

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

**Soutenue publiquement le 10 février 2026
Par Mme**

Rania THABET

**La mise en exploitation des ateliers d'inspection visuelle pour les médicaments
stériles et injectables issus de la biotechnologie**

Membres du jury :

Président : KARROUT Youness, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur, conseiller de thèse : BOUBAKER Aymen, Directeur de production, LFB Biomédicament Arras

Assesseur(s) : BERRAH Sabrina, Pharmacienne, Pharmacie rouget de l'Isle

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/11

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	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

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	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

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

Professeurs des Universités (PU)

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 3/11

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 4/11

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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 8/11

Document transversal

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	

 	LISTE GERE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

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

Hospitalo-Universitaire (PHU)

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

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

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

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

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





REMERCIEMENT

Je dédie cette réussite à ma famille. À mes parents, qui m'ont toujours soutenue, encouragée et accompagnée par leurs prières tout au long de ce parcours. Merci pour chaque moment partagé, le stress, la joie et la fierté qui m'ont donné la force d'avancer.

Je remercie mes frères, Houssein et Rami, pour leurs encouragements et leur présence dans les moments les plus difficiles. Et à mon grand frère Hassine mon soutien depuis toujours, une grande partie de cette réussite t'appartient.

Ta confiance et ton amour ainsi que ton accompagnement resteront gravés dans mon cœur.

À ma petite sœur Rimou, merci pour nos rires et notre complicité qui ont illuminé ma vie.

À mon mari Yahia, présent dès le début, merci pour ton soutien ton amour et ta confiance. Ta présence m'a beaucoup aidé et été très précieuse.

J'exprime aussi toute ma gratitude à mon directeur de thèse et mon manager, Aymen Boubaker. Merci pour tes encouragements, ta motivation et ta confiance, qui ont rendu ce chemin parcouru enrichissant et passionnant bien plus que je croyais. Ta bienveillance tes conseils resteront à jamais inoubliables. Merci d'avoir cru en moi.

Un grand merci au professeur Karrouit pour avoir accepté d'être mon président de thèse et pour sa contribution à mon parcours académique.

Merci également à ma chère amie Sabrina Berrah, dont les encouragements constants m'ont portée vers l'avant.

Enfin, je remercie tous mes enseignants, de l'école primaire à l'université pour leur générosité dans la transmission du savoir. Je vous exprime toute ma reconnaissance.



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
LISTE DES FIGURES	20
LISTE DES TABLEAUX	21
INTRODUCTION	1
1 Contexte réglementaire de l'inspection visuelle des produits stériles et injectables	2
Introduction	3
1.1 Références réglementaires et lignes directrices	3
1.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	3
1.1.2 Les pharmacopées	6
1.1.2.1 Pharmacopée Européenne	6
1.1.2.2 Pharmacopée Américaine	7
1.2 Limites des exigences réglementaires	9
1.3 Publications d'organismes et d'experts pour l'inspection visuelle	9
1.3.1 A3P	9
1.3.2 ECA	10
1.3.3 PDA	10
Conclusion	11
2 Inspection Visuelle des Produits Injectables	12
2.1 Définition et objectif de l'inspection visuelle	13
2.2 Méthodes d'inspection visuelle	13
2.2.1 Inspection visuelle manuelle	14
2.2.2 Inspection visuelle semi-automatique	15
2.2.3 Inspection visuelle automatique	17
3 Conditions d'inspection visuelle	19

3.1	Equipement adapté	20
3.2	Locaux	21
3.3	Habillage	23
3.4	Flux	24
3.5	Ergonomie	24
4	Processus d’Habilitation	26
4.1	Définition d’un processus d’habilitation pour l’IV	27
4.1.1	Contrôle visuel	28
4.1.2	Formation théorique	29
4.1.3	Formation pratique	29
4.1.3.1	Habilitation initiale	30
4.1.3.2	Test de pointage	32
4.1.4	Habilitation périodique	32
5	Présentation et classification des défauts	35
5.1	Généralités sur les défauts	36
5.2	Différentes parties à inspecter	39
5.2.1	Différentes parties d’une unité de produit liquide	39
5.2.2	Différentes parties d’une unité de produit lyophilisé	40
5.3	Gestuelle de l’inspection visuelle manuelle	41
5.3.1	Gestuelle de l’inspection visuelle manuelle des produits liquides	42
5.3.2	Gestuelle de l’inspection visuelle manuelle des produits lyophilisés	43
5.4	Cadence à l’activité d’inspection visuelle	44
5.5	Analyse de risque des défauts inspection visuelle	46
5.5.1	Objectif	46
5.5.2	Processus	46
5.5.3	Cotation du risque qualité dans le cadre de l’inspection visuelle	48
6	Etude de Sensibilité	49
6.1	Objectif et Grandes Lignes de l’Étude	50
6.1.1	Approche matricielle	50
6.1.2	Origine des défauts	50
6.1.3	Types de défauts	51
6.1.4	Taille du kit	53
6.1.5	Identification des unités	53
6.2	Réalisation des essais	53

6.2.1	Prérequis	53
6.2.2	Calcul de la Probabilité de Détection (PoD)	54
6.2.3	Analyse des résultats	55
6.2.4	Critère d'acceptation	56
6.2.5	Exemple de design d'étude de sensibilité	56
6.2.6	Principales contraintes de cette étude a considéré	57
7	Défauthèques	58
7.1	Lien entre l'étude de sensibilité et le kit d'habilitation	59
7.2	Défauthèque de formation pratique	59
7.3	Défauthèque d'habilitation	60
7.3.1	Qualification défauthèque d'habilitation	61
7.3.2	Conditions d'utilisation, conservation et stockage des défauthèques d'habilitation	61
7.3.2.1	Conditions d'utilisation	61
7.3.2.2	Conservation et stockage	62
7.3.2.3	Maintien et mise à jour de la défauthèque	62
8	Processus de qualification et de validation de l'activité IV semi-automatique/automatique	63
8.1	Knapp test	64
8.1.1	Présentation générale de l'étude Knapp	64
8.1.2	Méthode de test Knapp-Kushner	64
8.1.2.1	Design d'étude Knapp	65
8.1.2.2	Description détaillée du déroulement de l'étude Knapp . . .	66
8.1.3	Taille du kit	67
8.1.4	REALISATION DES ESSAIS	68
8.1.4.1	Prérequis	68
8.1.4.2	Durée et organisation des inspections	68
8.1.4.3	Reconstitution du kit après inspection visuelle	69
8.1.5	Traitement des résultats	69
8.1.5.1	Calcul des probabilités de détection	69
8.1.5.2	Démonstration de l'équivalence entre inspections visuelles manuelle et automatique ou semi-automatique	70
9	Critères de conformité d'un lot	72
9.1	Généralités	73
9.2	Analyse des tendances et stratégie d'échantillonnage AQL	73
9.2.1	Généralités sur l'analyse des tendances en inspection visuelle	73

TABLE DES MATIÈRES

9.2.2	Objectif	74
9.2.3	Collecter les données issues de l'inspection visuelle	74
9.2.4	Critères de conformité d'un lot	75
9.2.4.1	Définitions	75
9.2.4.2	Contrôle statistique : échantillonnage et test d'acceptation . .	76
9.2.4.3	Limites de Qualité d'Acceptation	77
9.2.5	Gestion des résultats des AQL et des limites de contrôle	78
10	Conclusion	80
10.1	Conclusion	81
	Bibliographie	82



LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM Autorisation de mise sur le marché

AQL Acceptance Quality Limit

AVI Automated Visual Inspection

BPF Bonnes Pratiques de Fabrication

CNC Contrôlé non classée

DIP Difficult to inspect product

ECA European Compliance Academy

EP European Pharmacopoeia

GMP Good Manufacturing Practices

IPC In-Process Control

MVI Manual Visual Inspection

PDA Parenteral Drug Association

PoD Probability of Detection

QI Qualification d'Installation

QO Qualification Opérationnelle

QP Qualification de Performance

RAG Reject rate in the Accept and Gray zone

RPN Risk Priority Number

RZE Reject Zone Efficiency

SAVI Semi-Automated Visual Inspection

TMS Troubles Musculo-Squelettiques

LISTE DES FIGURES

2.1	Équipement d'inspection visuelle manuelle	14
2.2	Équipement d'inspection visuelle semi-automatique modèle V90+	16
2.3	Équipement d'inspection visuelle automatique	18
2.4	Exemple de combinaison des méthodes d'inspection visuelle	18
3.1	Exemple : Habillage en CNC	23
3.2	Etude Ergonomique pour l'activité d'inspection visuelle manuelle	25
4.1	Vue d'ensemble : Logigramme d'habilitation initiale et périodique (MIV/SAIV)	27
4.2	La vision humaine	28
4.3	Critères de validité/conformité	31
4.4	Exemple :Pérequis habilitation initiale/habilitation périodique	33
5.1	Classification des défauts	36
5.2	Flacon liquide	39
5.3	Flacon lyophilisé	40
5.4	Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits liquides	42
5.5	Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits lyophilisés	43
5.6	Exemple : cadences inspection visuelle	45
6.1	Courbe moyenne de réponse de l'œil humain selon la taille/probabilité de détection	51
6.2	Détermination de la zone de rejet	55
6.3	Exemple de design d'étude de PoD	56
8.1	Design d'étude Knapp	65



LISTE DES TABLEAUX

1.1	Comparaison synthétique des exigences Ph. Eur. et USP relatives à l’inspection visuelle	8
5.1	Sources de particules et exemples	37
5.2	Sources d’autres défauts et exemples	38
5.3	Résumé du processus de Gestion du Risque Qualité	47
6.1	Plages de tailles de particules et techniques de détection associées	52
7.1	Synthèse des approches de constitution des sets de qualification basés sur les données PoD	60
9.1	Classification des défauts et limites d’acceptation	75
9.2	Niveaux AQL recommandés par catégorie de défauts (référence USP 1790). . .	77
9.3	Récapitulatif des éléments à discuter en cas de dépassement de limite d’inspection visuelle	78



INTRODUCTION

La production de médicaments injectables se divise en quatre étapes principales, la préparation, le remplissage, l'inspection visuelle (ou mirage), et le conditionnement.

L'activité d'inspection visuelle est réalisée après l'étape de remplissage des contenants et en amont des activités de conditionnement secondaire. Cette étape est cruciale pour garantir la conformité des produits avant leur conditionnement et mise sur le marché.

Comme toutes les étapes du processus de fabrication des médicaments stériles et injectables, l'inspection visuelle doit respecter des règles strictes. C'est une étape essentielle, car des défauts peuvent être présents dans les produits. Leur présence peut mettre en danger la santé du patient et provoquer des incidents graves. L'inspection visuelle joue donc un rôle important pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments avant leur mise sur le marché et avant leur administration. Cette activité est également obligatoire et encadrée par des référentiels réglementaires.

Les entreprises pharmaceutiques doivent en conséquence la maîtriser, en appliquant les exigences en vigueur et des pratiques robustes, Cela est d'autant plus important lors du démarrage d'exploitation, une phase délicate qui demande une bonne connaissance du processus et la mise en place des stratégies adaptées. L'objectif de cette thèse est d'abord de présenter les exigences et le cadre réglementaire liés à l'inspection visuelle dans la fabrication des produits injectables et stériles issus des biotechnologies, des produits particuliers par leur origine, leur aspect et leur présentation.

Ensuite, elle vise à décrire les conditions nécessaires à sa mise en place, les étapes de son implémentation ainsi que les points critiques et les éléments de vigilance spécifiques à cette activité.

Contexte réglementaire de l'inspection visuelle des produits stériles et injectables

Sommaire

Introduction	3
1.1 Références réglementaires et lignes directrices	3
1.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	3
1.1.2 Les pharmacopées	6
1.2 Limites des exigences réglementaires	9
1.3 Publications d'organismes et d'experts pour l'inspection visuelle	9
1.3.1 A3P	9
1.3.2 ECA	10
1.3.3 PDA	10
Conclusion	11

Introduction

L'activité d'inspection visuelle des produits stériles et injectables constitue une exigence réglementaire majeure dans l'industrie pharmaceutique.

Citée dans plusieurs textes réglementaires et lignes directrices internationales, cette activité est obligatoire et fait l'objet d'une supervision rigoureuse par les autorités de santé. Ces cadres réglementaires fournissent des orientations aux fabricants de médicaments, en précisant les objectifs et les principes généraux associés à cette activité. Cependant, bien que ces textes décrivent les grandes lignes de l'activité d'inspection visuelle, ils restent souvent vagues sur les moyens, les procédés et les techniques spécifiques à mettre en place, laissant aux fabricants pharmaceutiques la responsabilité de leur mise en œuvre. D'autant plus que les industriels sont fortement challengés dans ce domaine par les autorités, des scientifiques et les groupes des experts publient des articles et des recommandations qui sont devenus de véritables références pour cette activité, et sur lesquelles les industriels s'appuient pour construire leurs stratégies.

1.1 Références réglementaires et lignes directrices

Les réglementations et les lignes directrices permettent de guider les méthodes de contrôle qualité, comme l'activité d'inspection visuelle. Parmi ces règles, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en français, ou Good Manufacturing Practices (GMP) en anglais qui jouent un rôle crucial dans le monde des industries pharmaceutiques.

1.1.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

Les BPF regroupent les normes, règles et exigences que les industries pharmaceutiques doivent respecter afin de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de leurs produits. Ces normes traitent de nombreux aspects de la fabrication médicamenteuse, dont le contrôle des produits stériles et injectables.

En particulier, l'annexe 1 des BPF, consacrée à la fabrication des médicaments stériles, aborde l'activité d'inspection visuelle.

Cette annexe souligne non seulement le caractère obligatoire de ce contrôle unitaire, mais aussi les exigences relatives à sa mise en œuvre. Elle souligne la nécessité de maîtriser les conditions d'inspection pour assurer la fiabilité et l'efficacité de l'activité.

Les exigences clés de l'Annexe 1 des BPF

Cadre réglementaire

L'**Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication** décrit les bases pour fabriquer et contrôler la qualité des produits stériles. Elle souligne l'importance de l'activité d'inspection visuelle considérée comme étant un élément essentiel pour garantir la qualité des produits.

Objectif de l'inspection visuelle

L'inspection visuelle constitue une étape indispensable du processus de contrôle c'est une étape de production consistant à inspecter visuellement et individuellement toutes les unités réparties ayant pour but principal de repérer des unités contaminées par des particules visibles ou d'autres défauts pouvant remettre en cause la qualité ou la sécurité des produits destinés à une administration parentérale.

Elle contribue à garantir que les unités libérées ne présentent pas de défauts perceptibles.

Conditions de réalisation

Pour garantir que cette activité soit réalisée dans des conditions appropriées et de manière reproductible, elle doit être effectuée dans un environnement contrôlé et validé. Les conditions d'éclairage, le type d'arrière-plan doit être préalablement définis, standardisés et documentés. Leur bonne maîtrise permet de limiter toute variabilité qui pourrait influencer l'interprétation des inspecteurs et de garantir l'efficacité de cette activité.

Qualification des opérateurs

Les personnes en charge de cette activité doivent être **formées, qualifiées et régulièrement réhabilitées**. Les exigences incluent notamment :

- un examen périodique de l'acuité visuelle, y compris avec verres correcteurs si nécessaire.
- la mise en place des pauses périodiques pour prévenir la fatigue visuelle, qui pourrait affecter la performance des opérateurs et la fiabilité de l'activité.

Recours aux méthodes alternatives

Lorsque des systèmes automatisés ou des techniques différentes de l'inspection visuelle manuelle sont utilisées, celles-ci doivent être **validés**. En outre, Leur performance et fonctionnement doit être vérifiée de manière périodique afin de s'assurer qu'ils restent conformes aux spécifications.

Exigences de la traçabilité

Une traçabilité rigoureuse des activités doit être garantie. L'ensemble des résultats des activités, ainsi que toute observation, anomalie ou action réalisée, doit être tracé de façon rigoureuse de manière complète, claire et consultable. Cette documentation sert de preuve de conformité et facilite les revues qualité, les audits et les inspections réglementaires.

