accepté, une réduction du risque est requise afin d'obtenir un risque résiduel. Ce risque résiduel est défini comme celui qui subsiste après l'application des politiques de maîtrise des risques. (33)

Après cette réduction du risque, une évaluation du risque résiduel permet de statuer de l'acceptation du risque (balance bénéfice/risque). Cette séquence est à reboucler jusqu'à obtenir un niveau de risque résiduel acceptable.

Au cours de cette étape, il est essentiel de se questionner sur le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources. En effet, la diminution d'un risque peut en générer de nouveaux.

### **Phase 6 : Communication des risques**

La communication des risques est le partage des informations relatives à ces risques et à sa gestion entre la personne décisionnaire et les autres parties prenantes.

### **Phase 7 : Revue du risque qualité**

Cette phase permet de réévaluer le risque en réalisant une revue des évènements (*prévu comme un changement ou imprévu comme une déviation*).

Ces phases sont plus ou moins facile à appréhender. L'évaluation du risque est une étape du processus qui demande une méthodologie suffisamment bien décrite pour la maîtriser et la mettre en œuvre.

## **C. Méthodologie**

L'AMDEC est un processus multidisciplinaire qui permet de coter trois indices soit :

- Un indice de fréquence de survenue de chaque mode de défaillance ;
- Un indice de sévérité des conséquences de la survenue du mode de défaillance ;
- Un indice de capacité de détection du mode de défaillance.

Puis ce processus permet de calculer le produit des trois indices en fonction du mode de défaillances. (34)

### *1. Sévérité*

Les BPF déterminent la sévérité (également appelée gravité) comme la mesure des conséquences possibles d'un danger. Dans le cas d'un procédé de fabrication, l'atteinte de la santé du patient et du professionnel de santé est la conséquence possible du danger (risque d'impact sur les attributs SQIPP du produit).

**Tableau 4.** Échelle de cotation de l'indice sévérité

<b>Sévérité</b>		
Cotation	Niveau de risque	Justification
20	Forte	Possible impact sur le produit fabriqué et risque potentiellement menaçant pour la santé du patient et/ou du professionnel de santé.
10	Moyenne	Possible impact sur le produit fabriqué et un léger effet indésirable sur le patient et/ou le professionnel de santé
5	Faible	Faible impact sur le produit fabriqué et sans impact pour le patient et/ou le professionnel de santé.
1	Négligeable	Pas d'impact sur le produit fabriqué et sur le patient et/ou le professionnel de santé.

### 2. Occurrence

Les BPF caractérisent l'occurrence par la fréquence d'apparition d'un risque spécifique.

**Tableau 5.** Échelle de cotation de l'indice occurrence

<b>Occurrence</b>		
Cotation	Niveau de risque	Justification
20	Occurrence très fréquente	Événement systématique
10	Occurrence fréquente	Événement fréquent mais non systématique.
5	Occurrence rare	Événement accidentel avec fréquence faible.
1	Occurrence très rare	Évènement avec une fréquence exceptionnelle ou jamais observée.

### 3. Détectabilité

Finalement la détectabilité est spécifiée comme la capacité à mettre en évidence ou identifier un danger.

**Tableau 6.** Échelle de cotation de l'indice détectabilité

Détectabilité		
Cotation	Niveau de risque	Justification
1	Forte	Haute probabilité de détection ou toujours détectable.
5	Moyenne	Probabilité moyenne de détection.
10	Faible	Faible probabilité de détection
20	Très faible	Non détectable.

#### 4. Indice de criticité

Après la détermination du niveau de risque de chaque mode de défaillance pour les trois indices, l'échelle de cotation numérique des indices permet de calculer l'indice de criticité (Risk priority number, RPN en anglais) de chaque mode de défaillance. (33)

*Risk prority number (RPN)*

= Probabilité de l'occurrence (O)x Sévérité de l'effet (E)x Détection de l'effet(D)

*Exemple : Pour un mode de défaillance donné et coté à l'aide d'échelles de 1 à 4 : le risque le moins élevé donne une valeur de 1 (1 x 1 x 1) alors que le risque le plus élevé donne un produit de 64 (4 x 4 x 4).*

Après la détermination de la valeur numérique du RPN pour chaque mode de défaillance, une échelle de cotation numérique de l'indice de criticité permet de statuer de la criticité de chaque mode de défaillance en mineur, majeur ou critique.

**Tableau 7.** Échelle de classification du risque

Cotation	Définition	Justification
<b>≥ 2 500</b>	Elevé	<p>Risque élevé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque patient</li> <li>- Risque de conformité majeur ou critique au dossier d'autorisation de mise sur le marché</li> </ul> <p>Des actions de détection et de maîtrise du risque sont obligatoires (intégration du défaut dans la défauthèque ou rationnel).</p>
<b>1000 ≤ XX &lt; 2500</b>	Modéré	<p>Risque moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque produit ou process</li> <li>- Risque potentiel sur la sécurité patient ou de conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché.</li> </ul> <p>Des actions de détection et de maîtrise du risque sont recommandés (ou argumentaire).</p>
<b>400 ≤ XX &lt; 1000</b>	Faible	<p>Risque faible/acceptable : Absence de risque produit, process et sur la conformité au dossier d'autorisation de mise sur le marché.</p> <p>Aucune action est requise.</p>
<b>&lt;400</b>	Négligeable	Pas d'action nécessaire

Grace à la détermination de la criticité de chaque défaut issu du processus de fabrication de médicaments injectables, nous pouvons hiérarchiser et prioriser les défauts à rechercher lors de l'inspection visuelle. L'analyse de risque facilite le choix des défauts à retenir pour la qualification, ils pourront être sélectionner dans la constitution des défauthèques.

## IV. Etude de sensibilité

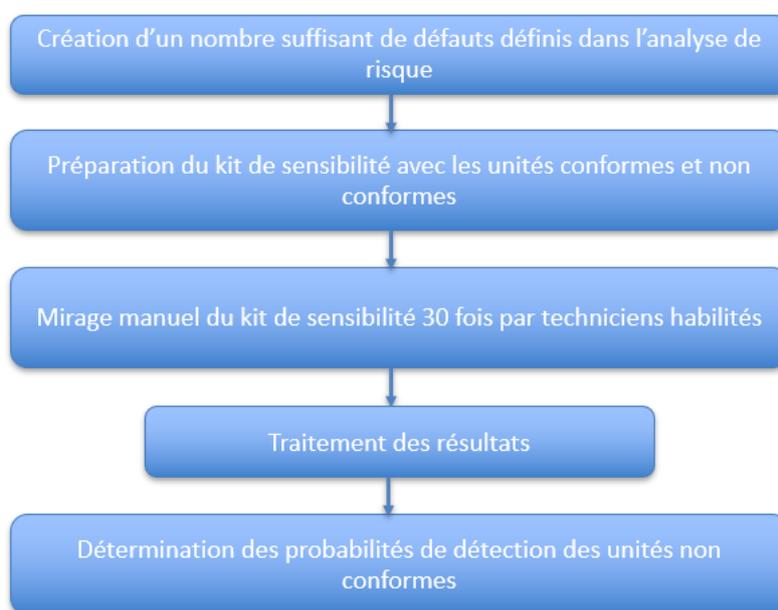
Au sein de la stratégie de maîtrise qualité ; la capacité à détecter les défauts particuliers est à prendre en compte. Pour déterminer cette détectabilité et établir la zone de rejet, une étude de probabilité de détection manuelle est à mettre en œuvre.

### A. Définition et objectif

L'étude de sensibilité permet de définir le seuil de taille auquel une particule est détectable par les inspecteurs de mirage. Ces données issues de l'étude serviront de repère pour la qualification des équipements avec automatisme mais également pour la constitution des défauthèques d'habilitation. (1) De plus, l'étude caractérise les performances des inspecteurs de mirage.

### B. Méthodologie

L'étude de sensibilité se déroule en 5 étapes :



**Figure 13.** Les étapes de l'étude de sensibilité

Cependant toute étude requiert en amont la vérification de pré-requis afin de la réaliser dans des conditions suffisamment représentatives de celles qui seront appliquées en routine. Ces pré-requis peuvent être définis dans un protocole.