Points essentiels à retenir

- L'inspection visuelle est un contrôle critique pour sécuriser la qualité des produits stériles et injectables.
- Les conditions de réalisation de l'activité doivent être définies, maîtrisées et validées.
- Le personnel doit être habilité/formé et travailler dans des conditions qui prennent en considération le facteur de fatigue visuelle en limitant son impact sur la qualité du Contrôle.
- Les méthodes d'inspection alternatives doivent être validées et qualifiées périodiquement.
- La documentation doit permettre une traçabilité rigoureuse, complète et facilement exploitable.

1.1.2 Les pharmacopées

Une pharmacopée est un référentiel officiel qui regroupe les normes, les méthodes et les règles de qualité à appliquer pour les médicaments. Elle définit les exigences liées à la fabrication, au contrôle et à l'utilisation des substances et des préparations pharmaceutiques. Ces règles ont pour objectif de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments et des matières premières utilisées pour les produire.

1.1.2.1 Pharmacopée Européenne

La Pharmacopée Européenne précise que tous les médicaments injectables doivent être exempts de particules visibles. Pour assurer ce niveau de qualité, elle exige que chaque unité soit inspectée visuellement. Cette exigence est décrite dans le chapitre **2.9.20 « Particules visibles »**. Ce chapitre indique que chaque flacon, ampoule ou seringue doit être inspecté individuellement un par un, soit manuellement par un opérateur habilité, soit à l'aide d'un système alternatif ou complémentaire automatisé qualifié. Les conditions d'inspection visuelle

doivent être maîtrisées : l'éclairage, l'arrière-plan (fond) et les paramètres d'inspection doivent être définis et contrôlés. La Pharmacopée met l'accent également que l'inspection doit permettre de distinguer les véritables défauts particuliers des éléments non critiques, comme les bulles d'air ou les aspects/variations normales du produit. Elle souligne l'importance de la vérification régulière de l'efficacité de la méthode afin d'assurer une détection fiable dans le temps. En résumé, la Pharmacopée Européenne définit les règles pour l'inspection visuelle des produits injectables et souligne son importance dans la maîtrise de la qualité.

1.1.2.2 Pharmacopée Américaine

La Pharmacopée Américaine décrit l'inspection visuelle des produits injectables dans deux chapitres complémentaires : **USP <790>** et **USP <1790>**.

USP <790> Visible Particulates in Injections : Exigences obligatoires

Le chapitre USP <790> impose que chaque unité soit inspectée visuellement afin de vérifier l'absence de particules visibles.

L'inspection peut être réalisée à l'aide d'une inspection visuelle manuelle ou grâce à un système automatisé, à condition que la méthode soit maîtrisée et fiable. Le cadre et les conditions d'inspection visuelle doivent être standardisées, principalement concernant la luminosité, les arrière-plans et la cadence d'inspection. Le personnel doit être habilité et évalué de façon périodique.

USP <1790> Visual Inspection of Injectable Products : Recommandations complémentaires

Le chapitre USP <1790> suggère des recommandations pratiques pour la mise en place et l'amélioration l'activité d'inspection visuelle. Il propose et décrit les différentes méthodes d'inspection, les facteurs humains comme la fatigue visuelle, et les exigences de formation des opérateurs. Il présente aussi comment procéder à la validation d'un procédé d'inspection

CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE DE L'INSPECTION VISUELLE DES PRODUITS STÉRILES ET INJECTABLES

visuelle et l'utilisation des échantillonnages représentatifs pour évaluer sa performance. En résumé, la Pharmacopée Américaine apporte un cadre et une base globale pour l'inspection visuelle :

USP <790> fixe les règles obligatoires, tandis que USP <1790> donne des recommandations détaillées pour garantir un contrôle efficace et cohérent des produits stériles.

La Pharmacopée Américaine donne un cadre plus clair et complet pour l'inspection visuelle.

TABLE 1.1 – Comparaison synthétique des exigences Ph. Eur. et USP relatives à l'inspection visuelle

Critères	Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)	Pharmacopée Américaine (USP)
Références principales	Chapitre 2.9.20 : <i>Particulate Contamination : Visible Particles</i>	Chapitres <790> et <1790>
Domaine d'application	Produits injectables pour le marché européen.	Produits injectables destinés au marché des Etats-Unis.
Les particules visibles	Particules non dissoutes autres que les bulles de gaz	Particules visibles qui ont un impact sur la qualité et la sécurité du produit.
Méthode d'inspection	Inspection visuelle manuelle (de référence)	Inspection visuelle manuelle ou autre méthode validée.
Conditions de luminosité	Luminosité standardisée : 2 000 à 3 750 lux, fonds contrastés (Noir et blanc) requis	Luminosité standardisée : 2 000 à 3 750 lux, arrière-plans contrastés requis (Noir et blanc)
Habilitation du personnel	Habilitation nécessaire pour effectuer l'inspection	Habilitation obligatoire : recommandations décrites dans <1790>
Particules subvisibles	Décrit dans le chapitre 2.9.20	Décrit dans <788> (tests instrumentaux)
Approche réglementaire	Basé sur la qualité et la conformité du produit fini	Processus plus détaillé : méthodes, qualification, habilitation...
Objectif commun	Garantir la qualité des produits injectables	Garantir la sécurité des patients et la conformité réglementaire

1.2 Limites des exigences réglementaires

Bien que les réglementations définissent des bases de l'inspection visuelle, elles demeurent relativement vagues en ce qui concerne les modalités techniques de sa mise en œuvre. Les textes ne précisent que très partiellement les critères opérationnels devant encadrer la réalisation de cette activité. Cette liberté peut donc conduire à des méthodes différentes d'un site à l'autre, voire au sein d'une même entreprise. Face à cette absence de directives détaillées, il revient aux industriels de mettre en place ses propres méthodes internes, solides, bien documentées et basées sur des preuves scientifiques. L'établissement de procédures validées constitue alors un levier essentiel pour répondre aux attentes des autorités de santé tout en garantissant un niveau de qualité attendue.

1.3 Publications d'organismes et d'experts pour l'inspection visuelle

En complément des exigences réglementaires officielles et des pharmacopées, les industries pharmaceutiques s'appuient aussi sur des recommandations publiées par différents organismes spécialisés. Ces groupes réunissent des experts du domaine et produisent des guides largement utilisés pour organiser et améliorer l'activité d'inspection visuelle. Parmi les plus connus, on retrouve l'A3P, l'ECA et la PDA.

1.3.1 A3P

L'A3P (Association pour les Produits Propres et Parenteraux) est une organisation francophone internationale spécialisée dans les produits stériles et les méthodes de fabrication aseptiques. Elle rassemble des experts et des spécialistes du secteur, organise des formations, événements, conférences et diffuse des publications scientifiques spécialisées. L'A3P partage régulièrement des guides pratiques et des retours d'expérience permettant aux professionnels d'échanger, de se

former et de développer leurs compétences sur des thématiques précises notamment concernant les bonnes pratiques en inspection visuelle.

1.3.2 ECA

L'ECA, ou European Compliance Academy, est une organisation européenne qui édite des guides de bonnes pratiques et des recommandations dédiées à la conformité réglementaire, publie des lignes directrices techniques et organise des conférences permettant d'interpréter correctement les attentes des autorités notamment en ce qui concerne l'inspection visuelle des produits injectables. L'ECA fournit des conseils pratiques sur la mise en place d'un processus fiable, par exemple dans la validation des systèmes d'inspection visuelle automatique et la qualification des inspections manuelles.

1.3.3 PDA

La PDA (Parenteral Drug Association) est une structure mondiale majeure dans le cadre des produits stériles et injectables. Elle joue un rôle déterminant avec ces publications des rapports techniques illustrant les bonnes pratiques, les méthodes d'inspection et des recommandations ciblées dans ce domaine. La PDA est célèbre pour son *Technical Report n°43*, un document important sur les bases et les bonnes pratiques d'inspection visuelle : habilitation/formation des opérateurs, validation des performances des équipements, principes d'échantillonnage et gestion des risques des défauts critiques.

Globalement, la PDA apporte des orientations méthodologiques destinées à améliorer l'efficacité et la fiabilité de l'inspection visuelle, en particulier pour les produits stériles et injectables complexes ou innovants notamment ceux issus de biotechnologies.

Ces recommandations participent à renforcer le respect des exigences réglementaires et l'amélioration de la qualité des produits.

Le rôle des guides A3P, ECA et PDA dans l'inspection visuelle

Ainsi, les recommandations de l'A3P, de l'ECA et de la PDA complètent les exigences réglementaires en offrant des guides pratiques et reconnus, que les industriels utilisent pour renforcer leurs stratégies et leurs systèmes d'inspection visuelle.

Conclusion

L'inspection visuelle des produits stériles occupe une place importante dans le système qualité. Les exigences réglementaires disponibles définissent les grandes lignes à respecter, en restant très peu précis sur les stratégies et moyens de mise en place de ce processus. Ainsi aux industriels de combler ces zones vagues et non clairement définies de s'appuyer sur les publications issues d'organismes spécialisés et d'experts du métier, qui apportent des conseils pratiques. Cependant, chaque entreprise a ses propres contraintes et spécificités. Il est donc essentiel que chaque entreprise adapte ces recommandations et développe ses propres méthodes et de les documenter rigoureusement. Une compréhension des exigences réglementaires, associée à une application pratique sur le terrain est indispensable pour garantir la qualité du produit, assurer la sécurité des patients.

Inspection Visuelle des Produits Injectables

Sommaire

2.1	Définition et objectif de l'inspection visuelle	13
2.2	Méthodes d'inspection visuelle	13
2.2.1	Inspection visuelle manuelle	14
2.2.2	Inspection visuelle semi-automatique	15
2.2.3	Inspection visuelle automatique	17

2.1 Définition et objectif de l'inspection visuelle

L'inspection visuelle consiste à inspecter individuellement chaque unité d'un produit injectable pour détecter et retirer les défauts de fabrication ou de conditionnement, tel que :

- *Particule extrinsèque* : particule extérieure à la répartition aseptique, au conditionnement primaire ou aux équipements utilisés sur le procédé de fabrication. Ex : cheveu, insecte...
- *Particule intrinsèque* : particules liées au procédé peuvent provenir d'équipements de production ou de matériaux d'emballage primaire. Ex : acier inoxydable, élastomère du bouchon
- *Particule endogène* : Une troisième catégorie qui est conçu comme des assemblages de particules (agglomérats, agrégats) ...généralement considérées comme inhérentes et peuvent être acceptées lorsque leur présence est mesurée. Ex : agrégat protéique
- *Défaut esthétique/Contenant* : Pouvant impacter l'utilisation du produit par le patient ou par le professionnel ou pouvant affecter l'intégrité du contenant (Flacon choqué, Jupe frissé ...)

Il s'agit d'une **exigence réglementaire** incontournable pour l'industrie , mais aussi d'une étape essentielle pour garantir **la qualité du produit et la sécurité du patient**. Ce contrôle permet également de suivre et d'identifier la fréquence des défauts et de mettre en œuvre une amélioration continue, en analysant leurs causes intrinsèques (procédé de fabrication) ou extrinsèques (facteurs externes) et d'engager des actions d'amélioration.

Finalement, l'inspection visuelle est parmi les étapes essentielles pour la **libération des produits** stériles et injectables, car elle garantit que chaque unité et produit mis sur le marché respecte les exigences de qualité requises.

2.2 Méthodes d'inspection visuelle

L'inspection visuelle peut être réalisée selon trois méthodes :

2.2.1 Inspection visuelle manuelle

La méthode d'inspection visuelle manuelle est considérée comme la méthode de référence. Reposant sur une inspection unitaire réalisée dans des conditions appropriées. Celle-ci doit être réalisée dans une zone clairement définie et qualifiée en 3D sur fond et plan de la table, avec un éclairage contrôlé compris entre 2 000 et 3 750 lux (Avec un dépassement possible des valeurs supérieures pour les verres colorés et contenants plastiques mais devant être justifié). Cette inspection est réalisée manuellement c'est-à-dire que les contenant sont manipulés directement par l'opérateur et c'est l'œil humain qui inspecte les unités. Cette inspection visuelle a pour but l'élimination des contenants présentant les défauts selon les spécifications. L'opérateur utilise un fond blanc non brillant et un fond noir mat vertical à côté du panneau blanc, en observant chaque unité sur chaque fond au moins 5 secondes afin de repérer les défauts particuliers. Une gestuelle adaptée est indispensable pour détecter l'ensemble des défauts, tout en tenant compte de la fatigue visuelle, du risque de faux rejets et de la cadence d'inspection, notamment lors des habilitations. Cette méthode est aussi utilisée pour les inspections statistiques (AQL) et doit faire l'objet de qualifications périodiques.

Enfin, l'ergonomie du poste est essentielle pour garantir la fiabilité du contrôle.



FIGURE 2.1 – Équipement d'inspection visuelle manuelle

2.2.2 Inspection visuelle semi-automatique

Inspection visuelle, par l'œil humain habilité, des unités réparties à l'aide d'une mise en rotation et d'un défilement automatique de ces unités. Les flacons sont convoyés automatiquement, soumis à une pré-rotation rapide puis à une rotation lente pour favoriser la création d'un vortex et la détection des défauts, et l'utilisation de miroirs permettent une inspection complète. Cette méthode nécessite un design adapté et une cadence maîtrisée pour permettre la détection de tous les défauts (contenu et contenant). Plusieurs paramètres critiques doivent être contrôlés comme l'intensité lumineuse, la vitesse de défilement, la rotation et la position des miroirs. En effet, cet équipement intègre des sources de lumière supplémentaires par rapport aux équipements d'inspection visuelle manuelle.

Par exemple, l'effet Tyndall qui permet de mieux repérer certains défauts, notamment les petites particules, ainsi que des défauts du contenant comme les fissures ou les rayures.

De plus, certains modèles de SAIV sont équipés d'un bac de rejet et d'un système qui repère les flacons non conformes identifiés par l'opérateur avec un système de pointage. Ceux-ci sont transportés jusqu'à la sortie de la machine, puis retirés par une ventouse et convoyés dans le bac de rejet. Dans d'autres modèles plus anciens, c'est l'opérateur qui doit lui-même récupérer le flacon présentant un défaut et l'écarter.

Le choix de la couleur de l'arrière-plan doit être argumenté. Exemple pour l'inspection manuelle, il faut prendre en compte le facteur de la fatigue visuelle de l'opérateur, le risque de faux rejets et démontrer l'équivalence de cette méthode alternative avec la méthode de référence qui est l'inspection visuelle "manuelle".

Une qualification périodique est indispensable.

Enfin, il est important d'argumenter les niveaux d'éclairage choisis, l'absence du fond blanc et noir et le choix des paramètres de recette afin d'assurer que cette méthode d'inspection reste fiable et performante.

Les principaux modes de fonctionnement d'une SAIV (par exemple le modèle V90+) :

- Le personnel balaye du regard les flacons en continu.

- Les principales fonctions automatisées de cette machine (convoyage et mise en rotation, comptage et éjection ...) permettent le défilement et la mise en rotation automatique des flacons devant le personnel.
- Les flacons sont convoyés depuis la table d'accumulation jusqu'aux cabines d'inspection semi-automatiques.
- Les flacons sont comptés en entrée grâce à un compteur flacons. Les flacons sont mis en rotation (rapide avant défilement devant le personnel puis lente lors du défilement devant le personnel) pour permettre une remise en suspension des éventuelles particules et permettre l'inspection sur 360° de l'intégralité du flacon.

Les flacons inspectés par l'opérateur désignés comme « **flacons conformes** » sont comptabilisés par un compteur automatique et convoyés vers sur une table d'accumulation de sortie.

Les flacons inspectés par l'opérateur désignés comme « **flacons non conformes** » sont comptabilisés via un compteur automatique et éjectés via un système de rejet "Etoile de rejet" vers un bac spécifique de rejet.



FIGURE 2.2 – Équipement d'inspection visuelle semi-automatique modèle V90+

2.2.3 Inspection visuelle automatique

Les équipements d'inspection visuelle automatique reposent sur un système entièrement automatisée où le convoyage, la rotation des unités et leur inspection sont réalisées par des caméras et systèmes de vision. Plusieurs caméras peuvent être utilisées, chacune ciblant une zone d'inspection ou un type de défaut particulier donnent une ou plusieurs images de l'unité par réflexion, transmission, collection d'images pour interprétation.