Les points à maîtriser avant de débiter l'étude de sensibilité sont les suivants :

- Le système informatique traitant les données doit être validé ;
- Le personnel réalisant les tests doit être habilité à l'activité de mirage manuel ;
- Le personnel doit avoir eu une formation théorique sur la qualification & validation mais également avoir eu une lecture accompagnée du protocole ;
- L'ensemble des défauts identifiés, correspondant aux risques, et leurs éventails de taille ont au préalable été définis dans l'analyse de risque. Il peut être intéressant de s'appuyer à l'initial sur les défauts connus par les fournisseurs des matières premières (*flacon, bouchon et capsule...*) ;
- Les unités du kit doivent être identifiées par une méthode qui n'influence pas la détection par l'inspecteur (*numérotation au jet d'encre, QR code, marquage UV...*).

### 1. Préparation du kit

L'étude de sensibilité suit la méthode statistique définie par Knapp, c'est-à-dire que celle-ci consiste à mirer par plusieurs techniciens des unités contenant des défauts (entre 5 et 15% du kit) et des unités conformes (entre 85 et 95 % du kit) réparties aléatoirement.

La formulation et le format du contenant sont choisis en fonction de ce qui est produit par le fabricant. Concernant le produit utilisé, il est possible d'utiliser l'eau pour injection comme véhicule.(25)

La taille du kit doit, à minima, permettre de couvrir une période d'inspection visuelle sans pause. En dehors de ce critère, elle est déterminée selon plusieurs facteurs tels que :

- le nombre de types de défauts voulant être testés pour le produit ;
- la quantité de caractéristiques à représenter par défaut ;
- la quantité de répliques de défauts (il est recommandé d'utiliser entre 1 et 5 répliques par type/taille/caractéristique de défaut selon la variabilité potentielle du défaut) ;
- le ratio défauts/unités conformes.(35)

Concernant la composition du kit, il est recommandé d'exécuter des études de PoD sur les défauts critiques et majeurs générés par le procédé de fabrication ou par un laboratoire certifié. Il n'est pas indispensable de les dérouler pour les défauts mineurs.

Tandis que pour la taille des défauts, il peut être nécessaire de dérouler une pré-étude pour définir ce qui est visible et justifier la taille minimum testée (*basé sur les données de détection disponibles : essais de développement, données sur des équipements similaires, etc...*). Il est recommandé de tester 5 tailles différentes pour chaque type de défaut.(35)

*Exemple : L'USP 1790 donne des recommandations en termes de tailles à tester pour les défauts de type "particules" et "fibres" dans des flacons présentant une solution translucide de 10ml :*

- *Particules : tailles allant de 100µm à 500µm avec des incréments de 100µm ;*
- *Fibres : une PoD  $\geq 70\%$  est attendue vers 500µm, il est donc raisonnable de tester des fibres allant de 250µm à 2000µm.*

Finalement quand le kit est prêt, il est recommandé de faire confirmer par une personne habilitée à l'inspection visuelle et ne participant pas à l'étude : la présence d'un seul défaut par unité et la conformité de l'identification.

## *2. Déroulement des inspections visuelles du kit :*

Il est recommandé de mirer l'ensemble du kit au moins 30 fois avec minimum 5 personnes participant à l'étude. Cette recommandation vise à avoir un nombre de passages statistiquement représentatif et de prendre en compte la variabilité entre les personnes. (35) Il est recommandé que les personnes participant à l'étude soient représentatives de l'ensemble des techniciens. De plus, il est recommandé de réaliser les passages en début, milieu et fin de poste pour prendre en compte la fatigue. (25)

Pour démarrer dans de bonnes conditions, le personnel doit s'assurer que le paramètre de l'intensité lumineuse est compris dans l'intervalle accepté par la Ph.Eur par un luxmètre étalonné.

Après les 30 passages d'inspection visuelle, les conditions de mirage suivantes sont à vérifier :

- La cadence d'inspection doit respecter les 10 secondes par unité ;
- Le temps de passage doit être respecté comme décrit par le fabricant ;
- Le temps de pause entre deux passages doit être respecté comme décrit par le fabricant ;
- La plage des passages doit encadrer les horaires de poste pour prendre en compte la fatigue.

L'ensemble de ces critères permettent de valoriser les résultats issus de l'étude de sensibilité.

### **C. Interprétation des résultats**

L'interprétation des résultats issus de l'étude de sensibilité est basée sur les études de Julius Knapp. Ce chercheur a déployé un processus probabiliste rendant pertinent la décision de rejeter ou accepter des unités de médicaments injectables. Au travers de son travail, Julius Knapp a permis d'apporter des informations essentielles concernant la limite de détection des particules en inspection visuelle manuelle et a permis de rendre reproductible le processus de mirage.

L'inspection visuelle d'ampoules injectables a été le sujet de plusieurs études réalisées dans des conditions similaires. A l'issue de ces études, les résultats ont conclu à une probabilité de rejet d'une unité de 70% pour des particules de 100 micromètres de diamètres. Ainsi, il a suggéré que la limite de détection des particules visibles à l'œil humain était de 100 microns. (36)

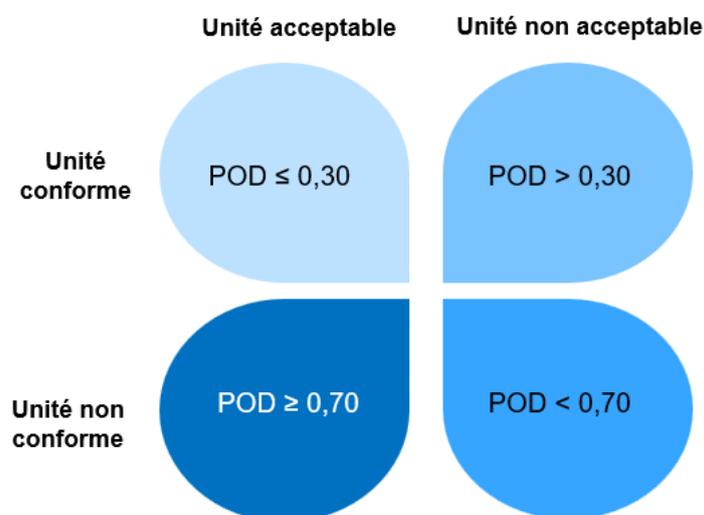
Malgré une limite déterminée à 100 microns par Knapp, il est décrit dans d'autres textes que l'approche manuelle commence à avoir une détection fiable et reproductible (POD proche de 70 %) lorsque la taille des particules atteint 150  $\mu\text{m}$ .

Tout changement dans le produit, le contenant ou le matériau particulaire par rapport à ces conditions idéalisées entraînera un déplacement du seuil de détection visible au-dessus de 150  $\mu\text{m}$ .(21)

Pour déterminer de la même façon que Knapp la probabilité de détection des particules issus du processus de production du fabricant, une formule simple est à appliquer :

$$\text{Probabilité de détection (POD)} = \frac{\text{Nombre de fois où le flacon a été rejeté}}{\text{Nombre de fois où le flacon a été inspecté}} \quad (15)$$

Comme le souligne Knapp, le quotient de chaque unité analysée est comparé à deux valeurs clefs pour déterminer de l'acceptabilité des unités comme une unité conforme ou comme une unité non conforme :



**Figure 14.** Interprétation des résultats de POD

C'est ainsi que Knapp a défini 3 zones en fonction des tailles de particules visibles présentes dans les contenants et de la probabilité de détections de celle-ci : la zone d'acceptation, la zone de rejet et la zone grise. Ces trois zones sont cadrées en fonction des deux valeurs présentées plus haut (Figure 13).

ZONE	PROBABALISTIC REJECTABILITY LIMITS, P <sub>R</sub>	CONTAINER ACCEPTABILITY
Accept Zone	0.0 * P <sub>R</sub> * 0.30	FULLY ACCEPTABLE
Gray Zone	0.3 > P <sub>R</sub> < 0.7071	ACCEPTABLE QUALITY CONTAINERS THAT CAN BE SACRIFICED TO ENSURE THE REJECTION OF THE 'MUST-REJECT' REJECT ZONE CONTAINERS
Reject Zone	0.7071 * P <sub>R</sub> * 1.0	'MUST-REJECT' CONTAMINATION MOST DETECTABLE PARTICLE CONTAMINATED CONTAINER GROUP

**Figure 15.** Limites statistiques avec lesquelles la qualité des unités contaminés par des particules visibles peut être défini (37)

Comme décrit plus tôt, la méthodologie Knapp indique une zone de rejet (RZ) entre 0,7 et 1 : c'est-à-dire que le produit a un défaut visible et est à rejeter.

La zone des unités conformes correspond à l'intervalle de 0 à 0,3 : c'est-à-dire que le produit est sans défaut visible et est à accepter.

Enfin, Knapp décrit une zone grise représentée par une valeur entre 0.3 et 0,7. Cette zone correspond à l'incertitude dans laquelle les unités sont acceptables mais non prise en compte comme conforme afin d'assurer le rejet total des unités présentant des particules.

Les particules dans la zone de rejet sont utilisées pour le calcul du mRZE (Manual Reject Zone Efficiency), qui représente la performance du mirage manuel :

$$\begin{aligned}
 & \text{Manual Reject Zone Efficiency (mRZE)} \\
 & = \frac{\text{Somme des PODs des unités avec PoD} \geq 70\%}{\text{nombre d'unités dans la zone de rejet}} \times 100 \% \quad (38)
 \end{aligned}$$

Ce critère de qualification correspond à la probabilité de détection moyenne de toutes les unités ayant une POD  $\geq 70\%$ .(35)

Tous les taux de détection détectés à 70% ou plus sont pris en compte pour calculer le RZE du mirage manuel. Les taux de détection inférieurs à 70% sont exclus du calcul.

Pour conclure, l'analyse du POD et du mRZE contribue à la validation du procédé de mirage manuel. De plus, ces analyses permettent de réaliser par la suite le Knapp test, c'est-à-dire la validation du procédé de mirage semi-automatique et automatique par comparaison avec la méthode de référence. Finalement, les défauts avec un POD  $\geq$  70% pourront être intégrés dans la défauthèque d'habilitation du personnel.

Après avoir défini les étapes de qualification et validation à suivre pour maîtriser le procédé d'inspection visuelle, nous allons aborder ci-dessous son application au sein d'une industrie pharmaceutique spécialisée dans les produits plasmatiques.

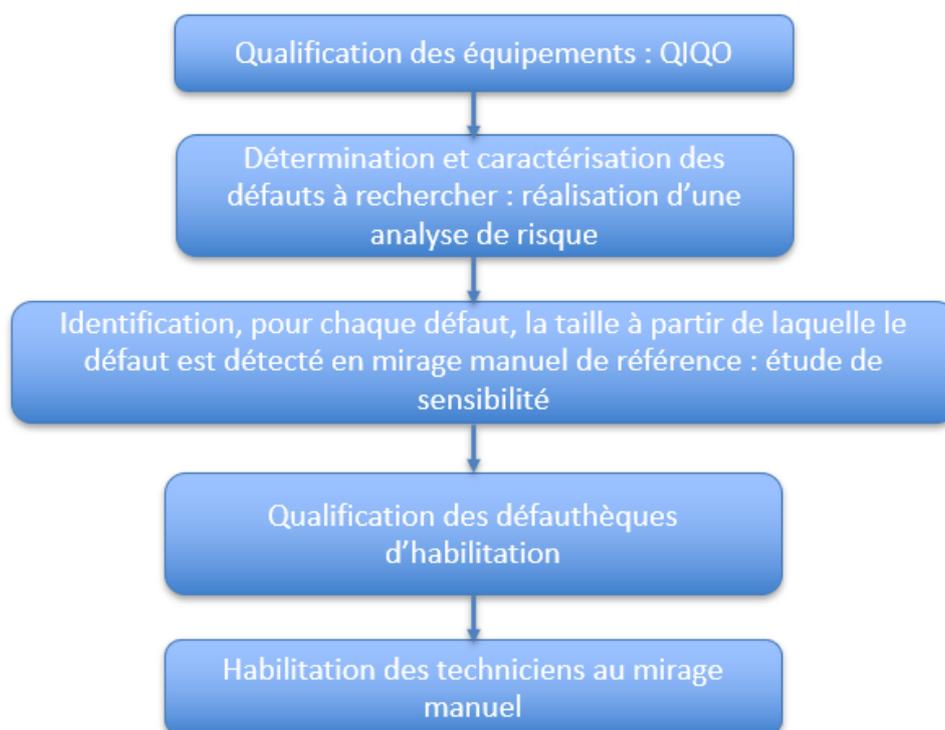
## **PARTIE 3 : Application au sein d'une industrie pharmaceutique spécialisé dans les produits plasmatisques**

Dans le cadre de l'implémentation d'une nouvelle usine, la stratégie de gestion des changements est un élément essentiel du système de management qualité à prendre en compte. Dans celle-ci, nous avons défini que la transposition de fabrication entre les sites déjà existants vers un nouveau site nécessite d'être soumis à une autorisation de mise en exploitation. Cette autorisation de mise en exploitation ne peut être délivrée qu'après la réalisation d'un ensemble de livrables conformément aux attendus.

Concernant la mise en exploitation du secteur d'inspection visuelle, les livrables en partie requis ont été listés dans les parties 1 et 2, ce sont les points clefs de la maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle.

Ici, les méthodes d'inspection les plus adaptées pour les produits plasmatisques sont le mirage manuel et le mirage semi-automatique. Au sein de notre cas d'application, seule l'inspection visuelle manuelle est présentée.

La stratégie choisie et présentée ici se déroule dans l'ordre chronologique suivant :



**Figure 16.** Stratégie de mise en exploitation du secteur inspection visuelle

Les tables de mirage de type pharmacopée sont des équipements simples ne nécessitant pas de qualification de performance pour être qualifiés.

La qualification d'installation et opérationnelle permet de vérifier que le lieu de travail est propice à l'activité (bruit, température, humidité) mais également d'assurer que l'intensité lumineuse respecte la réglementation à tous les points où les unités peuvent être inspecté. Une cartographie des tables permet de mettre en pratique cette vérification exhaustive.

A la suite des tests de QI/QO, la stratégie de qualification et validation s'appuie sur le déploiement d'une analyse de risque puis d'une analyse de sensibilité pour maîtriser le procédé. Finalement, la qualification des défauts spécifiques aux produits plasmatiques contribuera à la formation du personnel.

## **I. Les produits plasmatiques**

Les médicaments plasmatiques sont des produits dérivés du sang. En son sein, on y retrouve de nombreuses protéines comme :

- L'albumine ;
- Des facteurs de la coagulation (*tel que le fibrinogène ou encore le facteur de Willebrand*) ;
- Des anticorps (*comme l'immunoglobuline*).

Selon la sensibilité de la protéine isolée, les fabricants peuvent s'orienter vers deux formes galéniques : liquide ou lyophilisée. La forme liquide n'est pas toujours la forme la plus adaptée aux produits stériles injectables. La forme lyophilisée s'impose comme seul moyen de conservation pour de nombreux produits biologiques instables sous forme liquide (notamment pour les protéines issues du fractionnement plasmatique).

Les produits plasmatiques ont des caractéristiques physiques significativement différentes selon la protéine fractionnée. Ils peuvent influencer l'inspection visuelle.

Dans notre cas, le nouveau site sera en capacité de produire sous forme liquide les deux protéines suivantes :

**Tableau 8.** Caractéristiques physiques de l'albumine et l'immunoglobuline

	<b>Albumine</b>	<b>Immunoglobuline</b>
<b>Coloration</b>	Incolore, jaune, ambre ou vert, limpide	Incolore, brun pâle ou jaune pâle, limpide ou légèrement opalescent
<b>Viscosité</b>	4,24cP	2,62 cP
<b>Densité</b>	1,07	1,035
<b>Mousse après agitation</b>	++	+
<b>Agrégat protéique</b>	oui	non

Remarque : Les médicaments sous forme lyophilisée produits par ce nouveau site ne seront pas développés ici.