Nombreux paramètres critiques doivent être identifiés, contrôlés et qualifiés, notamment la luminosité, la vitesse de convoyage, la rotation ou le réglage des caméras.

Les unités **conformes** et **non conformes** sont ensuite triées automatiquement. Pour garantir la fiabilité du système, ses performances doivent être comparées à celles de l'inspection manuelle (Méthode de référence).

Il est important d'identifier et de comprendre les causes d'éjection associées à chaque caméra, d'évaluer et de maîtriser le risque de faux rejets ainsi que réaliser des qualifications régulières.

Les paramètres de luminosité, de rotation, de convoyage et de sensibilité des caméras sont également développés et qualifiés. La performance est vérifiée par comparaison avec la méthode manuelle de référence et par des tests au démarrage en début de chaque lot.

Les équipements d'inspection visuelle automatique ayant des performances dépendent fortement des caractéristiques du produit; sa viscosité, son comportement, ainsi que le modèle et la variabilité d'aspect du contenant.

Elles permettent d'améliorer la reproductibilité des contrôles et d'augmenter la capacité de traitement ainsi que la cadence de production.

Toutefois, leur mise en place nécessite un investissement initial important.

Enfin, des questions émergentes, comme l'usage de l'intelligence artificielle, commencent à influencer le développement de cette méthode d'inspection.



FIGURE 2.3 – Équipement d'inspection visuelle automatique

Combinaison des méthodes d'inspection visuelle

Ces différentes méthodes peuvent être utilisées de manière indépendante, ou combinée, comme c'est le cas lorsqu'une inspection automatique est complétée par une inspection visuelle manuelle.

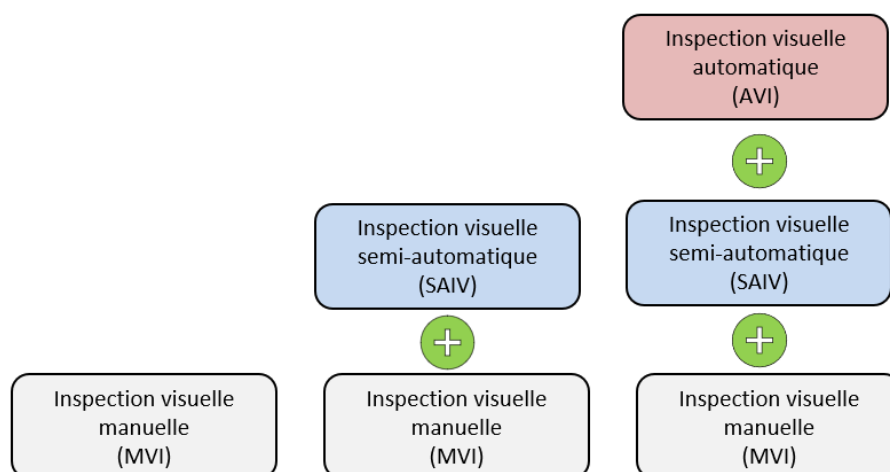


FIGURE 2.4 – Exemple de combinaison des méthodes d'inspection visuelle

Conditions d'inspection visuelle

Sommaire

3.1	Equipement adapté	20
3.2	Locaux	21
3.3	Habillage	23
3.4	Flux	24
3.5	Ergonomie	24

3.1 Equipement adapté

L'équipement utilisé pour l'inspection visuelle doit être qualifié et le procédé validé. Une maintenance et un contrôle régulier (qualification périodique) sont obligatoires. L'équipement doit être intégré à un programme de maintenance préventive. Toute intervention de maintenance pouvant avoir un impact sur la fonction ou sur un paramètre critique de l'équipement doit être suivie de tests permettant de s'assurer que les performances de l'équipement restent inchangées. Avant de commencer l'activité à chaque utilisation, il faut aussi vérifier l'état général de l'équipement. Par exemple, les arrières plans de tables utilisés doivent être propres et conformes : pas de rayures, pas de poussière ni salissure, ainsi rien qui puisse gêner l'activité d'inspection.

Un nettoyage adapté et régulier de l'équipement doit donc être prévu et réalisé pour garantir de bonnes conditions d'inspection. Chaque équipement utilisé pour l'inspection, qu'elle soit manuelle, semi-automatique ou automatique, possède des paramètres critiques. La conformité de ces paramètres est indispensable pour garantir que l'activité se déroule correctement et dans de bonnes conditions.

Selon le type de produit à inspecter et ses particularités, comme son volume ou son aspect, il est important de choisir l'équipement le plus adapté. Ces éléments permettent de déterminer la méthode d'inspection la plus appropriée. Par exemple, l'inspection visuelle semi-automatique n'est pas toujours adaptée à certains produits, comme les produits lyophilisés. Ceux-ci réagissent mal à certains réglages de l'équipement, notamment la rotation ou la pré-rotation, qui sont plutôt perturbateurs pour ce type de produit.

Enfin, chaque entreprise doit donc définir les caractéristiques de l'équipement le mieux adapté en fonction des produits à inspecter, de la configuration des locaux et de l'environnement où il sera installé.

Ce travail implique la participation de différents spécialistes et nécessite plusieurs experts métiers : non seulement l'utilisateur final, mais aussi les équipes de qualification et validation, de maintenance et de service qualité.

3.2 Locaux

L'inspection visuelle ne requiert pas un environnement classé. Elle peut donc être réalisée dans des zones classées mais non contrôlées, ou même dans des zones non classées, selon l'organisation de l'entreprise et l'emplacement des ateliers par rapport aux flux de produits. Ce choix est possible car les unités présentes dans ces zones sont scellées sans risque de contamination.

Toutefois, un contrôle d'accès aux zones dédiées est fortement recommandé afin de limiter l'entrée aux personnes autorisées, notamment lors d'absences prolongées des opérateurs (changement d'équipe, pause en cours de mirage). En effet, la présence de personnes non concernées par l'activité peut augmenter le risque de mélange entre des produits déjà inspectés et d'autres qui ne le sont pas encore. Ainsi, seules les personnes réalisant les opérations doivent pouvoir entrer dans ces ateliers. Si quelqu'un extérieur au service doit intervenir dans le local, le risque doit d'abord être évalué. Le moyen le plus fiable pour maîtriser ces accès est d'installer un système de contrôle d'accès, comme un badge obligatoire à l'entrée.

Les locaux doivent assurer le confort des opérateurs réalisant l'activité et garantir la qualité des produits notamment en termes de température, humidité et luminosité ces paramètres doivent être vérifiées.

Certains produits sont sensibles à la lumière et à la température doivent être stockés dans des conditions adaptées, notamment ceux issus des biotechnologies, qui interagissent fortement à ces facteurs.

Il est donc important de respecter les conditions décrites dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin d'assurer leur bonne conservation et stockage. L'inspection visuelle se déroule dans des espaces aménagés pour éviter toute lumière naturelle ou artificielle qui peut potentiellement influencer ou gêner l'activité. Les zones avec fenêtres doivent être équipées d'un système d'occultation afin d'éviter toute influence de la lumière naturelle sur l'activité.. Idéalement, l'éclairage doit être réglable afin d'adapter l'intensité lumineuse aux activités. Certains produits sont sensibles à la lumière et à la température doivent être stockés dans des

conditions adaptées, notamment ceux issus des biotechnologies, qui interagissent fortement à ces facteurs.

Deux niveaux d'éclairage sont recommandés :

- **Pendant l'inspection** : environ 50 lux, avec un éclairage réduit pour limiter les reflets. En dessous, l'éclairage devient faible, ce qui peut représenter un danger pour les opérateurs. Une luminosité insuffisante augmente le risque d'accidents des personnels et aussi de casse des unités.
- **Autres activités (complétude d'un dossier de fabrication ou manutention)** : avec un éclairage standard.

S'il existe deux niveaux d'éclairage dans les locaux, il est recommandé d'ajouter cette vérification dans le dossier de fabrication comme condition préalable au démarrage de l'activité. Cela permet d'éviter tout risque d'oubli.

Enfin, les locaux doivent être aménagés de manière à bien séparer les zones où se trouvent les produits déjà inspectés de celles contenant les produits non inspectés.

Cette organisation doit être clairement définie pour éviter tout risque de mélange entre les unités inspectés et non inspectés. Son maintien doit aussi être assuré, exemple à travers des sessions de 5S. Il est recommandé de mettre en place une séparation physique et claire ; si cela n'est pas possible, d'autres moyens peuvent être mis en œuvre notamment les marquages aux sols.

3.3 Habillage

Les règles d'habillage varient en fonction de la classification des locaux d'inspection visuelle (non classés ou classés et non contrôlés).

Il faut porter tout de même une attention particulière au type de tenue utilisée et à sa couleur. Certaines matières de tissus ou couleurs peuvent créer des reflets sur les unités à inspecter, surtout lors de l'inspection visuelle manuelle. Le choix de l'habillage est de ce fait important.



FIGURE 3.1 – Exemple : Habillage en CNC

1. Casque
2. Cache-barbe (obligatoire si la barbe n'est pas rasée du jour)
3. Tenue CNC
4. Chaussures de sécurité
5. Lunettes de sécurité

Autres Équipements spécifiques disponibles selon les risques

- Gants anti-coupures (En cas de casse des unités)
- Bouchons d'oreilles

3.4 Flux

Avant le démarrage de l'inspection visuelle, l'organisation des flux de produits, de personnel et de matériel/consommables doit être optimisée afin de limiter au maximum les croisements, notamment entre produits mirés et non mirés. La définition d'un flux (personnels, matériels et produits) est une obligation des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les industries pharmaceutiques, décrite dans le chapitre 3 relatif aux locaux. Ce point fait l'objet d'une attention particulière par les autorités et régulièrement inspecté. Il est essentiel de maîtriser la circulation des produits de statuts différents, notamment entre produits mirés et non mirés, afin de minimiser le risque de mix up. Bien que la gestion des flux dépende en grande partie de la conception initiale des locaux, il est primordial d'optimiser leur aménagement et de mettre en place des repères visuels et des moyens concrets pour garantir le respect strict des circuits définis.

3.5 Ergonomie

L'inspection visuelle manuelle implique une gestuelle récurrente (exemple : saisir l'unité de son contenant, création du vortex), parfois nécessitant un effort plus important notamment pour les produits de grand volume. Il est donc essentiel de réduire les contraintes physiques pour renforcer le confort des opérateurs, limiter les troubles musculosquelettiques (TMS) liés aux gestes répétitifs et garantir une réalisation correcte de la gestuelle telle que la création du vortex.

Synthèse des Exigences et Moyens Recommandés

Un aménagement ergonomique contribue à la performance, au confort et à la sécurité des opérateurs lors de l'inspection visuelle.

Chaque entreprise est tenue à réaliser une étude ergonomique de cette activité notamment pour le mirage manuel mais aussi pour le mirage semi-automatique car le facteur de fatigue non seulement visuelle mais aussi physique peut influencer fortement la performance des opérateurs.

Exigence Ergonomique	Moyens Recommandés
Poste de travail adapté	Poste ergonomique; accès facile aux unités à inspecter; zones séparées pour produits Conformés/non conformes, mirés/non mirés.
Confort physique	Plan de travail munit des bords arrondis. L'équipement ou les sièges sont réglables avec des assises et dossier ajustables.
Réduction de la fatigue musculaire et du risque TMS	Le repose-bras permet de minimiser la sollicitation des épaules et des poignets.
Flux et organisation	locaux/passages suffisamment larges pour accéder au poste, aux rangements et autres zones.
Confort visuel	Les murs sol et mobilier de couleurs mates ou satinées afin d'éviter les reflets et faciliter la nettoyabilité.
Confort sonore	Niveau sonore idéalement < 50 dB pour respecter le calme la concentration requise et le bien-être des opérateurs limite réglementaire : 80 dB sur 8 h.

Exemple ci-dessous d'une étude ergonomique pour l'activité d'inspection visuelle manuelle.

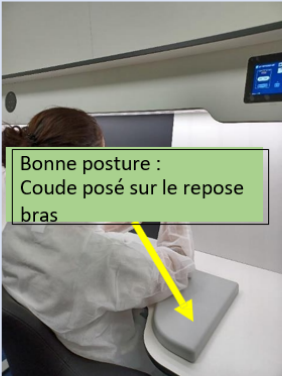
Etapes réelles de l'activité	Observations	Situations à risque (oui/non)	Contraintes posturales	Conséquences possibles sur la santé (dommage)	Recommandations ergonomiques
➤ Prendre un flacon avec la main droite, situé du côté droit de l'opérateur. ➤ Examiner le flacon sous la lumière, à hauteur des yeux, d'abord devant le panneau blanc puis devant le panneau noir. ➤ Poser ensuite le flacon du côté gauche de l'opérateur.	L'opérateur saisit le flacon avec la main droite, le place successivement devant le panneau blanc puis le panneau noir, puis fait tourner le flacon en l'observant sur chaque fond, en le tenant avec les deux mains. La main droite dépose le flacon à gauche.	Oui	Le bras droit reste levé et tendu à hauteur des yeux. Ce maintien se fait sans appui, pendant environ 10 secondes. ➤ Flexion et extension du bras droit (épaule et avant-bras) ➤ Main droite au-dessus de l'épaule ➤ Pince mobilisée ➤ Rotation poignets ➤ Hyperextension du bras droit à la dépose	Risque de TMS Epaule Coude Poignet	Ajuster la hauteur du siège et de la table pour qu'elles soient adaptées à la morphologie de l'opérateur, afin de limiter les contraintes
Flexion et extension Epaule et bras droit. Main droite au-dessus de l'épaule			Hyperextension de l'épaule droite en posant le flacon de la main droite à gauche	 Bonne posture : Coude posé sur le repose bras	

FIGURE 3.2 – Etude Ergonomique pour l'activité d'inspection visuelle manuelle

Processus d'Habilitation

Sommaire

4.1	Définition d'un processus d'habilitation pour l'IV	27
4.1.1	Contrôle visuel	28
4.1.2	Formation théorique	29
4.1.3	Formation pratique	29
4.1.4	Habilitation périodique	32

4.1 Définition d'un processus d'habilitation pour l'IV

Dans le cadre des activités d'inspection visuelle manuelle et semi-automatique, une habilitation pour chaque type d'inspection est nécessaire. Cette habilitation a pour objectif de s'assurer que chaque opérateur est capable de réaliser une inspection fiable et conforme aux exigences. Elle repose principalement sur l'évaluation de la capacité de l'opérateur à identifier correctement les défauts présents sur les unités inspectées, l'opérateur doit également être capable de classer ces défauts, c'est-à-dire de distinguer les défauts critiques, majeurs ou mineurs selon les spécifications prédéfinis. L'habilitation garantit ainsi que l'opérateur peut identifier une unité conforme d'une unité non conforme. Ce processus est indispensable pour assurer la maîtrise du risque qualité, la cohérence des décisions de rejet et la fiabilité de l'activité d'inspection visuelle.

Cette habilitation est réalisée en plusieurs étapes, décrites ci-dessous.

Dans le cas où une habilitation spécifique est nécessaire par produit. En cas d'échec, à l'initial ou en périodique, toutes les habilitations sont suspendues à minima le temps d'identifier la cause racine.

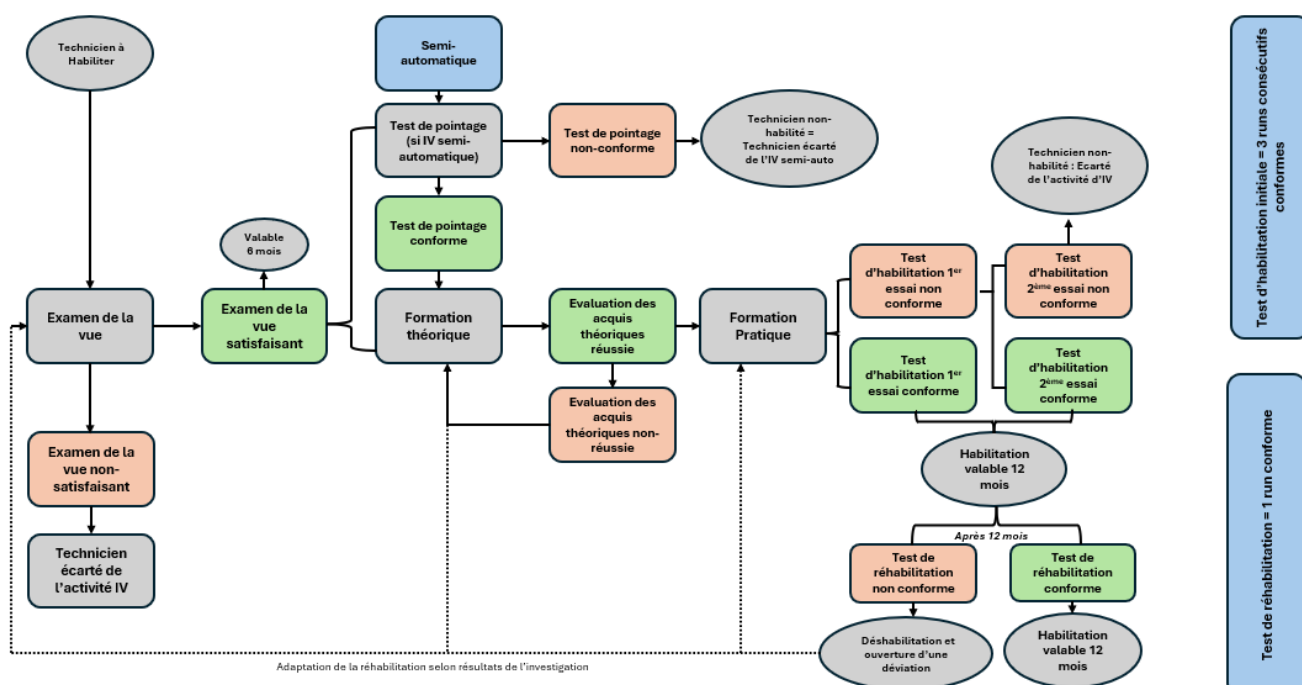


FIGURE 4.1 – Vue d'ensemble : Logigramme d'habilitation initiale et périodique (MIV/SAIV)

* Il est recommandé que l'examen de la vue soit réalisé en premier lieu.

4.1.1 Contrôle visuel

Avant d'obtenir l'habilitation en inspection visuelle, la première étape consiste à effectuer un contrôle visuel permettant de vérifier que l'opérateur est capable de réaliser correctement cette activité. Selon l'USP 1790 Visual Inspection, en particulier le point 7.7, chaque opérateur doit passer un contrôle visuel datant de moins de six mois. Cet examen permet de vérifier plusieurs paramètres : l'acuité visuelle de près et de loin (Snellen ou Jaeger) qui doit être équivalente à 10/10, la détection des contrastes, la perception des couleurs, ainsi que l'intégrité du champ visuel central et maculaire. De plus, la vision statique et dynamique est évaluée. Ces contrôles sont indispensables et cohérents avec l'activité d'inspection visuelle. En effet, une bonne vision de près est essentielle puisque l'opérateur examine les unités à courte distance. La vision de loin doit aussi être suffisante. La perception des couleurs est importante car certains produits ou éléments de conditionnement peuvent être colorés, ce qui aide à repérer certains défauts, comme un mélange de capsules de couleurs différentes (défaut de type mix up). Exemple en inspection semi-automatique, les flacons sont en mouvement, d'où la nécessité de tester aussi la vision dynamique. Ainsi, ces tests permettent de confirmer que l'opérateur est capable de détecter correctement les défauts et d'écarter la possibilité qu'un problème visuel soit à l'origine d'une erreur de détection. Toute condition médicale susceptible d'altérer l'acuité visuelle ou la reconnaissance des couleurs doit être signalée au responsable. En cas d'anomalie, par exemple la prise d'un médicament qui altère la vision, l'opérateur ne pourra plus réaliser l'inspection visuelle tant qu'un nouvel examen n'aura pas confirmé qu'il est à nouveau apte. En cas de problème oculaire ou de toute autre pathologie affectant la vision, un nouvel examen sera exigé avant la reprise de l'activité.

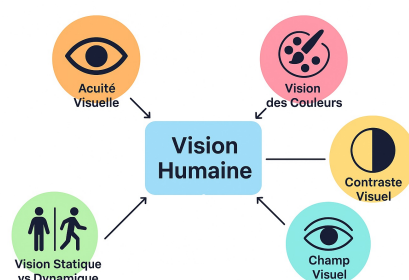


FIGURE 4.2 – La vision humaine

4.1.2 Formation théorique

Avant toute formation pratique, une formation théorique est dispensée afin de :

- Présenter les principes et le cadre réglementaire de l'activité,
- Familiariser les opérateurs avec les formes de produits à mirer,
- Identifier les défauts recherchés,
- Assimiler le vocabulaire spécifique,
- Apprendre les techniques de mirage.

Cette formation théorique est assurée par le service de formation industrielle. Elle s'appuie sur différents supports, comme des vidéos, des procédures ou d'autres documents pédagogiques.

4.1.3 Formation pratique

La formation pratique a pour objectif d'initier les opérateurs à la gestuelle d'inspection visuelle et l'identification ainsi que la classification des unités non conformes.

Les objectifs sont les suivants :

- Acquérir la méthodologie du mirage et la détection des défauts grâce à des entraînements réalisés à travers un kit d'entraînement et/ou inspection visuelle en doublon sur des lots de routine sous la supervision d'un tuteur,
- Valider la capacité de l'opérateur à effectuer l'inspection visuelle via un kit d'habilitation qualifié.

Une formation pratique réalisée à l'aide d'un kit d'habilitation qualifié, est effectuée soit lors d'une habilitation initiale, soit annuellement dans le cadre d'une habilitation périodique.

Une habilitation peut être requise pour chaque famille de produits. Le choix doit se baser sur une matrice qui permet d'évaluer les différences et les points communs entre ces familles.

Par exemple, une habilitation peut concerner les produits liquides transparents, une autre les liquides colorés, et une troisième les produits lyophilisés.

4.1.3.1 Habilitation initiale

Pour un nouvel opérateur, une habilitation initiale est obligatoire. Avant de passer l'évaluation pratique, l'opérateur suit plusieurs séances d'entraînement. Leur nombre peut varier selon les personnes.

Le tuteur évalue à quel moment l'opérateur est prêt, mais l'opérateur lui-même doit également indiquer lorsqu'il se sent prêt de passer l'habilitation. La décision est donc prise conjointement entre le tuteur et le tutoré.

L'habilitation pratique comprend trois évaluations consécutives d'inspection visuelle à différents moments de la journée/poste : un en début de poste, un au milieu et un en fin de poste. Cela permet de simuler un poste complet d'inspection visuelle et de prendre en compte le facteur de fatigue visuelle. Il est conseillé de ne pas réaliser les trois évaluations d'habilitation le même jour ou sur le même poste. De plus, l'annonce de la criticité des défauts par le tutoré en habilitation peut être réalisée en fin de test d'habilitation afin de refléter les mêmes conditions réelles de routine.

Dans le cadre de chaque évaluation, l'opérateur doit inspecter, détecter puis classer (criticité) les flacons présentant des défauts au sein d'une population de flacons conformes. Il est nécessaire de ne pas connaître à l'avance le type ni le nombre de défauts présents dans le kit de défauts. Pour être habilité, deux tentatives maximum sont autorisées.

Pendant l'épreuve notamment pour l'inspection visuelle manuelle et pour l'inspection visuelle semi-automatique, la formation pratique ne se limite pas à vérifier la performance de l'opérateur et sa capacité à détecter les défauts. Elle doit aussi évaluer sa maîtrise de l'équipement et son autonomie dans l'utilisation et le fonctionnement de l'équipement.

Critères de conformité

L'évaluation repose sur les critères suivants :

- 100 % de détection des défauts critiques,
- 75 à 85 % de détection des défauts majeurs,
- 50 à 60 % de détection des défauts mineurs,

Critères de validité

- Le temps d'inspection défini pour le nombre de flacons à inspecter ne doit pas être dépassé.
- Le taux de faux rejets ne doit pas excéder 5 %.
- Les tests d'habilitation doivent être réalisés dans des conditions similaires que celles de la routine, c'est-à-dire dans des locaux adaptés et avec des équipements qualifiés. Si, pendant l'évaluation, une condition essentielle à l'activité n'est pas respectée ou interrompue, le test est invalide.
- De plus, comme en condition réelle de production, le tutoré ne doit pas être dérangé. Si un élément extérieur perturbe l'opérateur ou gêne son inspection, cela peut également entraîner l'invalidation du test.

Les trois tests doivent satisfaire ces critères pour valider l'habilitation initiale .

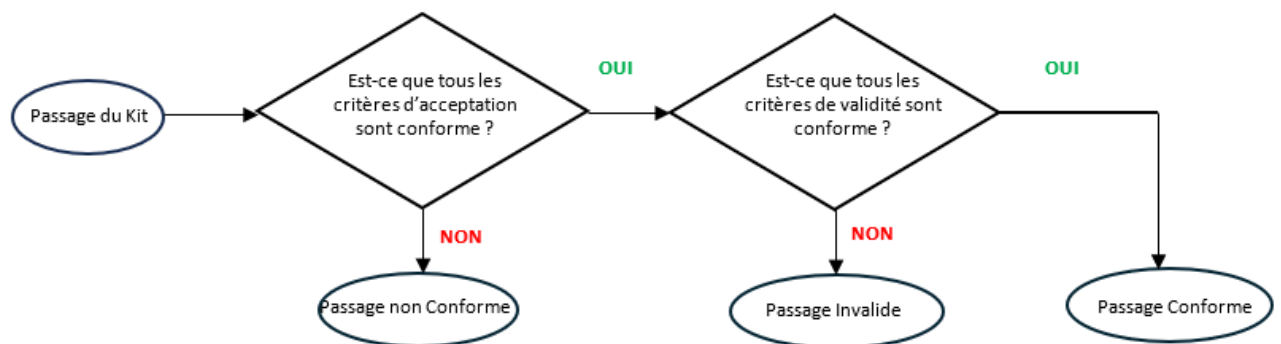


FIGURE 4.3 – Critères de validité/conformité

En cas d'échec, une nouvelle évaluation est programmée, suivie d'un entretien avec le tuteur pour analyser les causes d'échec. Au cours des runs d'habilitation en ce qui concerne l'inspection visuelle manuelle le tuteur (habilité à l'activité d'inspection visuelle) recueille les résultats annoncés par le tutoré et vérifie également le respect de la technique d'inspection au niveau du geste et du rythme. L'alternance entre les temps d'inspection visuelle et les temps de pause (cadence) doit aussi être respectée afin d'être dans des conditions similaires aux conditions de production.

La réussite à la formation théorique et pratique donne lieu à une habilitation spécifique de produit concerné (si applicable).

4.1.3.2 Test de pointage

Le test de pointage est un test spécifique à l'habilitation initiale pour l'inspection visuelle semi-automatique utilisant un système de pointage pour repérer les unités non conformes. Il peut être réalisé avant la formation pratique et de manière indépendante. Ce test permet d'évaluer la coordination des mouvements nécessaires pour écarter correctement les unités non conformes. Le set de pointage doit contenir un nombre suffisant d'unités conformes et non conformes, avec un pourcentage d'unités non conformes défini, par exemple à 10 % .

Les unités non conformes doivent être identifiables, par exemple grâce à une coloration de capsule différente entre les unités conformes et non conformes. Le tuteur doit expliquer au tuteur avant de démarrer le test le type d'unité à écarter. Le critère de réussite est à 100 % avec un taux de faux rejets qui ne doit pas excéder 5 %.

4.1.4 Habilitation périodique

L'habilitation à l'inspection visuelle doit être maintenue et réévaluée régulièrement. Une réhabilitation des opérateurs déjà habilités doit être réalisée au moins une fois par an. Son objectif est de vérifier que l'opérateur conserve bien ses compétences, notamment la maîtrise de la technique d'inspection visuelle et sa capacité à détecter les défauts. Pour cette réhabilitation, un seul test est nécessaire. Ce test doit être effectué en fin de poste afin de couvrir un poste complet et de prendre en compte la fatigue visuelle. Les critères de conformité et de validité restent identiques à ceux de l'habilitation initiale. Si un opérateur n'a pas pratiqué l'inspection pendant plus de six mois, par exemple à la suite d'une absence prolongée, une réhabilitation est obligatoire. Elle inclut également un test en fin de poste. Cette approche s'aligne sur les recommandations de l'USP <1790>.

Habilitation et fatigue visuelle

Lors des habilitations (initiales ou périodiques), la fatigue visuelle doit être simulée pour refléter les conditions réelles de routine. Un nombre maximal de runs par poste doit être respecté (ex : un opérateur peut effectuer jusqu'à 11 runs par poste). Pour une habilitation initiale : trois runs/test réparti sur le poste : début, milieu et fin.

Ces trois tests initiaux doivent respecter cette logique de fatigue, ce qui doit être vérifié et tracé.

- Test 1 : réalisé en début de poste.
- Test 2 : effectué en milieu de poste. Le tuteur doit confirmer la réalisation du run 1 et s'assurer que suffisamment de runs d'entraînement ont été menés pour simuler la fatigue visuelle.
- Test 3 : effectué en fin de poste. Le tuteur doit vérifier que les tests 1 et 2 sont réalisés et que le nombre d'entraînements requis ont été également réalisés.

Les tests du milieu et de fin de poste doivent être réalisés après une activité d'inspection visuelle induisant une fatigue visuelle via des kits d'entraînement ou inspection visuelle en doublon sur des lots produits avec tuteur habilité.

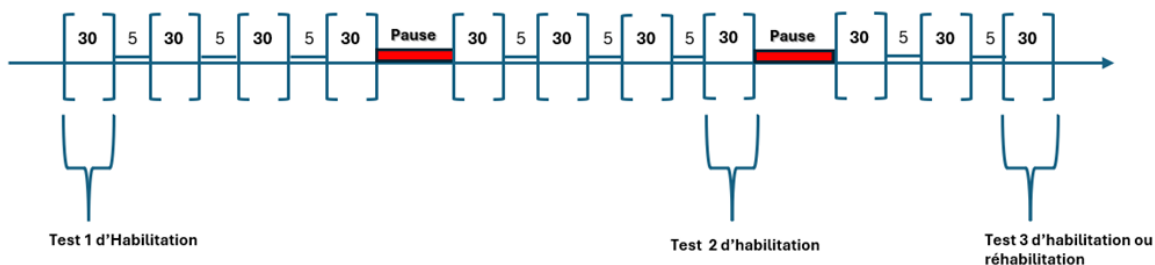


FIGURE 4.4 – Exemple :Pérequis habilitation initiale/habilitation périodique

Conditions de déshabilitation

Il existe d'autres situations, en dehors d'un échec à l'habilitation initiale ou à la réhabilitation annuelle, qui peuvent conduire à déshabilitation l'opérateur, de manière temporaire ou définitive.

Voici quelques exemples :

- Des résultats AQL non conformes récurrentes et liées à une cause main d'œuvre,
- La récurrence de mauvaises pratiques pouvant affecter la qualité de l'activité,
- Un test de contrôle visuel non conforme.

Présentation et classification des défauts

Sommaire

5.1	Généralités sur les défauts	36
5.2	Différentes parties à inspecter	39
5.2.1	Différentes parties d'une unité de produit liquide	39
5.2.2	Différentes parties d'une unité de produit lyophilisé	40
5.3	Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle	41
5.3.1	Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits liquides	42
5.3.2	Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits lyophilisés	43
5.4	Cadence à l'activité d'inspection visuelle	44
5.5	Analyse de risque des défauts inspection visuelle	46
5.5.1	Objectif	46
5.5.2	Processus	46
5.5.3	Cotation du risque qualité dans le cadre de l'inspection visuelle	48

5.1 Généralités sur les défauts

Les défauts ne sont pas perçus de la même manière en fonction de leur emplacement, de leur visibilité et de l'angle d'observation.

- Certains défauts sont facilement détectables et nécessitent peu d'efforts pour être identifiés, exemple un flacon vide, un bouchon manquant ou une partie endommagée du système de fermeture.
- La taille est un attribut ESSENTIEL du fait du principe de l'inspection HUMAINE. Il est donc nécessaire d'établir des seuils de détection et de définir leurs limites, un aspect abordé dans les études de sensibilité.
- La liste des défauts inclut des variétés de défauts potentiels ou avérés, qui ne sont pas toutes traitées avec le même niveau de criticité.