Afin de maîtriser le processus de fabrication le moins utilisé pour les médicaments plasmatiques, celui liquide, un exercice de gestion du risque a été initié par une équipe pluridisciplinaire.

### **A. Analyse de criticité**

Nous avons dans un premier temps, identifié les types de défauts en se basant sur l'expérience des anciens sites. Nous en avons quantifié huit (voir en Annexe 1 les photographies des types défauts) :

1. Flacon sans garantie d'intégrité (choc, fêlure) ;
2. Défaut esthétique flacon (Rayure) ;
3. Sertissage sans garantie d'intégrité ;
4. Défaut esthétique capsule/bouchon (Frise ou coup au niveau de la jupe) ;
5. Volume non conforme ;
6. Agrégat protéique ;
7. Particule (corps étranger) ;
8. Trouble (voile microbien).

Pour ces huit types de défauts, nous nous sommes questionnés sur le risque qu'ils peuvent engendrer. La réponse binaire (oui/non) à ces questions ont permis de définir la criticité du type de défaut (Cf. partie 1. III. A).

Le déroulement des questions débute toujours par celle correspondant à la plus grande criticité.

Si nous répondons oui à cette question, l'analyse s'arrête à cette étape et le risque le plus élevé est retenu. En effet, ce cas est applicable même si nous répondons non aux questions suivantes.

Par contre si nous répondons non à cette première question, l'analyse se poursuit à la question suivante en respectant le fonctionnement énoncé plus haut.

Pour conclure sur cette analyse de criticité, les huit défauts sont repris dans le tableau ci-dessous avec leur criticité :

**Tableau 9.** Analyse de criticité des types de défauts observables à l'inspection visuelle

Type de défaut		Risque d'impact direct sur les attributs SQIPP du produit	Risque de réclamation	Risque fonctionnel	Risque de ternir l'image	Criticité
1	Flacon sans garantie d'intégrité ( <i>choc, fêlure</i> )	OUI				Critique
2	Défaut esthétique Flacon ( <i>Tache, Flacon déformé, Rayure</i> )	NON	NON	NON	OUI	Mineur
3	Sertissage sans garantie d'intégrité	OUI				Critique
4	Défaut esthétique capsule/bouchon ( <i>Frise ou coup au niveau de la jupe</i> )	NON	NON	NON	OUI	Mineur
5	Volume non conforme	NON	NON	OUI		Majeur
6	Agrégat protéique	NON	OUI			Majeur
7	Particule ( <i>corps étranger</i> )	OUI				Critique
8	Trouble ( <i>voile microbien</i> )	OUI				Critique

Légende :

- Un score rouge oriente vers une classification Critique.
- Un score orange oriente vers une classification Majeure.
- Un score vert oriente vers une classification Mineure.

Cette analyse de criticité a été notre point de départ pour coter l'indice de sévérité de l'analyse de risque des défauts observés dans les produits plasmatiques liquides.

## **B. Analyse de risque de type AMDEC des défauts observés dans les produits liquides**

Dans les cas d'un nouveau site, il n'est pas toujours réalisable de s'appuyer sur l'analyse de risque des autres sites de l'industriel. Nous avons réexécuté l'exercice de gestion du risque (Cf. figure 10). La liste exhaustive des défauts est générée à travers une analyse de risque des procédés en amont de l'étape du mirage (type AMDEC).

Cela passe par la caractérisation physique du défaut, l'identification des endroits où le défaut a été généré, l'évaluation du risque et l'estimation du RPN de chaque défaut.

Nous avons commencé par définir notre problème qui est : la création de défauts au cours du processus de fabrication des médicaments injectables. Le risque associé est de commercialiser des médicaments avec un défaut et donc de ne pas le retirer du lot conforme.

Par la suite, nous avons réalisé des diagrammes d'Ishikawa pour chaque étape du processus de fabrication : Fournisseurs → Logistique/ Entrée de ligne → Préparation du matériel stérile (PMS) → Répartition → Sortie de ligne

A l'issue de cette étape, nous avons identifié 132 causes pouvant engendrer l'apparition d'un défaut répartis en :

- 47 causes Matières ;
- 45 causes Méthode ;
- 27 causes Matériel ;
- 10 causes Main d'œuvre ;
- 3 causes Milieu.

Lors de l'implémentation du nouveau site, l'expertise des fournisseurs nous a permis de rendre l'analyse la plus exhaustive possible. Concernant les défauts sur le

contenant, nous nous sommes basés sur la liste des défauts connus par notre fournisseur de flacon.

Finalement nous avons personnalisé notre grille de cotation pour la rendre plus opérationnelle et nous avons conclu sur les cotations suivantes :

**Tableau 10.** Grille de cotation appliqué à l'inspection visuelle

<b>Sévérité</b>		
Cotation	Niveau de risque	Justification
20	Forte	Impact critique sur le produit fabriqué et sur la santé du patient et/ou du professionnel de santé (pouvant aller jusqu'au décès du patient).
10	Moyenne	Possible impact sur le produit fabriqué et un léger effet indésirable sur le patient et/ou le professionnel de santé.
5	Faible	Faible impact sur le produit fabriqué et sans risque pour le patient et/ou le professionnel de santé (impact esthétique).
1	Négligeable	Pas d'impact sur le produit fabriqué et sur le patient et/ou le professionnel de santé (pas de mention dans les BPF).

L'analyse de criticité a permis de déterminer la gravité du défaut, indépendamment des autres facteurs. En effet un défaut peut être critique mais celui-ci n'arrivera peut-être jamais jusqu'à l'étape d'inspection visuelle.

<b>Occurrence</b>		
Cotation	Niveau de risque	Justification
20	Occurrence très fréquente	Evènement systématique (Plusieurs fois par mois).
10	Occurrence fréquente	Evènement fréquent mais non systématique (1 fois par mois).
5	Occurrence rare	Evènement accidentel avec fréquence faible (Quelques fois par an).
1	Occurrence très rare	Evènement avec une fréquence exceptionnelle ou jamais observée (Jamais apparu).

A l'exception du facteur de gravité, les facteurs d'occurrence et de détectabilité sont déterminés exclusivement pendant l'analyse de risque.

D'une part, l'occurrence est la probabilité que ce défaut survienne sur la ligne de production.

D'autre part, la détectabilité permet d'identifier nos moyens de détection en amont de l'inspection visuelle. Si ce n'est pas réalisable, la détectabilité permet d'identifier si le défaut est facilement détectable à l'étape d'inspection visuelle.

<b>Détectabilité</b>		
Cotation	Niveau de risque	Justification
1	Forte	Haute probabilité de détection ou toujours détectable
5	Moyenne	Probabilité moyenne de détection (est détectable à l'inspection visuelle)
10	Faible	Faible probabilité de détection (peut être détectable à l'inspection visuelle, exemple : fibre)
20	Très faible	Non détectable (aucune source de détection).

La matrice recensant les types de défaut générés, leur niveau de risque et leur classification après mitigation est la suivante :

**Tableau 11.** Analyse de risque des types de défauts issus du processus de fabrication

Type de défaut		Gravité moyenne	Occurrence moyenne	Détectabilité moyenne	RPN moyen	Classification du risque
Contenu	Particule	20	5	5	500	Faible
	Agrégat protéique	10	5	5	250	Négligeable
	Volume non conforme	10	1	10	100	Négligeable
	Trouble (voile microbien)	20	5	1	100	Négligeable
Contenants	Flacon sans garantie d'intégrité (fêlure et choc)	20	5	5	500	Faible
	Défaut esthétique Flacon	5	5	5	125	Négligeable
	Sertissage sans garantie d'intégrité	20	5	5	500	Faible
	Défaut esthétique capsule	5	5	5	125	Négligeable

D'un point de vue macroscopique, les dangers identifiés semblent maîtrisés et ne requièrent aucune action. Pourtant au niveau microscopique, on distingue 7 dangers à maîtriser (répartis dans les catégories : « particule », « sertissage sans garantie d'intégrité » et « Flacon sans garantie d'intégrité »). Sachant que des actions sont recommandés, un travail d'amélioration continue sera initié pour ces 7 risques modérés.