Les défauts sont classés en trois niveaux de criticité en fonction du risque qu'ils représentent pour la qualité du produit et l'impact chez le patient :

Défaut mineur	Défaut majeur	Défaut critique
N'a pas d'impact sur la santé du patient ou l'efficacité du traitement. Exemple : défaut esthétique pouvant réduire la confiance du patient sur le marché.	Peut générer un effet temporaire ou une réaction réversible sur le patient, ou une diminution de l'efficacité du produit sans risque majeur pour le patient, ou une impossibilité d'utiliser le produit.	Peut affecter directement l'identité, l'efficacité ou la pureté du produit et son utilisation peut avoir un impact sur la santé du patient et l'efficacité du traitement. Tous les défauts pouvant altérer l'intégrité du produit, par exemple une contamination microbiologique ou un mélange de lots.

FIGURE 5.1 – Classification des défauts

Les opérateurs sont sensibilisés à ces défauts et formés à leur identification dans le cadre de leurs activités.

Défauts particuliers

Les recommandations soulignent l'importance de mettre en place des mesures préventives et des moyens de détection efficaces. L'objectif est d'établir des règles pratiques claires pour définir les particules selon leur origine, et non uniquement selon leur forme. La catégorisation et la caractérisation du procédé doit mettre cet aspect en évidence.

- **Particules endogènes ou inhérentes** : particules constituées d'éléments provenant du produit lui-même, et générées directement par celui-ci.
- **Particules intrinsèques** : particules provenant du processus lui-même, d'équipements de production ou de matériaux d'emballage primaire .

Les particules intrinsèques peuvent présenter des matériaux issus du procédé de fabrication du produit ou de conditionnement primaire en contact direct avec le produit, comme des débris de verre ou l'élastomère des bouchons.

Sources de défauts particuliers

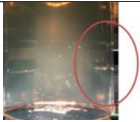
Sources	Exemples	Images
Environnement	Poussière – habillage – Fragments d'insectes – Fibre	
Emballage	Elastomère de bouchon – Verre – Plastique – Silicone	
Formulation	Précipités – Agrégats protéiques	
Procédé	Acier inoxydable – Fibres de filtres	

TABLE 5.1 – Sources de particules et exemples

Autres défauts

En plus du risque lié aux défauts particuliers, d'autres types de défauts peuvent apparaître dans les produits injectables. Certains sont tout aussi préoccupants, voire plus dangereux pour le patient. C'est notamment le cas du **défaut de trouble**, indicateur d'une contamination du produit ou un contenant **choqué avec perte d'intégrité**.

Ces défauts avec des niveaux de détectabilité variables, souvent plus facilement détectables que les particules de très petite taille. Il est donc important que les opérateurs en charge de l'inspection visuelle soient sensibilisés à ces défauts et veillent à inspecter l'intégralité du contenu et du contenant.

L'objectif est non seulement de détecter et de rejeter les unités non conformes présentant des défauts tant que sur le contenu et aussi sur le contenant, mais aussi de mettre en place des actions d'amélioration préventives et/ou correctives afin de réduire et d'éliminer ces défauts.

Sources d'autres défauts

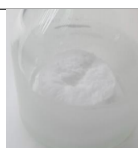
Sources	Exemples	Images
Défaut fournisseur des articles de conditionnement	flacon fissuré, Taché	
Défaut station de sertissage	Contenant mal sertie	
Cause main d'œuvre - Manutention	Contenant choqué	
Procédé	Cake (lyophilisat) rétracté	

TABLE 5.2 – Sources d'autres défauts et exemples

5.2 Différentes parties à inspecter

5.2.1 Différentes parties d'une unité de produit liquide

Lors d'une inspection visuelle, il est nécessaire d'inspecter l'ensemble de l'unité (voir figure ci-dessous). Certains produits issus des biotechnologies se présentent sous forme de solutions limpides : jaune/vert ou incolore. Une agitation trop importante de l'unité peut entraîner la formation de mousse, ce qui gêne l'inspection du produit. Il est donc recommandé de manipuler le flacon avec de lents mouvements réguliers. Si de la mousse apparaît, il est conseillé de laisser l'unité reposer avant de poursuivre l'inspection. L'inspection visuelle manuelle doit être effectuée comme les étapes suivantes :

Partie à inspecter	Points d'inspection
Produit (contenu)	— Inspecter l'aspect général du produit. — Vérifier l'absence des particules "visibles". — Vérifier le niveau de remplissage du produit si pas d'IPC en amont.
Falcon et système de fermeture (Contenant)	— Vérifier l'intégrité du contenant et du système de fermeture (flacon, capsule). — Vérifier la qualité de sertissage et l'état général de la capsule . — Inspecter le bouchon (présence et état général).

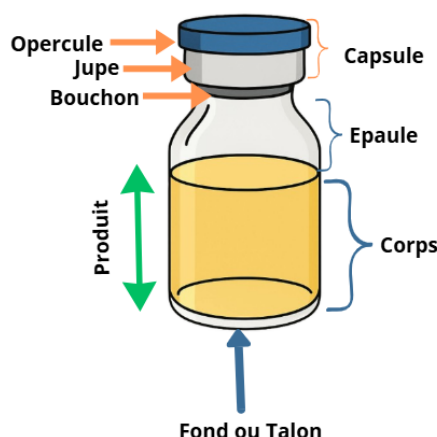


FIGURE 5.2 – Flacon liquide

5.2.2 Différentes parties d'une unité de produit lyophilisé

Un produit lyophilisé se présente sous forme de poudre compacte obtenue après le procédé de lyophilisation. Son apparence diffère de celle des produits liquides, et il est classé parmi les DIP. Certains produits lyophilisés, considérés comme des biomédicaments, sont très sensibles à la manipulation. Ils nécessitent donc une attention particulière et une inspection adaptée à leurs caractéristiques. Étant donné qu'il s'agit d'un produit solide et compact, il n'est pas nécessaire de l'agiter pour le remettre en suspension. Cette étape n'est effectuée que sur un échantillon représentatif, pour vérifier certains types de défauts. Même sous cette forme compacte (voir exemple en figure ci-dessous), le produit doit être manipulé avec soin et faire l'objet d'une inspection complète (contenu/contenant) et rigoureuse.

Partie à inspecté	Points d'inspection
Produit (contenu)	— inspecter le cake afin de vérifier Son aspect général — Sa hauteur. — Vérifier l'absence de particules visibles autour, en dessus et en dessous du cake.
Falcon et système de fermeture (Contenant)	— Vérifier l'intégrité du flacon. — Vérifier la capsule (qualité de sertissage et état général). — Inspecter le bouchon.

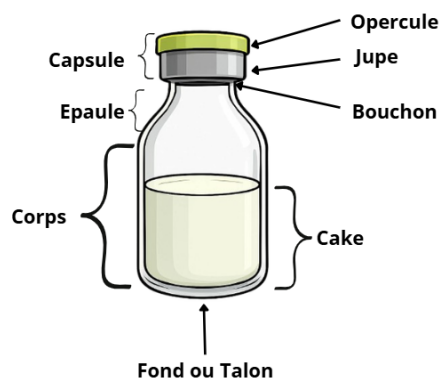


FIGURE 5.3 – Flacon lyophilisé

5.3 Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle

L'inspection visuelle manuelle consiste à vérifier le produit, le flacon et le système de fermeture. L'opérateur doit être habilité et adapter sa gestuelle selon le type de produit. Les produits majoritairement concernés sont les produits de formes liquides et lyophilisés.

En effet, la technique d'inspection visuelle manuelle doit être rigoureuse et reproductible, en respectant les gestes précis adaptés au type de produit, afin de détecter les défauts qui peuvent potentiellement se présenter. La gestuelle appliquée durant l'inspection doit être cohérente avec la cadence définie. Par exemple, si la cadence appliquée est à 10 secondes par unité, les mouvements et gestes réalisés doivent être compatibles avec ce rythme.

Cette gestuelle peut également être ajustée ou améliorée selon les défauts à rechercher et selon leurs récurrences. En cas de récurrence d'un défaut ou d'un risque, il est essentiel d'intervenir d'abord en amont du process pour réduire ce risque.

Il est envisageable de revoir la gestuelle d'inspection visuelle manuelle en ajoutant une méthode complémentaire à la méthode classique ou en augmentant le temps d'inspection pour chaque unité si nécessaire. Cela dans l'objectif d'améliorer la détectabilité. Il est important de rappeler que l'objectif principal reste d'agir sur le risque à la source.

Les améliorations liées à l'inspection peuvent aider, mais l'inspection visuelle reste une méthode probabiliste. Le traitement de l'anomalie doit donc être fait avant tout en amont.

Cette idée sera détaillée plus précisément dans le chapitre consacré à l'analyse de risque.

5.3.1 Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits liquides



Prendre le flacon à inspecter et commencer par l'inspection du dessus du Flipp-off.

Inspection : Flipp off



Inverser le flacon légèrement en faisant une rotation légère pour inspecter le fond du flacon ainsi que les éventuels particules lourdes

Inspection : Fond+ particules lourdes



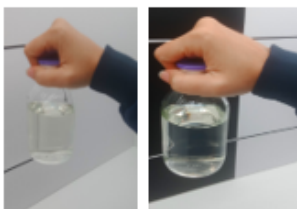
Retourner très délicatement le flacon (Bague vers le bas) Attendre 1 seconde et inspecter le contenu sur fond noire et fond blanc

Inspection : Contenu (solution)



Flacon légèrement incliné + faire tourner le flacon sur lui-même à 360° sur fond blanc et fond noir

Inspection : Capsule + jet d'encre + sertissage + bouchon + contenant (Epaule, Corps)



Effectuer un mouvement de rotation du flacon pour créer un vortex permettant de décoller tout éventuelle particule tombée au fond du flacon et inspecter la solution du bas vers le haut d'abord sur fond blanc puis sur fond noir.

Inspection : Contenu (solution)

FIGURE 5.4 – Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits liquides

5.3.2 Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits lyophilisés

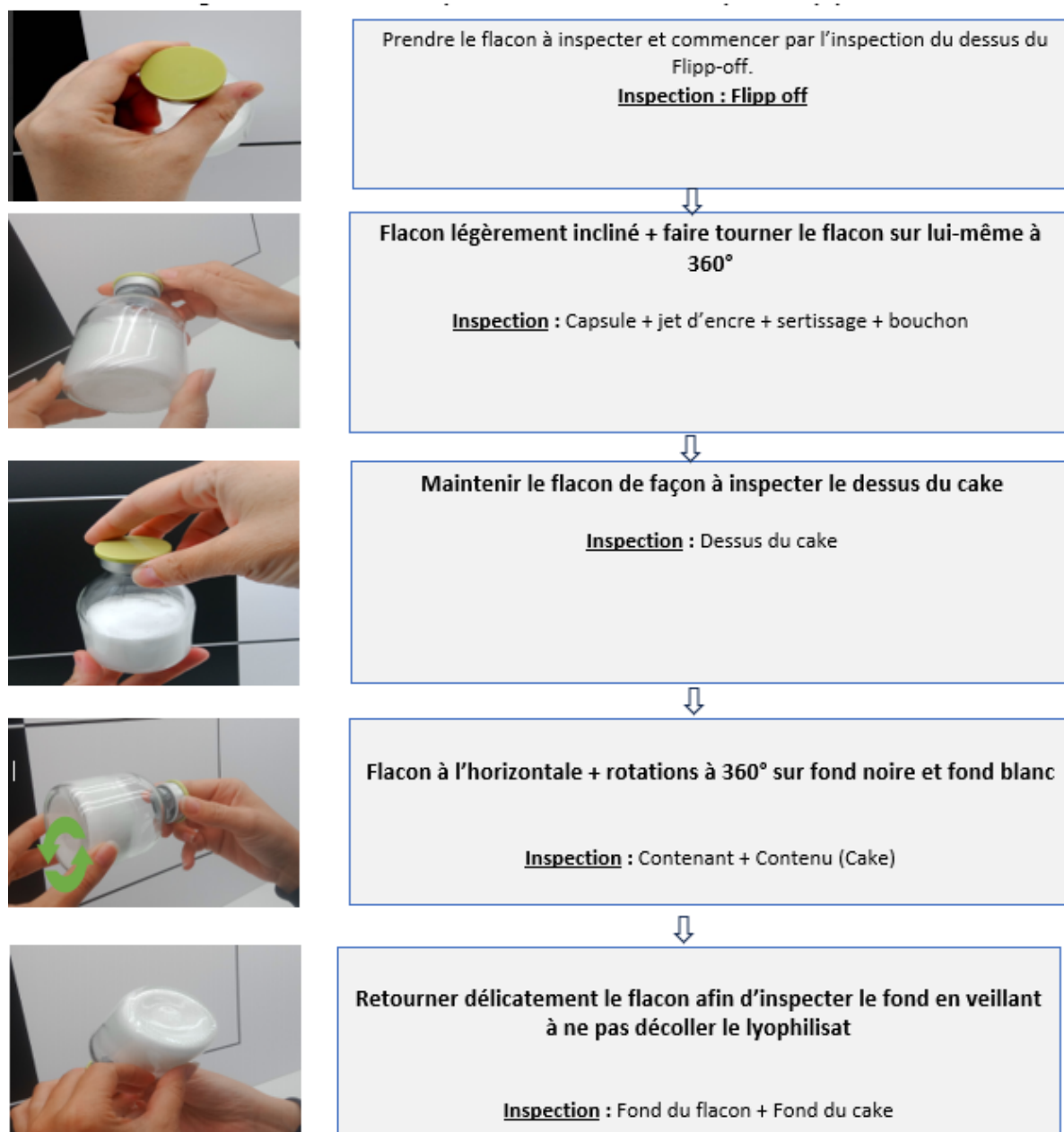


FIGURE 5.5 – Gestuelle de l'inspection visuelle manuelle des produits lyophilisés

5.4 Cadence à l'activité d'inspection visuelle

Lors d'une inspection visuelle à 100 %, chaque unité doit être inspectée pendant au moins 5 secondes sur un fond blanc, puis 5 secondes supplémentaires sur un fond noir. Un temps d'inspection plus long peut être nécessaire pour les volumes plus importants ou les produits difficiles à inspecter. Le temps de récupération (pause) après l'inspection est essentielle pour le personnel en charge de cette activité. Il est crucial de limiter la durée maximale d'inspection continue entre deux pauses, ainsi que la durée totale d'inspection sur une journée de travail, afin de prendre en compte la fatigue visuelle. En effet, la performance des opérateurs peut diminuer avec le temps, ce qui justifie l'importance de pauses d'au moins 5 minutes après une durée d'inspection définie. Pendant ces pauses, l'opérateur peut être affecté à une autre tâche, telle que la manutention, afin de varier son activité. Les bonnes pratiques actuelles recommandent un cycle d'inspection de 20 minutes, suivi d'une pause d'au moins 5 minutes, pour une durée totale d'inspection ne dépassant pas 4 heures par jour. De plus, une session d'inspection ininterrompue ne doit pas excéder 40 minutes. Pour définir une cadence appropriée, il est recommandé de prendre en compte le temps de manutention des unités, comme l'exigent les autorités, notamment lors des inspections. En pratique, un opérateur consacre au minimum 10 secondes par flacon (5 s sur fond blanc, 5 s sur fond noir), mais d'autres étapes doivent être prises en compte : prise du flacon dans son contenant, dépôt après inspection, tri des flacons non conformes et traçabilité des défauts détectés. Ce temps varie selon plusieurs paramètres, notamment les moyens mis en place pour gérer la manutention et les différences entre opérateurs. Enfin, un temps d'inspection supérieur à 10 secondes par flacon peut s'avérer nécessaire, notamment en cas de détection d'un nouveau défaut ou d'un doute sur la conformité du flacon.

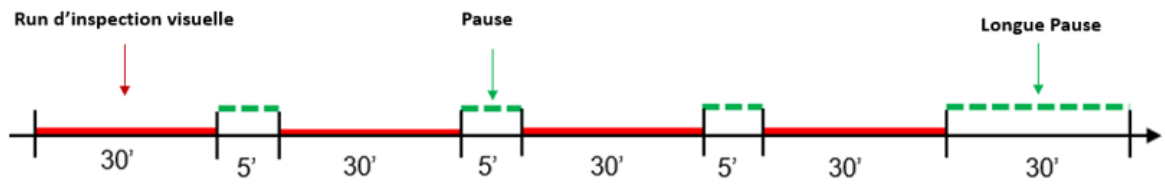


FIGURE 5.6 – Exemple : cadences inspection visuelle

5.5 Analyse de risque des défauts inspection visuelle

La première étape dans un procédé d'inspection visuelle consiste à effectuer une analyse des risques en examinant l'ensemble du processus. Cette analyse permet d'identifier les risques potentiels, d'évaluer leur criticité et de mettre en place des mesures pour les maîtriser. Dans les industries pharmaceutiques, la gestion des risques qualité repose sur les principes décrits dans l'ICH Q9 « Quality Risk Management ». Plusieurs méthodologies sont définies dans ce référentiel, peuvent être appliquées pour mener cette analyse.

5.5.1 Objectif

Dans le cadre de l'activité d'inspection visuelle, cette étape est essentielle initialement. Elle permet de comprendre les différents types de défauts pouvant être rencontrés selon le procédé, matériels utilisés et l'environnement de l'entreprise.

C'est un élément clé pour l'inspection visuelle elle est nécessaire pour construire les « défauthèques » utilisés pour former et habilitier les opérateurs, et contribue à identifier les risques, les anticiper et mettre en place des actions correctives et/ou préventives. Pour être efficace, cette étape demande une bonne connaissance des étapes de process en amont de l'inspection visuelle. C'est un travail pluridisciplinaire.

5.5.2 Processus

La Gestion du Risque Qualité (GRQ) vise à identifier, évaluer, maîtriser et revoir les risques pouvant impacter la qualité du produit ou la sécurité du patient.

Étape	Description
1. Initiation du processus de GRQ	— Définir clairement l'objectif et le périmètre du risque à analyser. — Définir la méthodologie le choix des outils et la cotation. — Définir le planning, les livrables attendus et le niveau décisionnel par rapport au risque. — Collecter les informations et les données sur le risque potentiel chez le patient.
2. Évaluation du risque qualité	Comporte 3 parties : — Identification du risque : « qu'est-ce qui peut mal tourner ? ». nécessite la collecte d'informations internes (procédures, validations, etc.) ou d'informations bibliographiques. — Analyse du risque : « quelle est la probabilité que cela tourne mal ? » « quelles sont les conséquences potentielles (gravité) ? » — Etude du risque : Déterminer les limites du risque et utiliser les outils de maîtrise et gestion du risque.
3. Maîtrise du risque qualité	— L'objectif de la maîtrise du risque qualité est la prise de décision pour accepter ou diminuer le risque initial tenant compte des questions suivantes : — « Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer le risque ? » — « Quel est le juste équilibre entre l'acceptation du risque initial et les moyens de maîtrise à mettre en œuvre ? » — « La maîtrise des risques qualité identifiés génèrent-elles de nouveaux risques ? »
4. Revue du risque qualité	— Est effectuée de manière périodique tous les 3 ans. — Est revue dans le cadre d'un changement majeur du procédé.

TABLE 5.3 – Résumé du processus de Gestion du Risque Qualité

5.5.3 Cotation du risque qualité dans le cadre de l'inspection visuelle

L'analyse de risque dans le cadre de l'activité d'inspection visuelle vise à identifier, évaluer et maîtriser les risques potentiels pouvant impacter la qualité du produit ou la sécurité du patient. Elle repose sur la cotation de trois critères : **Gravité (G)**, **Probabilité (P)** et **Détectabilité (D)**. Le niveau de risque global (*Risk Priority Number — RPN*) est calculé selon la formule suivante :

$$RPN = G \times P \times D$$

Ce score permet de prioriser les actions correctives ou préventives à mettre en place pour maîtriser les risques observés. **Barèmes de cotation (exemple) :**

Interprétation du score de risque (RPN) :

- **RPN 100** : Risque faible — Il n'est pas nécessaire de mettre en place des actions supplémentaires de maîtrise du risque.
- **100 RPN 400** : Risque modéré — Il est nécessaire de mettre en place des actions supplémentaires de maîtrise du risque.
- **RPN > 400** : Risque élevé — Il est impératif de mettre en place des actions de maîtrise du risque.

Ce système de cotation permet d'assurer une approche structurée et documentée de la gestion du risque qualité appliquée pour l'activité d'inspection visuelle.

Etude de Sensibilité

Sommaire

6.1	Objectif et Grandes Lignes de l'Étude	50
6.1.1	Approche matricielle	50
6.1.2	Origine des défauts	50
6.1.3	Types de défauts	51
6.1.4	Taille du kit	53
6.1.5	Identification des unités	53
6.2	Réalisation des essais	53
6.2.1	Prérequis	53
6.2.2	Calcul de la Probabilité de Détection (PoD)	54
6.2.3	Analyse des résultats	55
6.2.4	Critère d'acceptation	56
6.2.5	Exemple de design d'étude de sensibilité	56
6.2.6	Principales contraintes de cette étude a considéré	57

6.1 Objectif et Grandes Lignes de l'Étude

L'étude de sensibilité a pour objectif d'évaluer la capacité du procédé d'inspection visuelle à détecter les défauts présents sur les produits. Elle permet de déterminer la *Probability of Detection* (PoD) dans des conditions représentatives, afin de démontrer l'efficacité et la robustesse du procédé, qu'il soit manuel, semi-automatisé ou automatisé.

Les défauts intégrés à l'étude doivent refléter ceux rencontrés réellement en production, en prenant en compte leur nature, leur taille ainsi que leur variabilité. Un rationnel documenté doit être établi par l'entreprise pour justifier la sélection des défauts étudiés. Cette justification repose idéalement sur l'historique disponible et/ou une analyse de risques du procédé de fabrication préalable nécessitant une bonne connaissance du procédé en amont, basée notamment sur les données fournisseurs (réclamations, investigations) ainsi que les retours issus de lignes similaires. A minima, les défauts **critiques** et **majeures** doivent être inclus dans le périmètre de cette étude. Le kit doit comporter des unités présentant des défauts connus, maîtrisés et caractérisés.

6.1.1 Approche matricielle

Il est possible de regrouper l'étude de différentes formes pharmaceutiques au sein d'un *set* unique, dès lors que les produits présentent un aspect visuel comparable ou que la performance de détection des défauts n'est pas impactée par la variabilité visuelle entre ces formes. Cette approche matricielle, décrite dans l'USP 1790, peut être utilisée à condition de fournir une justification démontrant que le *set* choisi est représentatif de l'ensemble des produits concernés.

6.1.2 Origine des défauts

Pour mener cette étude les défauts sont idéalement issus des lots produits, correspondant aux rejets liés à la production. Quand cela n'est pas possible, les défauts peuvent être créés artificiellement. La taille, la nature et la couleur des défauts devra être caractérisée pour chaque objet.

6.1.3 Types de défauts

Le kit est généralement constitué de deux catégories de défauts : *particules* et *fibres*.

Afin de déterminer le seuil de détection pour chaque type de défaut, plusieurs tailles doivent être évaluées. L'USP <1790> recommande, pour des flacons contenant une solution translucide de 10 mL :

- **Particules** : tailles comprises entre 100 μm et 500 μm ;
- **Fibres** : tailles comprises entre 500 μm et 2000 μm .
- la fiabilité et sensibilité de la détection de la vision humaine commence à partir d'environ 100 à 150 μm pour les particules subvisibles ;
- les fibres aux environs de 300 à 500 μm , selon leur présentation dans l'espace dans le volume et leur contraste avec le produit.

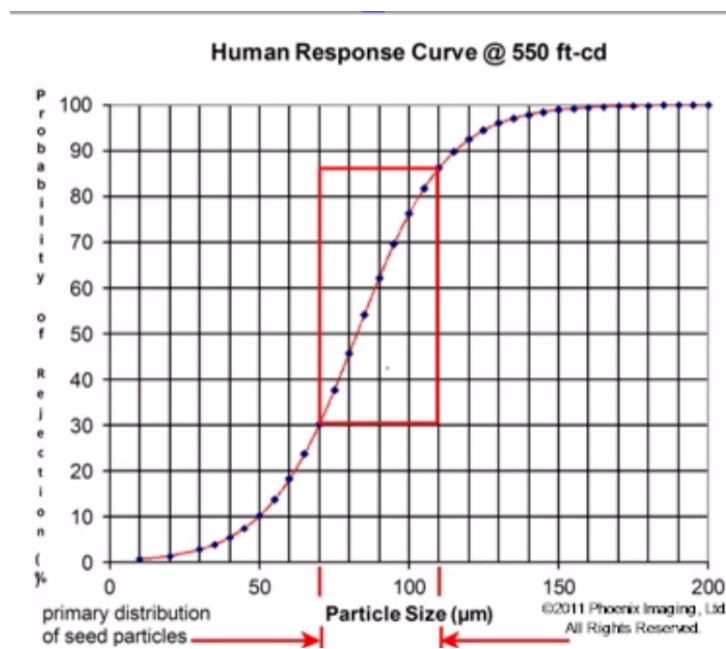


FIGURE 6.1 – Courbe moyenne de réponse de l'œil humain selon la taille/probabilité de détection

TABLE 6.1 – Plages de tailles de particules et techniques de détection associées

Plage de taille	Catégorie	Techniques de détection
< 100 nm	Nanométrie	SEC (Chromatographie par Exclusion de Taille) FFF (Fractionnement par Couplage Flux-Force) Gels SDS-PAGE AUC (Ultra-Centrifugation Analytique)
100 nm – 1000 nm	Submicronique	Obscurcissement, Microscopie
1 µm – 100 µm	Subvisible	Microscopie de flux, Compteur Coulter
> 100 µm	Visible	Inspection Manuelle / Visuelle (MVI) Inspection Semi-automatisée (SAVI) Inspection Automatisée (AVI)

Les défauts de type particules et fibres sont généralement la première préoccupation des entreprises, notamment en termes de probabilité de détection. Cependant, les défauts liés au contenant sont également importants dans cette étude et doivent être pris en compte. En effet, le flacon est inspecté dans sa globalité, avec une cadence définie. Ne pas considérer ces défauts poserait problème, non seulement parce qu'ils sont importants, mais aussi parce que se limiter uniquement aux défauts de contenu peut fausser les résultats.

Cela ne reflète pas les conditions réelles d'inspection en routine, notamment en ce qui concerne le temps d'inspection par unité.

Sélection des défauts les différentes sources des défauts. Les défauts peuvent provenir de deux sources principales :

- **Les fournisseurs** : Les défauts sont identifiés à partir des réclamations, des alertes fournisseurs, des spécifications fournisseurs (AQL) ainsi que des données historiques issues des contrôles à réception.
- **Le procédé de fabrication** : à travers l'analyse de risque du procédé établie ou des lots d'essais (de qualification du procédé en amont), en s'appuyant sur des étapes tel que les IPC en place, les rapports de lots, les revues qualité produit annuelles et la qualification des équipements.

L'ensemble de ces éléments alimente la **composition finale du kit**.

6.1.4 Taille du kit

La taille du kit doit couvrir au minimum une période d'inspection visuelle sans pause. Ainsi, si par exemple la durée d'inspection maximale sans interruption est de 30 minutes, la taille du kit doit être suffisamment importante pour permettre d'inspecter pendant au moins 30 minutes.

- Afin d'augmenter la fiabilité de la probabilité de détection de chaque type de défauts et garantir la possibilité de générer des données en cas de casse ou de détérioration d'un objet, des répliques par type et taille de défauts seront utilisés.
- Un pourcentage de 10 % d'unités non conformes est recommandé afin de limiter les biais. Un pourcentage plus élevé est envisageable s'il est argumenté (par exemple le procédé de fabrication génère un taux de défauts élevé).

6.1.5 Identification des unités

Chaque unité doit être caractérisée et vérifiée par un inspecteur expérimenté non participant au test. Ceci est applicable pour les unités non conformes et les unités conformes.

L'identification ne doit pas permettre la reconnaissance de la présence ou non d'un défaut. Des moyens tels que le marquage UV ou un code Data Matrix sont couramment utilisés.

6.2 Réalisation des essais

6.2.1 Prérequis

Organisation des inspections

Les inspections doivent être réalisées par des opérateurs préalablement qualifiés à l'inspection visuelle. Les inspecteurs ne doivent pas avoir participé à la préparation du kit et ne doivent pas connaître sa composition. Les équipements d'inspection doivent être qualifiés avant l'étude. L'environnement de test, incluant notamment la vérification de l'intensité lumineuse, doit être contrôlé avant chaque essai. Un même inspecteur ne réalisera pas plus de deux inspections du kit

par jour, idéalement espacées, afin de limiter la mémorisation. Le temps maximal d'inspection en continu doit être respecté, en tenant compte de la fatigue visuelle. Si nécessaire, le kit peut être fractionné en sous-kits.

Nombre d'inspecteurs et d'inspections

Conformément à l'USP <1790> et aux recommandations de la méthode Knapp, chaque unité doit être inspectée minimum 30 fois. Afin de prendre en compte la variabilité entre les opérateurs, l'étude peut impliquer 3 inspecteurs chacun réalisant 10 inspections ou idéalement 5 inspecteurs, chacun réalisant 6 inspections du kit.

Conditions d'inspection

Les tests doivent être réalisés dans les mêmes conditions de routine :

- La luminosité doit être comprise entre 2 000 et 3 750 lux ;
- La cadence doit être respectée avec 5 s minimum d'inspection sur chaque fond blanc fond noir par unité.

Tout objet rejeté pour défaut doit être vérifié et consigné par une personne indépendante de l'essai.

6.2.2 Calcul de la Probabilité de Détection (PoD)

L'objectif est d'identifier, pour chaque type de défaut, la zone de taille pour laquelle la probabilité de détection est supérieure ou égale à 70 %. La Probabilité de Détection (PoD) est calculée selon la formule :

$$\text{PoD} = \frac{n}{N}$$

où :

- n : nombre total de rejets de l'unité (tous inspecteurs confondus),
- N : nombre total d'inspections.

6.2.3 Analyse des résultats

La performance de détection est déterminée en calculant la PoD moyenne par type et par taille de défaut, sur l'ensemble des 30 inspections. Des courbes de tendance seront établies afin de visualiser l'évolution de la PoD en fonction de la taille et du type des défauts.

Utilisation des données POD selon la zone

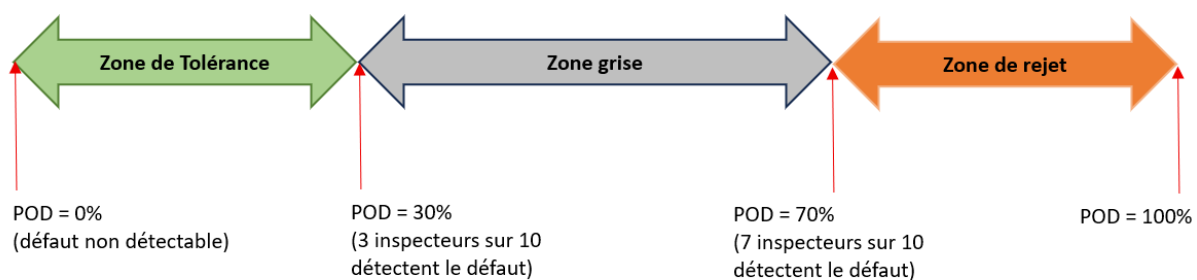


FIGURE 6.2 – Détermination de la zone de rejet

Zone de rejet : Les données POD de la zone de rejet sont utilisées pour constituer les *test-sets* de qualification pour toutes les méthodes d'inspection.

Zone grise : Les données POD de la zone grise peuvent être exploitées dans le cadre de :

- **Inspection automatique :** explorer la capacité de l'équipement et optimiser les taux de détection
- **Inspection manuelle :** Former le personnel à détecter de très petits défauts et le challenger sur la détection de défauts plus difficilement détectables.
- **Toutes méthodes d'inspection :** La zone grise permet d'expliquer la non-détection de certains défauts dont le POD est inférieur à 70 % ainsi de supporter les investigations associées à des taux atypiques de défauts.