Dans le cadre de ce travail, il serait intéressant de maîtriser l'activité de contrôle des flacons en entrée de ligne en implémentant une défautèque dans la formation pratique. Cette action permettrait d'éliminer les défauts flacons issus du processus de fabrication du fournisseur.

D'autre part, il serait pertinent d'évaluer une fréquence de remplacement de la lame de découpe des saches d'emballage.

Via ces deux exemples d'action à mettre en place, nous pourrions permettre de réduire le RPN de trois des sept risques classifiés modérés.

En parallèle de ce travail, nous avons initié celui de l'étude de sensibilité.

## **II. Etude de sensibilité**

Un travail préparatoire a été initié afin de confectionner le kit de l'étude de sensibilité. Dans un premier temps, une équipe pluridisciplinaire s'est concertée afin de déterminer le format à utiliser puis nous nous sommes attardés sur la constitution du kit.

### **A. Analyse du choix de format**

Afin de détecter les particules avec la taille la plus petite observable à l'œil humain dans nos conditions de routine, nous avons considéré le flacon de 250mL comme le format le plus favorable (best case, en anglais). Le format le plus favorable est celui retenu pour l'étude de sensibilité car le but de cette étude de déterminer les limites de capacité de détection des défauts du processus d'inspection visuelle.

Pour cela, des critères de choix ont été définis en tenant compte des spécificités du contenu des produits et du corps du contenant.

Une pondération a été introduite pour différencier les paramètres en fonction de leurs réels impacts sur les capacités des techniciens à discerner les défauts.

La notation est la suivante :

- 1 : on attribue la note 1 à la condition la plus défavorable au mirage
- 0 : on attribue la note 0 à la condition la plus favorable au mirage

Pour les critères de pondération de 35 et 40, on a attribué le score maximal au chiffre le plus élevé, on a attribué le score minimal au chiffre le plus bas.

Le produit qui a été choisi est celui possédant le plus petit total, tenant compte de la pondération.

## **B. Constitution du kit de sensibilité**

Nous souhaitons grâce à cette étude se focaliser sur notre aptitude à détecter un corps étranger dans notre produit. En effet, le kit sera composé de particule et de fibre. Ce choix s'ancre dans une démarche de maîtrise de la contamination particulaire et du risque patient. Les données de cette étude probabiliste sont fondamentales pour déterminer jusqu'à quelle taille de particules/fibres le processus d'inspection visuelle est capable de détecter.

Les défauts contenant classés critiques (intégrité du flacon) étant hautement détectables, il n'est pas pertinent de les étudier. Les données issues de la qualification de la défauthèque pour ces défauts permettront de déterminer leur POD.

Les types de particules connues de la production routine ont été incluses dans le kit (*particules de verre, particule de plastique et différentes fibres*).

Cependant, nous n'avons pas intégré de particule claire suite à une question de taille du kit. Cette absence est sans impact car les particules claires ont par logique une probabilité de détection comprises entre les particules de verre (particules les moins détectables) et les particules sombres (particules les plus détectables).

Par manque de recul sur le processus de fabrication spécifique au nouveau site, l'ensemble des particules ont été créées artificiellement. Les particules sombres et particules de verre sont des particules calibrées fournies par des fournisseurs externes, tandis que les fibres claires et sombres sont des défauts créés à partir de cheveux humains et dont la taille a été déterminée par le personnel de production (différent des techniciens réalisant l'inspection visuelle du kit de sensibilité).

La création des défauts créés par le personnel de production a été cadré par un protocole afin de définir la méthodologie à appliquer (maîtrise de la contamination particulaire et microbienne).

D'autre part, compte tenu de la cadence définie sur les tables de type Pharmacopée et de la manutention réalisée au cours d'une session de mirage, le nombre de flacon total devant constituer le kit de sensibilité, était de 360 flacons. Sachant que la stratégie choisie est d'intégrer environ 15 % d'unités non conformes dans le kit d'étude, le nombre de flacon présentant un défaut, était de 60 flacons.

Chaque type de particule a été représenté dans 5 tailles différentes et par 3 répliques de chaque taille.

Remarque : une seule particule est contenue dans chaque unité afin de ne pas fausser les résultats. Avant de réaliser l'étude, toutes les unités ont été mirées afin de vérifier la présence ou non de particules.

Finalement, nous avons considéré l'eau comme le véhicule le plus favorable afin de détecter les particules avec la taille la plus petite observable à l'œil humain dans nos conditions de routine.

**Tableau 12.** Synthèse des défauts présents dans le kit de l'étude de sensibilité

Kit d'étude de sensibilité		Quantité	
Nombre total d'unités		360	
Nombre d'unités non conformes		60	
Type de défaut	Particule sombre	100 µm	3
		200 µm	3
		300 µm	3
		400 µm	3
		500 µm	3
	Particule de verre	100 µm	3
		200 µm	3
		280 µm	3
		400 µm	3
		480 µm	3
	Fibre sombre	500 µm	3
		800 µm	3
		1000 µm	3
		1500 µm	3
		2000 µm	3
	Fibre claire	500 µm	3
		800 µm	3
		1000 µm	3
		1500 µm	3
		2000 µm	3

Parmi les problématiques rencontrées, la taille des particules de verre en est une. En effet, il n'est techniquement pas possible d'avoir des particules de verre calibrées allant de 100 µm à 500 µm avec des incréments de 100 µm (comme ce qui a été initié pour les particules sombres). Les tailles de particules calibrées sont issues des standards fournisseur. Nous avons donc opté pour des particules calibrées de 280 µm et 480 µm pour palier à cette problématique. Ce choix est sans impact. Une variabilité de 20 µm est tolérable car celle-ci est jugée non significative.

## C. Réalisation de l'étude

Pour minimiser les conséquences de la fatigue oculaire et augmenter le bien-être au travail, les techniciens ont 5 minutes de pause après chaque session de mirage, durant maximum 30 minutes. La lumière tamisée, la température ambiante et l'utilisation de chaise adaptée à l'inspection visuelle ont été considérées pour améliorer l'ergonomie de l'activité.

Par ailleurs, nous avons pris en compte la fatigue résiduelle en réalisant des sessions d'inspection visuelle en début, au milieu et en fin de poste et cela sur différents jours de la semaine.

Au cours de la stratégie, nous avons décidé de sélectionner 3 techniciens. Etant un nouveau site, nous avons un faible nombre de personne avec une expérience suffisante pour réaliser l'activité. Cette contrainte confronte les inspecteurs à mirer 10 fois le kit. Une personne ne réalisant pas l'activité d'inspection visuelle a supervisé l'étude en documentant le résultat de chaque unité mirée sur une fiche de test.

La fiche de test reprend les données suivantes :

- Le produit concerné ;
- La référence de l'équipement utilisée et la conformité de son intensité lumineuse ;
- L'identité de la personne inspectant le kit et la personne relevant les données ;
- Le numéro et la date du passage ;
- Le statut conforme ou non conforme donné par la personne inspectant le kit pour chaque unité ;
- La réconciliation des flacons.

## D. Interprétation des résultats

Après le mirage manuel, les 30 résultats par unités ont permis de calculer les PoD individuelles entre 0% et 100% de détection et de catégoriser les unités non conformes (Cf. Partie 2. IV. C.).

Seules les unités non conformes classées dans la catégorie « zone de rejet » nous intéressent ici.

**Tableau 13.** POD des unités non conformes du kit d'étude de sensibilité

Défaut		POD	Catégorie
Particule sombre	100 µm	20,0 %	Zone d'acceptation
	200 µm	72,2 %	Zone de rejet
	300 µm	87,8 %	Zone de rejet
	400 µm	98,9 %	Zone de rejet
	500 µm	97,8 %	Zone de rejet
Particule de verre	100 µm	33,3 %	Zone grise
	200 µm	37,3 %	Zone grise
	280 µm	80,0 %	Zone de rejet
	400 µm	84,4 %	Zone de rejet
	480 µm	93,3 %	Zone de rejet
Fibre sombre	500 µm	62,2 %	Zone grise
	800 µm	81,1 %	Zone de rejet
	1000 µm	83,3 %	Zone de rejet
	1500 µm	88,9 %	Zone de rejet
	2000 µm	92,2 %	Zone de rejet
Fibre claire	500 µm	54,4 %	Zone grise
	800 µm	84,4 %	Zone de rejet
	1000 µm	77,8 %	Zone de rejet
	1500 µm	90,0 %	Zone de rejet
	2000 µm	97,8 %	Zone de rejet

Remarque : Le POD pour chaque taille ci-dessus est la moyenne des trois répliques. Cette stratégie est envisageable car les particules sont calibrées et donc équivalentes. Dans ce cas, trois répliques mirées chacune 30 fois donne un POD identique à celui d'une réplique mirée 90 fois.