6.2.4 Critère d'acceptation

Pour que l'inspection soit considérée valide, le taux de faux rejets par inspecteur et par kit doit être inférieur ou égal à 5 %. Conformément à l'USP <1790> (Section 7.8), un taux supérieur à 5 % nécessite une investigation, la mise en place d'actions correctives et, si nécessaire, la répétition des essais ou la révision de la stratégie.

6.2.5 Exemple de design d'étude de sensibilité

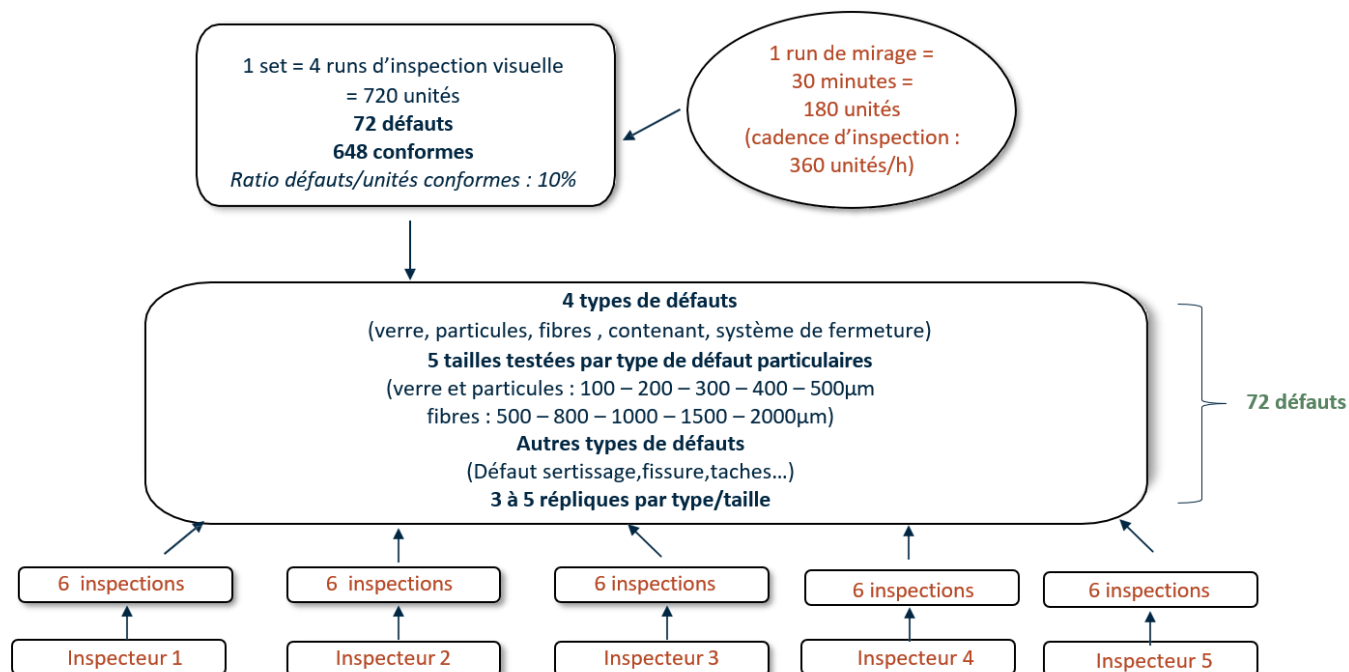


FIGURE 6.3 – Exemple de design d'étude de PoD

6.2.6 Principales contraintes de cette étude a considéré

Préparation/Collecte des défauts :

- Sélection de défauts représentatifs et conformes à l'aspect visuel attendu.
- Cette étape nécessite l'utilisation de lots.
- Une description précise des défauts est requise (taille, localisation, couleur).
- Cette caractérisation est longue et difficile, en particulier pour les défauts de type particules.

Création manuelle des défauts :

- Elle nécessite des locaux appropriés ainsi que des outils adaptés.
- La mise en place des particules est une opération complexe.
- Il est essentiel d'éviter toute contamination des unités ouvertes.
- **Recommandation** : chaque unité doit être vérifiée afin de confirmer la représentativité du défaut et l'absence de contamination.

Déroulement de l'étude :

- Disponibilité des opérateurs habilités.
- Disponibilité des équipements qualifiés.
- Le temps nécessaire pour la préparation, création et à l'identification des unités doit être considéré.
- Une gestion et traçabilité rigoureuse des tests est indispensable.

Défauthèques

Sommaire

7.1	Lien entre l'étude de sensibilité et le kit d'habilitation	59
7.2	Défauthèque de formation pratique	59
7.3	Défauthèque d'habilitation	60
7.3.1	Qualification défauthèque d'habilitation	61
7.3.2	Conditions d'utilisation, conservation et stockage des défauthèques d'habilitation	61

7.1 Lien entre l'étude de sensibilité et le kit d'habilitation

Conformément à la méthodologie décrite précédemment, l'étude de sensibilité permet d'établir la zone de rejet applicable aux défauts présentant une variabilité d'apparence. Cette zone de rejet constitue un élément structurant pour la constitution du *set* d'habilitation, afin d'assurer une évaluation harmonisée des performances de détection. Les conclusions de cette étude sont intégrées dans la stratégie de qualification de la défauthèque, garantissant ainsi la représentativité et la pertinence du *set* utilisé pour l'habilitation des opérateurs.

Plusieurs stratégies peuvent être menées pour choisir unités notamment les défauts à intégrer dans les kits de qualification. Chaque méthode présente des avantages et des limites. Il relève à chaque entreprise de définir la méthode la plus appropriée, avec un rationnel clair et documenté.

7.2 Défauthèque de formation pratique

Les défauthèques dédiées à la formation pratique ne font pas obligatoirement l'objet de qualification formelle. Elles sont utilisées lors des entraînements afin de familiariser les opérateurs avec les différents produits, formats et types de défauts potentiels. Ces défauthèques contiennent des unités conformes et non conformes, couvrant l'ensemble des présentations disponibles (formats, concentrations...) ainsi que les catégories de défauts répertoriées. Elles permettent aux opérateurs d'observer, de manipuler et de s'entraîner à reconnaître visuellement les défauts. Des défauthèques de pré-évaluation peuvent également être constituées.

Elles sont composées de flacons conformes et non conformes ne répondant pas aux critères d'intégration dans la défauthèque d'habilitation (par exemple, une probabilité de détection inférieure au seuil d'acceptation), et se situent dans la zone grise. Leur objectif est de compléter l'entraînement en exposant les opérateurs à des défauts supplémentaires. La défauthèque de pré-évaluation peut être utilisée avant l'habilitation initiale afin d'évaluer la performance de l'opérateur et sa capacité à poursuivre le processus d'habilitation.

Approche	Description	Avantages / Limites
Intégration de l'ensemble des défauts étudiés en PoD	Inclus tous les défauts testés, y compris les défauts rares, afin de couvrir l'intégralité de la zone de rejet.	Avantages : — Présentation globale de la zone de rejet. Limites : — Taille du kit très importante : difficulté de création et de gestion. — Une durée importante pour la qualification et requalification. — Critères difficiles à définir.
Sélection des défauts les plus fréquents	Garder que les défauts les plus courants en conservant une couverture de la zone de rejet.	Avantages : — Gestion du kit plus facile (Création et maintenance) — Durée de qualification et requalification plus court. — Critères simples à définir. Limites : — Argumentaire/ rationnel nécessaire pour les choix des unités. — Connaissance des défauts les plus rares à explorer.
Sélection mixte (fréquence + diversité visuelle)	Combine les défauts les plus fréquents et une variabilité de tailles/aspects représentatifs de la zone de rejet.	Avantages : — Variabilité cohérente avec une bonne gestion du kit. Limites : — Taille du kit toujours importante. — Qualification et requalification plus ou moins longues. — Critères doivent être définis de façon claire et appropriée.

TABLE 7.1 – Synthèse des approches de constitution des sets de qualification basés sur les données PoD

7.3 Défauthèque d'habilitation

Les défauthèques d'habilitation sont exclusivement utilisées lors des sessions d'habilitation afin d'évaluer la capacité de l'opérateur à détecter et à classer des flacons non conformes au sein d'une population conforme. Les défauts présentés sont classés en trois catégories : critiques, majeurs et mineurs. La sélection des défauts intégrés dans une défauthèque repose

sur l'analyse de risques liée à l'inspection visuelle et, lorsque disponible, sur l'analyse des tendances.

7.3.1 Qualification défauthèque d'habilitation

Toute défauthèque d'habilitation fait l'objet d'une qualification selon un protocole défini. Celle-ci vise à définir, pour chaque type de défaut, la probabilité de détection (PoD) afin d'assurer la maîtrise de la détectabilité au sein de la défauthèque.

La défauthèque constituée est inspectée au minimum 30 fois . La PoD de chaque unité est calculée comme suit :

$$\text{PoD} = \frac{\text{Nombre de rejets du flacon}}{\text{Nombre total d'inspections du flacon}}$$

L'intégration d'un flacon dans la défauthèque d'habilitation (y compris les flacons de remplacement) repose sur le respect des critères d'acceptation suivants, établis par catégorie de défaut :

- Défaut critique : PoD = 100 %
- Défaut majeur : PoD $\geq$ 75 à 85 %
- Défaut mineur : PoD $\geq$ 70 %
- Flacon conforme : PoD = 0 %
- Le taux de faux rejets ne doit pas excéder 5 %.

7.3.2 Conditions d'utilisation, conservation et stockage des défauthèques d'habilitation

7.3.2.1 Conditions d'utilisation

Toute manipulation ou utilisation d'une défauthèque doit être tracée. Avant chaque session d'habilitation, l'intégrité de la défauthèque doit être vérifiée par un tuteur afin de confirmer la conformité de l'ensemble des unités. Cette vérification doit être documentée. En cas de casse ou de détérioration d'un flacon ou du défaut qu'il contient, l'unité est immédiatement retirée

de la défauthèque. Le mode de remplacement est alors évalué. Toute unité de substitution doit présenter un niveau d'équivalence démontré et être préalablement qualifiée puis vérifiée par un tuteur avant intégration. Durant cette période d'évaluation, la défauthèque ne peut pas être utilisée.

7.3.2.2 Conservation et stockage

L'accès aux défauthèques doit être restreint. Elles doivent être stockées dans un local sécurisé et sous monitoring. Il est recommandé de stocker et de manipuler les défauthèques utilisées pour l'entraînement et l'habilitation dans un local dédié à cet effet. Ce local doit présenter les mêmes conditions que celles dans des locaux d'inspections visuelles de routine. Cette organisation facilite la gestion des défauthèques et permet de les protéger contre les casses, les erreurs de réconciliation ou tout autre événement.

7.3.2.3 Maintien et mise à jour de la défauthèque

Une fois constituée, l'état qualifié de la défauthèque doit être maintenue, celle-ci doit être mise à jour afin de garantir sa pertinence dans le temps.

Son évolution peut notamment s'appuyer sur les analyses de tendances ainsi que sur les nouveaux défauts identifiés en routine.

Une vérification périodique de la défauthèque est conseillé et doit être réalisée par au moins une personne habilitée exemple annuellement afin de vérifier que :

- les unités non conformes n'ont pas évolué,
- les unités conformes restent exemptes de défauts.

Chaque contrôle doit être documenté. Une vérification anticipée peut être effectuée avant l'échéance prévue, par exemple lorsqu'un écart est constaté lors d'une session d'habilitation ou qu'une dérive dans les résultats est observée.

Processus de qualification et de validation de l'activité IV semi-automatique/automatique

Sommaire

8.1	Knapp test	64
8.1.1	Présentation générale de l'étude Knapp	64
8.1.2	Méthode de test Knapp-Kushner	64
8.1.3	Taille du kit	67
8.1.4	REALISATION DES ESSAIS	68
8.1.5	Traitement des résultats	69

8.1 Knapp test

8.1.1 Présentation générale de l'étude Knapp

Dans l'industrie pharmaceutique, la méthode de test Knapp-Kushner est utilisée pour évaluer l'efficacité des systèmes d'inspection automatique.

Cette méthode est reconnue par la Pharmacopée Européenne ainsi que par la PDA américaine. Le principe consiste à comparer les performances d'un système d'inspection déjà en place dans un environnement de production avec celles obtenues par une autre méthode d'inspection des produits pharmaceutiques. Cette approche est généralement appliquée lorsqu'une inspection visuelle manuelle est remplacée par une inspection semi-automatique ou entièrement automatique. La méthode permet d'abord d'évaluer la performance qualitative d'une inspection manuelle réalisée sur un kit d'unités dont la composition est connue. Les résultats obtenus sont ensuite comparés à ceux fournis par le système d'inspection semi-automatique ou automatique. La méthode d'inspection visuelle manuelle sert de référence en termes de qualité. Le système automatique/semi-automatique doit donc atteindre, au minimum, le même niveau d'efficacité d'inspection que le système de référence. Le calcul repose sur une étude statistique de l'efficacité de rejet des contenants présentant des défauts. La préparation du kit test, les valeurs statistiques associées à chaque contenant ainsi que le calcul de l'efficacité sont présentés dans les sections suivantes.

8.1.2 Méthode de test Knapp-Kushner

Le schéma ci-dessous présente deux approches possibles pour réaliser une étude selon la méthode Knapp. La différence entre ces deux approches repose principalement sur la manière de constituer l'ensemble des défauts à inspecter. La méthode originale est représentée en rouge sur la partie gauche du schéma. Elle correspond à l'approche de référence décrite dans la méthode Knapp. Une seconde approche, présentée en bleu sur la partie droite du schéma, constitue une alternative souvent utilisée dans l'industrie. Cette option propose une autre façon de préparer le

kit, tout en conservant les principes de comparaison des performances d'inspection. Ces deux méthodes présentent chacune des avantages et des contraintes, qui doivent être pris en compte lors de la mise en œuvre de l'étude.

8.1.2.1 Design d'étude Knapp

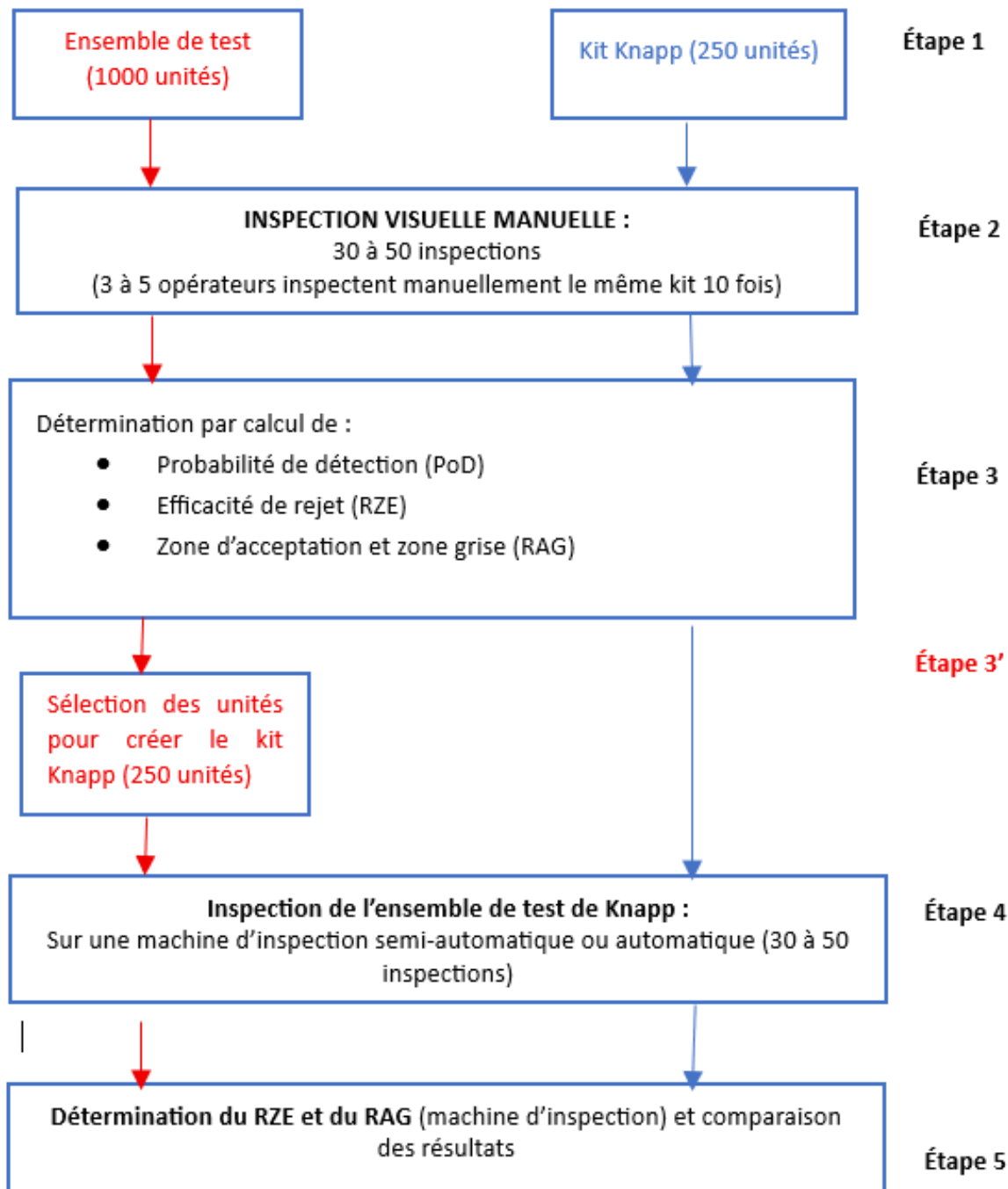


FIGURE 8.1 – Design d'étude Knapp

8.1.2.2 Description détaillée du déroulement de l'étude Knapp

les étapes nécessaires à la réalisation d'une étude Knapp visant à évaluer l'efficacité d'un équipement d'inspection semi-automatique ou automatique, en comparaison avec une inspection manuelle de référence.