Nous pouvons conclure que nous sommes capables de détecter dans nos conditions d'inspection visuelle sur le nouveau site les particules de taille suivante :

- Les particules sombres à partir de 200  $\mu\text{m}$  ;
- Les particules de verre à partir de 280  $\mu\text{m}$  ;
- Les fibres sombres à partir de 800  $\mu\text{m}$  ;
- Les fibres claires à partir de 800  $\mu\text{m}$ .

La performance du mirage manuel calculé à l'issus de l'étude de sensibilité est de 88,6%.

En continuant sur cette lancée, il serait pertinent de réitérer cet exercice en fournissant uniquement des défauts issus du processus de fabrication. La quantité d'unités présente dans le kit pourrait être l'équivalent du nombre d'unité nécessaire pour recouvrir un poste de travail (*exemple : 6h – 13h30*) pour une cadence de 360 unités/heure. L'augmentation de la taille du kit permettrait de fournir une plus grande variabilité des unités non conformes et donc d'alimenter nos données sur les POD en fonction de leurs caractéristiques. De plus, il serait intéressant d'avoir au minimum 5 inspecteurs pour vérifier la variabilité interindividuelle de l'activité et déterminer si nous sommes capables de détecter une contamination particulière à partir de 100  $\mu\text{m}$  avec les tables de mirage manuel.

Puisque nous avons déterminé à partir de quel seuil de taille les différentes particules sont détectables, nous pouvons débiter la constitution de la défauthèque d'habilitation du personnel.

### **III. Qualification du personnel au mirage manuel des produits liquides**

La qualification du personnel est un élément clef de la maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle aux yeux des inspecteurs. Pour atteindre un niveau de qualité acceptable par les autorités, nous avons dû qualifier la défauthèque d'habilitation.

Sachant que le nouveau site mis en exploitation produira trois médicaments, notre stratégie est d'avoir trois défauthèques mono-produit et mono-format. Le travail d'une des trois défauthèques est présenté ci-après.

#### **A. Qualification d'une défauthèque d'habilitation**

##### *1. Choix de format*

A l'inverse de l'étude de sensibilité, nous souhaitons sélectionner le format rendant l'activité d'inspection visuelle la plus contraignante, pour que ce format puisse couvrir l'habilitation aux autres formats du même produit. Ainsi nous avons considéré le flacon de 100mL comme le format le plus défavorable (worst case, en anglais).

Le format qui a été choisi est celui possédant le plus grand total, tenant compte de la pondération.

##### *2. Constitution de la défauthèque*

Tous les défauts critiques et majeurs applicable au produit ont été représentés dans le set pour qualification à l'exception du défaut « volume non conforme » justifié par sa classification du risque dite négligeable. En ce qui concerne les défauts non applicables au produit, nous en avons identifié deux. En effet, le processus de production de ce produit n'induit pas d'agrégat protéique et n'est pas incubé à 30-32°C, ce qui ne peut pas permettre de distinguer un trouble.

Les types de particules connues de la production en routine ont été incluses dans le set. Chaque type de particule a été également représenté par plusieurs tailles

(exemple : particule claire de 300  $\mu\text{m}$  à 600  $\mu\text{m}$ ). L'étude de sensibilité a permis de sélectionner des tailles de particules détectables.

Les défauts mineurs n'entraînant aucun dommage sur la santé du patient ou l'efficacité du traitement, mais pouvant affecter l'esthétique du produit et l'image de l'entreprise, ont été partiellement intégrés au set.

Nous avons intégré 2 répliques par type de défaut.

A des fins d'amélioration continue, nous avons suivi au plus près les recommandations scientifiques. Pour cela, l'ensemble des défauts ont été soit récupéré d'un essai sur ligne (qualification de performance de la ligne réalisée avec des produits mis au rebut), soit reproduit par un sous-traitant ou par nous-même. Aucune particule n'est issue d'une gamme de particules étalons calibrées. L'analyse de risques des défauts a permis de sélectionner des matériaux issus du processus de fabrication (matière première, matériel). La création des défauts par le personnel de production a été cadrée par le même protocole que mentionné précédemment.

D'autre part, compte tenu de la cadence définie sur les tables de type Pharmacopée et de la manutention réalisée au cours d'une session de mirage, le nombre de flacon total devant constituer le set à qualifier, était de 160 flacons. Sachant que la stratégie choisie est d'intégrer environ 24 % d'unités non conformes dans le set à qualifier, le nombre de flacon présentant un défaut, était de 38 flacons. Ce pourcentage de défauts reflète la volonté d'avoir des défauts back-up. Ces back-up peuvent remplacer les unités dégradées de la défauthèque.

Finalement, nous avons considéré le produit comme le véhicule afin d'être le plus représentatif de nos conditions de routine.

**Tableau 14.** Synthèse des défauts présents dans le set à qualifier

Défaut contenu			
<b>Particule sombre</b>	200 - 300 $\mu\text{m}$	<b>Fibres</b>	800 $\mu\text{m}$
	300 – 400 $\mu\text{m}$		1000 $\mu\text{m}$
	400 – 500 $\mu\text{m}$		1500 $\mu\text{m}$
	500 - 600 $\mu\text{m}$		2000 $\mu\text{m}$
<b>Particule de verre</b>	300 – 400 $\mu\text{m}$	<b>Particule claire</b>	300 – 400 $\mu\text{m}$
	400 – 500 $\mu\text{m}$		400 – 500 $\mu\text{m}$
	500 - 600 $\mu\text{m}$		500 - 600 $\mu\text{m}$
Défaut contenant			
<b>Capsule</b>	Sertissage sans garantie d'intégrité		
	Capsule frisée	Coup capsule	
<b>Flacon</b>	Rayure	Choqué	

Sachant que les défauts particuliers choisis sont fabriqués ou issus de la production, nous les avons identifiés par intervalle. En toute logique, il est difficile d'obtenir des tailles de particules exactes et identiques pour toutes les répliques.

### 3. Réalisation de la qualification de la défauthèque

Les conditions d'inspection visuelle n'ont pas été modifiées par rapport à l'étude de sensibilité. De plus, nous avons sélectionné 3 techniciens, qui ont inspecté le set 10 fois. Une personne ne réalisant pas l'activité d'inspection visuelle a supervisé la qualification en documentant le résultat de chaque unité mirée sur une fiche de test. La fiche test est identique que celle utilisée pour l'étude de sensibilité.

Nous demandons aux techniciens de déterminer si l'unité est :

- Conforme ;
- Présente un défaut mineur ;
- Présente un défaut majeur ;
- Présente un défaut critique.

#### 4. Interprétation des résultats

Après le mirage manuel, les 30 résultats par unités ont permis de calculer les PoD individuelles entre 0% et 100% de détection et la performance des inspecteurs.

D'une part la performance du mirage manuel pour le set à qualifier est de 84%.

D'autres part, nous avons pu classer toutes les unités dans une des trois catégories suivantes :

- $0\% \leq \text{PoD} < 30\%$  : Zone d'acceptation ;
- $30\% \leq \text{PoD} < 70\%$  : Zone grise ;
- $70\% \leq \text{PoD} \leq 100\%$  : Zone de rejet.

Contrairement à l'étude de sensibilité qui analyse seulement les POD des unités non conformes, nous avons ici analysé les POD de l'ensemble des unités du set (c'est-à-dire les non conformes et les conformes). En effet il est essentiel, de s'attarder également aux unités avec un PoD < 30%, celles-ci sont considérées comme exempt de défaut et pourraient donc être intégrées au kit comme unité conforme.

Pour synthétiser, nous avons eu :

- 99,2% des unités ne présentant pas de défaut dans la zone d'acceptation ;
- 0,8% des unités ne présentant pas de défaut dans la zone grise ;
- 16 % des unités présentant un défaut dans la zone d'acceptation ;
- 24% des unités présentant un défaut dans la zone grise ;
- 60 % des unités présentant un défaut dans la zone de rejet.

Seules les unités présentant un défaut et classées dans la catégorie « zone de rejet » et les unités ne présentant pas de défaut et classées dans la catégorie « zone d'acceptation » peuvent être sélectionnées pour la défauthèque d'habilitation.

Par exemple, nous ne retrouvons finalement pas le défaut esthétique contenant de type rayure dans la défauthèque qualifiée. En effet, les deux répliques n'ont pas obtenu un POD  $\geq 70\%$ . De ce fait, le type de défaut n'a pas pu être intégré. Son absence dans la défauthèque est sans impact, de par sa classification mineure.

Finalement, nous obtenons une défauthèque comportant 8 % d'unités non conformes pour une défauthèque d'habilitation où le nombre de flacon total est de 100 flacons.

Les unités retenues sont les suivantes :

**Tableau 15.** Composition de la défauthèque qualifiée

<b>Défauthèque d'habilitation</b>			<b>Quantité</b>
<b>Nombre total d'unités</b>			100
<b>Nombre d'unités conformes</b>			92
<b>Nombre d'unités non conformes</b>			8
<b>Défaut</b>	<b>Particule</b>	<b>Particule sombre</b> (400-500 µm)	1
		<b>Particule claire</b> (400-500 µm)	1
		<b>Particule de verre</b> (500-600 µm)	1
		<b>Fibre</b> (2000 µm)	1
	<b>Flacon en verre</b>	<b>Flacon choqué</b>	1
	<b>Sertissage</b>	<b>Sertissage sans garantie d'intégrité</b>	1
		<b>Coup capsule</b>	1
		<b>Capsule frisée</b>	1

La défauthèque contient une réplique de chaque sous-catégorie de défaut identifiée en amont. Les unités non conformes sélectionnées ne comportent qu'un seul défaut. Les autres répliques avec un POD  $\geq$  70% sont stockées en cas de remplacement d'un des flacons de la défauthèque à la suite d'une détérioration de celui-ci.

Nous avons choisi de ne pas intégrer systématiquement la taille de particule la plus petite détectable.

Exemple : Du fait que les particules de verres de taille 400-500µm ont un POD = 70% et une difficulté à être entraînées par le vortex (reste dans le fond du flacons) ; celles sélectionnées sont de taille 500-600 µm.

Par ailleurs, nous avons constaté une hétérogénéité dans les POD de fibres de taille identique au cours de l'étude de sensibilité et de la qualification de la défauthèque. Ce phénomène peut s'expliquer par le comportement de la fibre (exemple : repliement). Ici, nous avons un second argument permettant d'expliquer la sélection des défauts particulière avec un POD suffisamment grand pour toutes les répliques.

A l'issus de la prochaine création de défauthèque, il serait pertinent de fournir uniquement des défauts issus du processus de fabrication dont des fibres de couleur définie dans l'analyse de risque (exemple : charlotte, lingette ou encore sache).

La quantité d'unités sélectionnée pour la défauthèque pourrait être l'équivalent du nombre d'unité nécessaire pour recouvrir un passage avec une cadence de 180 unités/30 minutes. Actuellement, la défauthèque comporte 100 flacons pour prendre en compte la manutention sur 30 minutes, ce qui ne correspond pas à des conditions worst-case mais à des conditions choisis pour la routine. Ces conditions de manutention étant variables selon les techniciens, nous ne pouvons pas les appliquer pour l'habilitation du personnel.

De plus, il serait intéressant d'avoir au minimum 5 inspecteurs et d'ajouter un critère clair sur le nombre de passage à faire selon la période de la journée de travail pour prendre en compte la fatigue.

Les résultats de POD et la stratégie adoptée dans la sélection des défauts sont décrits dans un rapport de qualification. L'approbation de ce rapport permet d'autorisation l'utilisation de la défauthèque dans le cadre des habilitations du personnel.

## **B. Habilitation du personnel**

L'habilitation du personnel à l'activité d'inspection visuelle est suivie et tracée au travers d'un formulaire de formation pratique. Celui-ci est dupliqué pour chaque produit. A noter, une habilitation est nécessaire par produit et par technique de mirage.

Le tuteur inspecte visuellement la défauthèque d'évaluation seule, il écarte les flacons non conformes. Le tuteur effectue le relevé de résultats sur le formulaire de formation en indiquant le type de défaut détecté et sa criticité. Cette évaluation permet d'une part

de s'assurer que le technicien détecte le bon défaut et connaît la criticité de celui-ci (Cf. partie 3. I. A.).

Concernant les critères d'habilitation, nous avons suivi les recommandations consistant à prendre en compte les faux rejets et les taux de détections des défauts.

Les faux positifs également appelés faux-rejets correspondent aux unités conformes identifiées comme non conformes par le technicien. Le critère de faux-rejets est donc nécessaire afin d'assurer que la réussite de l'habilitation ne soit pas due au hasard car le tuteur aurait sorti beaucoup d'unités conformes.

De plus, nous avons identifié des critères pour chaque criticité de défauts et basé sur le RZE. Pour rappel, le RZE de l'étude de sensibilité était de 88,6% et celui-ci de la qualification de défaultèque était de 84%. Ainsi, notre objectif a été de choisir nos critères d'acceptation afin d'avoir un RZE avoisinant les valeurs plus hautes.

Les critères d'acceptation choisis sont les suivants :

- Défaut critique : 100% de détection (c'est-à-dire un RZE = 1,0) ;
- Défauts majeurs :  $\geq 85\%$  de détection (c'est-à-dire un RZE  $\geq 0,85$ ) ;
- Défauts mineurs :  $\geq 70\%$  de détection (c'est-à-dire un RZE  $\geq 0,70$ ) ;
- Faux positifs  $\leq 5\%$ .

Sachant que l'USP requiert un RZE à 100% pour les défauts critiques, nous obtenons un RZE moyen à 85%.

De plus, nous demandons aux personnels de savoir :

- Réaliser la manutention environnante à l'activité de mirage (préparation du poste de travail) ;
- Utiliser les équipements correctement ;
- Tracer en temps réel dans la documentation qualité (logbook, dossier de lot) ;
- Alerte en cas d'incident ou d'anomalie ;
- Réconcilier ;
- Prélèvement les échantillons AQL et laboratoire.

L'approbation de ce formulaire permet d'autoriser le personnel à réaliser le mirage des lots administrés aux patients pendant un an. En cas de non-conformité sur la prochaine habilitation périodique, une analyse d'impact devra être réalisée sur l'ensemble des lots mirés.

## Conclusion

A ce jour, les industries pharmaceutiques de produits injectables sont confrontées à de multiples challenges qualité notamment sur l'inspection visuelle. Parmi eux, la complexification des textes réglementaires, l'apparition d'un panel de risques qualité au cours des activités de fabrication sans oublier l'avancement des technologies. Ainsi les industriels doivent s'armer d'experts avec des connaissances scientifiques robustes et d'une bonne gestion des risques qualité afin de maîtriser le procédé de fabrication des médicaments à destination du patient.

Pour cela, une démarche d'évaluation des risques doit conclure à la maîtrise des risques qualité identifiés. Si cela n'est pas possible, des actions d'amélioration sont à implémenter dans le système de management de la qualité. La mise en place d'une qualification des équipements et d'une validation des procédés est essentielle. Elles doivent prendre en compte les paramètres critiques procédé et les attributs qualité critique tel que l'absence de potentiels défauts contenus et de défauts contenantants. L'application des recherches de Knapp pour l'étude de sensibilité et la qualification des défauts permet d'apporter des preuves scientifiques suffisantes en termes de maîtrise du procédé d'inspection visuelle. Une stratégie d'habilitation du personnel pertinente doit également participer à la maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle.

Au cours du cas d'application, la mise en exploitation d'un service d'inspection visuelle a permis de répondre aux exigences des autorités dont le souhait est de faire bénéficier aux patients de médicaments sûrs, efficaces et de bonne qualité.

Malgré cela des points d'amélioration continue peuvent être réalisés sur le nouveau site afin de rendre d'autant plus solide notre procédé de mirage, en outre les conditions de réalisation de la validation du procédé de mirage.

## Bibliographie

1. Berbari G. Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM. La Vague de A3P. (67):15-8.
2. ANSM [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Site de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr>
3. FDA [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Site de « Food and Drug Administration ». Disponible sur: <https://www.fda.gov/>
4. Pharmacopée européenne [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Site de la Pharmacopée Européenne. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/fr/european-pharmacopoeia>
5. USP [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Site de l'USP. Disponible sur: <https://www.usp.org/>
6. Commission Européenne. Guide des Bonnes pratiques de fabrication. 2022 p. 219; 269 ; 363.
7. ICH [Internet]. 2024. Site de l'ICH. Disponible sur: <https://www.ich.org/>
8. AFNOR [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Site de l'AFNOR. Disponible sur: <https://www.afnor.org/>
9. Article L5111-1 du Code de la Santé publique. 25 mars 2022;
10. Aiache JM. Initiation à la connaissance du médicament. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier/Masson; 2008.
11. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. (Abrégés de pharmacie).
12. Veillon R. Revue des Pratiques d'Inspection Visuelle. La Vague de A3P. juin 2013;(38):15-7.
13. Le Fur P. Quels sont les enjeux d'une défautèque de mirage ? La Vague de A3P. oct 2019;(63):25-7.
14. Chapitre 5.17.2 - Recommandation relatives à l'essai de contamination particulaire : particules visibles. (Pharmacopée Européenne).
15. <1790> Visual Inspection of Injections [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M7198\\_06\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M7198_06_01.html)
16. Chapitre 2.9.20 - Contamination particulaire : Particules visibles. (Pharmacopée Européenne).
17. USP. Chapitre <1787> : Measurement of Subvisible Particulate Matter in Therapeutic Protein Injections.
18. USP. Chapitre <1788> : Methods for the Determination of Subvisible Particulate Matter.

19. Narhi LO, Schmit J, Bechtold-Peters K, Sharma D. Classification of Protein Aggregates1. *J Pharm Sci.* févr 2012;101(2):493-8.
20. Langille SE. Particulate Matter in Injectable Drug Products. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1 mai 2013;67(3):186-200.
21. Bukofzer S, Ayres J, Chavez A, Devera M, Miller J, Ross D, et al. Industry Perspective on the Medical Risk of Visible Particles in Injectable Drug Products. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1 janv 2015;69(1):123-39.
22. Painchart L, Odou P, Bussièrès JF. Présence de particules associées à la préparation de médicaments provenant d'ampoules de verre : revue de littérature. *Ann Pharm Fr.* janv 2018;76(1):3-15.
23. Sterigene [Internet]. 2024. Site de Sterigene. Disponible sur: <https://sterigene.com/>
24. USP. Chapitre <790> : Visible Particulates in Injections.
25. Indian Pharmaceutical Alliance. Visual Inspection of Sterile Products : Best Practices Document. 2020.
26. Körber [Internet]. 2024. Ste de Körber. Disponible sur: <https://www.koerber-pharma.com/en/>
27. Narhi LO, Bou-Assaf GM, Gonzalez K, Messick SK, Telikepalli SN. Filling the Pharmacopeial Gaps of Visual Inspection: Toward Standardization and Consistency of Visible Particle Testing.
28. AFNOR. Norme ISO 2859-1. 20 avr 2000;
29. Rautureau V. Un expert en inspection visuelle doit-il être un expert technique en système de vision ? *La Vague de A3P.* oct 2022;(75):20-3.
30. Nalys. Nalys Group. 2019 [cité 16 nov 2024]. Le Cycle en V et application dans le monde pharmaceutique. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/le-cycle-en-v-dans-le-monde-pharmaceutique>
31. Héron V, Moreau M, Schuhler E. Stratégie de validation des procédés et mise en application de l'Annexe 15 des BPF et des guidances FDA. Vérification continue des procédés (CPV). *La Vague de A3P.* juill 2019;(62):48-51.
32. European Medicines Agency. ICH guideline Q9 on quality risk management. janv 2006;
33. Bernard M, Sadou Yaye H, Hourri JJ, Do B. Management des risques appliqué à la production pharmaceutique - Concepts et réglementation. *Médicam Prod Pharm* [Internet]. déc 2015 [cité 30 déc 2024]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingénieur.fr/doi/10.51257/a/v1/pha3050>
34. Demers É, Collin-Lévesque L, Boulé M, Lachapelle S, Nguyen C, Lebel D, et al. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité dans le circuit du médicament : revue de littérature. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 3 janv 2019 [cité

15 févr 2024];71(6). Disponible sur: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/2853>

35. A3P. Bonnes pratiques pour la mise en oeuvre d'un procédé d'inspection visuelle automatique pour des produits injectables. sept 2022;12.
36. Knapp JZ. The scientific basis for visible particle inspection. PDA J Pharm Sci Technol. 1999;53(6):291-302.
37. Knapp J, Budd G. Implementation of Standard Procedures for Visual Inspection: NIST Traceable Automated Contaminating Particle Measurements, using the NIST2-ParticleVision™ System. PDA; 2005.
38. Van Mechelen R. Améliorer l'efficacité & la fiabilité de la qualification AVI : Détermination du nombre optimal de runs avec la méthode KNAPP. La Vague de A3P. (79):43-7.

# Annexes

## Annexe 1. Photographies des types de défaut observables à l'inspection visuelle

Flacon sans garantie d'intégrité (choc)	Flacon sans garantie d'intégrité (fêlure)	Défaut esthétique Flacon (Rayure)
		
Sertissage sans garantie d'intégrité	Défaut esthétique capsule (Frise au niveau de la jupe)	Défaut esthétique capsule (Coup au niveau de la jupe)
		
Volume non conforme	Particule	Trouble
		
Agrégat protéique		
		

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024 / 2025

**Nom :** RETAILLEAU

**Prénom :** Agathe

**Titre de la thèse :** Maîtrise qualité du procédé d'inspection visuelle des médicaments plasmatiques

**Mots-clés :** Inspection visuelle ; Qualification ; Validation ; Médicament injectable ; Etude de sensibilité ; Défauthèque ; Habilitation.

---

**Résumé :**

Les autorités de santé attendent que les défauts pouvant affecter la santé des patients, c'est-à-dire la présence de particules ou tout autre défaut susceptible d'affecter la qualité et la sécurité du médicament, soient réduits autant que possible dans l'ensemble des préparations parentérales. Ainsi, les fabricants de médicaments injectables doivent définir une stratégie de maîtrise qualité de leur procédé de fabrication.

L'inspection visuelle, parfois appelée mirage, est une des étapes clef dans le processus de fabrication des produits parentéraux dont l'objectif est d'assurer l'absence de défauts.

Une stratégie de maîtrise qualité du procédé de mirage se construit en tenant compte du contexte réglementaire ainsi que des fondements théoriques de l'inspection visuelle des médicaments injectables. La qualification et validation ainsi que les outils de gestion du risque permettent d'appliquer cette stratégie. Pour y parvenir, les étapes de qualification des équipements, analyse de risque des défauts, étude de sensibilité, qualification de défauthèque produit et habilitation du personnel permettent d'apporter des preuves scientifiques suffisantes que le procédé d'inspection visuelle est maîtrisé.

Un cas d'application au sein d'une industrie pharmaceutique de médicaments plasmatiques a été mise en place et permet d'étayer cette stratégie.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame le Professeur SIEPMANN Florence, Professeur des Universités - Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur QUEVAL Manon, Responsable adjoint Assurance qualité Opérationnelle – LFB Biomédicaments

**Membre(s) extérieur(s) :** Madame PLOQUIN Eléonore, Assureur Qualité – LFB Biomédicaments