Étape 1 : Constitution des kits de test

Deux types de kits peuvent être utilisés :

- Un kit de test complet d'environ 1000 unités.
- Un kit Knapp réduit à 250 unités, sélectionné à partir du kit complet.

Il est préférable que les unités soient issus des lots de production . Si les défauts sont créés artificiellement, ils doivent être clairement identifiés et caractérisés (Taille, couleur, localisation ...), tout sans que ça soit reconnaissable pour l'inspecteur.

Étape 2 : Inspection visuelle manuelle

Plusieurs inspections visuelles manuelles doivent être relaissées sur le kit Knapp test (généralement entre 30 à 50 inspections). Cette inspection est réalisée par plusieurs inspecteurs qualifiés, chaque inspecteur inspectant le même kit plusieurs fois. La collecte des résultats doit être réalisée par une personne indépendante du test, sans que les inspecteurs connaissent le nombre réel de défauts à écarter.

Étape 3 : Calcul des indicateurs de performance

À l'issus des résultats de l'inspection manuelle, plusieurs indicateurs sont calculés :

- la probabilité de détection (POD),
- l'efficacité de rejet de zone (RZE),
- le taux de rejet des unités acceptables ou en zone grise (RAG).

Étape 3' : Sélection du kit Knapp

Un sous-ensemble d'unités est sélectionné afin de constituer le kit Knapp d'environ 250 unités. Cette sélection vise à obtenir des résultats des valeurs de RZE et de RAG similaires à celles observées sur le kit complet.

Étape 4 : Inspection semi-automatique ou automatique

Ensuite le kit Knapp dit être inspecté sur l'équipement d'inspection semi-automatique ou automatique.

L'inspection est réalisée plusieurs fois afin d'obtenir des résultats statistiquement représentatifs.

Étape 5 : Comparaison des résultats

Les valeurs de RZE et de RAG de la méthode d'inspection semi-automatique ou automatique sont comparées à celles de l'inspection visuelle manuelle. L'équipement d'inspection semi-automatique ou automatique est considérée comme acceptable et efficace si ces résultats de performances sont au moins équivalentes à celles de l'inspection visuelle manuelle de référence.

Comparaison des deux approches de l'étude Knapp

Méthode	Avantages	Contraintes
Méthode originale	— Disponibilité facile d'unités des répliques (unités de remplacement).	— Processus plus long (préparation et inspection). — Nombre plus important d'unités conformes et non conformes à collecter.
Méthode alternative	— Mise en œuvre plus rapide.	— Gestion plus complexe des unités cassées ou endommagées.

8.1.3 Taille du kit

La taille du kit Knapp dépend de plusieurs facteurs, notamment des types de défauts susceptibles d'être rencontrés en routine. Définie sur la base de l'analyse de risques des défauts, des données de POD de l'étude de sensibilité et doit, au minimum couvrir un run d'inspection visuelle manuelle.

Réplique de défauts

Afin d'augmenter la fiabilité de la probabilité de détection de chaque type de défauts et garantir la possibilité de générer des données en cas de casse ou de détérioration d'une unité, plusieurs répliques par type et taille de défauts seront utilisées quand cela est possible.

Ratio non conformes/conformes

Afin d'éviter un biais dans les tests par un nombre de rejets trop important, le ratio non conformes/conformes sera compris entre 10 % et 30 %.

8.1.4 REALISATION DES ESSAIS

8.1.4.1 Prérequis

Les personnes réalisant l'inspection lors de cette étude :

- ont été préalablement habilitées à l'inspection visuelle manuelle du produit concerné
- sont formées à la conduite des équipements d'inspection visuelle semi-automatique
- n'ont pas participé à la création des unités non conformes pour l'étude et n'ont pas connaissance de la composition du kit.
- Les équipements d'inspection visuelle doivent être préalablement qualifiés (QI/QO).
- La vérification de l'intensité lumineuse de l'équipement utilisé a été préalablement effectuée.
- Avant de commencer l'inspection, il est important de s'assurer qu'aucun facteur ne puisse gêner l'inspection visuelle. L'équipement ainsi que l'environnement doivent être conformes aux conditions de routine et aux exigences. Par exemple, Un nettoyage de l'équipement doit être effectué si nécessaire, en effet en raison de son utilisation fréquente lors de ces tests des traces/ salissures peuvent se présenter sur l'équipement. De ce fait, une vigilance est donc requise, non seulement sur l'état de l'équipement mais aussi sur celui des flacons. Par ailleurs, les flacons doivent être vérifiés/ inspectés si besoin afin de s'assurer de leur bon état général avant chaque inspection.

8.1.4.2 Durée et organisation des inspections

Le kit doit être inspecté maximum entre deux à trois fois par jour, par un même inspecteur, avec de préférence une longue pause entre les deux pour limiter la mémorisation de ce dernier, en faisant si possible varier les moments d'inspection dans la journée et en respectant le temps d'inspection visuelle maximale en continu.

8.1.4.3 Reconstitution du kit après inspection visuelle

À l'issue de chaque inspection, le kit doit être reconstitué en remplaçant aléatoirement les objets rejetés au sein des objets conformes. Cette opération devra être effectuée par une personne extérieure au test.

8.1.5 Traitement des résultats

8.1.5.1 Calcul des probabilités de détection

Les résultats de l'étude devront permettre de déterminer les unités appartenant à la zone dite "de rejet", c'est-à-dire présentant une probabilité de détection (communément appelée PoD – Probability of detection) 70 %.

La probabilité de détection « PoD » est calculée sur chaque unité selon la formule suivante :

$$\text{PoD} = \frac{\text{Nombre de rejets du flacon}}{\text{Nombre total d'inspections du flacon}}$$

n = nombre total de fois où l'unité a été rejetée par l'ensemble des inspecteurs ;

N = nombre total d'inspections.

Selon la probabilité calculée, les objets sont ensuite classés dans trois zones définies dans le tableau ci-après.

POD et catégorisation des unités

Ce calcul permet de classer chaque unité en trois sous-groupes.

Calcul des paramètres RZE et RAG

Deux paramètres sont calculés pour caractériser l'inspection visuelle : « Reject Zone Efficiency » (RZE) et « Reject rate in the Accept and Gray zone » (RAG). Le calcul du « Reject Zone Efficiency » (RZE) correspond à la probabilité de détection moyenne de toutes les unités ayant une $\text{PoD} \geq 70 \%$. Cette valeur permet de s'assurer que la méthode d'inspection visuelle a bien permis d'éliminer les unités non conformes. La valeur idéale du RZE est de 100 %.

Probabilité	Classe de probabilité	Zone
$0 < p < 0,09$	0	Zone d'acceptation
$0,10 < p < 0,19$	0,1	
$0,20 < p < 0,29$	0,2	
$0,30 < p < 0,39$	0,3	
$0,40 < p < 0,49$	0,4	Zone grise
$0,50 < p < 0,59$	0,5	
$0,60 < p < 0,69$	0,6	
$0,70 < p < 0,79$	0,7	Zone de rejet
$0,80 < p < 0,89$	0,8	
$0,90 < p < 0,99$	0,9	
$p = 1$	1	

les RZE calculés sont principalement les RZE pour les défauts critiques et majeurs (cm) et RZE global.

Calcul du taux de faux rejets

Pour chaque inspecteur/ inspection visuelle, le taux de faux rejets doit être calculé suivant cette formule :

$$\text{Taux de faux rejets} = \frac{a}{K}$$

avec :

- a : nombre d'unités conformes écartées ;
- K : nombre total d'unités conformes inspectées.

8.1.5.2 Démonstration de l'équivalence entre inspections visuelles manuelle et automatique ou semi-automatique

Exploitation des résultats

Afin de démontrer l'équivalence entre l'inspection visuelle manuelle et l'inspection visuelle automatique ou semi-automatique, une comparaison des valeurs de RZE obtenues par les deux méthodes doivent être réalisées.

Critères de validité et d'acceptation

Critère de validité

Pour que l'inspection visuelle soit considérée comme valide, le taux de faux rejets calculé pour

chaque inspection d'un kit et pour chaque opérateur doit être inférieur ou égal à 5 %. Lorsque le taux de faux rejets dépasse 5 %, une investigation doit être menée ainsi des actions correctives appropriées devront être définies et mises en œuvre.

À l'issue des résultats de l'analyse, il pourra être nécessaire de refaire le test.

Critères d'acceptation

Afin de démontrer que la méthode d'inspection visuelle automatique ou semi-automatique présente des performances au moins équivalentes à celles de l'inspection visuelle manuelle, le critère d'acceptation appliqué aux défauts critiques et majeurs est défini comme suit :

$$RZE_{\text{semi-auto}} \geq RZE_{\text{manuel}}$$

Note : Le RAG est calculé à titre informatif pour les deux méthodes d'inspection et n'est pas utilisé comme critère d'acceptation.

Critères de conformité d'un lot

Sommaire

9.1	Généralités	73
9.2	Analyse des tendances et stratégie d'échantillonnage AQL . .	73
9.2.1	Généralités sur l'analyse des tendances en inspection visuelle .	73
9.2.2	Objectif	74
9.2.3	Collecter les données issues de l'inspection visuelle	74
9.2.4	Critères de conformité d'un lot	75
9.2.5	Gestion des résultats des AQL et des limites de contrôle	78

9.1 Généralités

Les activités d'inspection visuelle sont tracées dans le dossier de lot. Ces activités sont considérées comme conformes lorsque les critères de conformité du lot et les limites AQL n'ont été dépassées pour aucune classe de défauts. Les critères de conformité du lot sont définis pour chaque classe de défauts (critique, majeur, mineur) et pour l'entièreté du lot, c'est-à-dire que la somme des défauts, toute classification confondue, ne doit pas excéder un pourcentage donné. En effet, le processus d'inspection visuelle comprend deux niveaux de contrôle :

1. **Inspection à 100 %** de toutes les unités du lot, réalisée par inspection visuelle automatisée (AVI), semi-automatisée (SAVI) ou manuelle (MVI).
2. **Inspection par échantillonnage AQL**, sur les unités conformes, selon un plan d'échantillonnage par attributs adaptés en fonction de la taille du lot.

9.2 Analyse des tendances et stratégie d'échantillonnage AQL

9.2.1 Généralités sur l'analyse des tendances en inspection visuelle

Les données issues des activités d'inspection visuelle doivent faire l'objet d'un suivi périodique sous forme d'analyses de tendance. Au minimum, les éléments suivants doivent être monitorés :

- résultats des contrôles AQL,
- taux de rejet global et par catégorie de défaut,
- résultats de réconciliation

Les paramètres suivants doivent être définis :

- limites individuelles,
- limites globales,
- Fréquence de revue.

9.2.2 Objectif

Les analyses de tendances ont pour objectif de :

- Analyser les résultats de l'inspection visuelle sur une période donnée ou pour un nombre de lots suffisant afin de déterminer et de revoir les limites individuelles et globales associées à chaque catégorie de défauts.
- Détecter les taux de défauts hors tendances afin de prendre les actions de correction/prévention adaptées aux dérives du procédé de fabrication ou aux dérives de dégradation du produit.

Elle est basée sur l'analyse des représentations graphiques des résultats obtenus pour le paramètre ou l'attribut suivi, ces résultats sont compilés dans l'ordre chronologique de la production des lots.

9.2.3 Collecter les données issues de l'inspection visuelle

Les paramètres à suivre

Pour réaliser un suivi du procédé d'inspection visuelle, les paramètres à suivre sont les défauts retrouvés en production. Afin de déterminer les limites de contrôles par défaut, il est prérequis de grouper par type de défauts.

Exemple de type de défaut : défaut esthétique contenant.

Choix de la période d'analyse

Les données utilisées pour réaliser les analyses de tendance sont les résultats de l'inspection visuelle sur une période donnée ou un nombre de lots suffisant. Les analyses de tendances sont réalisées en 2 temps :

- A la génération des données : pour chaque lot, une carte de contrôle est complétée pour déterminer si le lot est dans la tendance ;
- De façon périodique : annuellement dans le cadre des PQR.

9.2.4 Critères de conformité d'un lot

9.2.4.1 Définitions

Carte de contrôle

Graphique représentant des données dans leur ordre chronologique, la moyenne et les limites de contrôle supérieur et inférieure associées. Les cartes de contrôle permettent de surveiller l'évolution dans le temps de la valeur centrale et de la variabilité des données.

Limites individuelles

Limites définies pour chaque catégorie individuelle de défauts de façon statistique, sur base de données historiques obtenues pour ce défaut ou un défaut équivalent. Ces limites permettent de définir un seuil au-delà(>) duquel, comme demandé par des requis tels que l'USP <1790> et l'ECA, le lot doit être considéré "atypique" et donc investigué, ainsi qu'évalué d'un point de vue qualité, il est à noter que c'est dans le cadre de cette évaluation qu'il sera décidé si le lot doit être réinspecté ou non. Jusqu'au seuil ($\leq$) de la limite, les taux de rejets observés sont considérés acceptables et dans la variation normale des process. Une méthode de calcul basé sur un rationnel scientifique doit être appliquée. En l'absence de données historiques suffisantes (moins de 30 lots), il est possible de fixer des limites provisoires suivant les recommandations de l'ECA relatives aux limites individuelles par classe de défauts (critique, majeur, mineur).

Classification par type de défaut individuel	Limite individuelle (%)
Critique	0,5 – 1 %
Majeur	1 – 3 %
Mineur	3 – 5 %

TABLE 9.1 – Classification des défauts et limites d'acceptation

** Le défaut « trouble », considéré comme critique, peut avoir une limite d'acceptation fixée à 0.*

Limites globales

Limites dont le sens et l'interprétation sont les mêmes que pour les limites individuelles. La seule différence est qu'elles sont applicables à la somme des défauts d'une même classification (Ex : la limite globale critique est la limite pour la somme des défauts critiques d'un lot). La limite globale d'un lot peut être plus restrictive que la somme des limites globales pour chaque catégorie de défaut, afin de limiter l'effet cumulatif de plusieurs catégories de défauts permettant ainsi une détection plus précoce d'éventuelles dérives du procédé.

Lorsque au moins 30 lots sont disponibles, des limites individuelles et des limites globales seront fixées, conformément aux principes de cartes de contrôle (ASTM E2587-2).

Taux de rejet maximal

Calculé comme étant 3 fois la somme des limites globales critiques, majeurs et mineurs. C'est le taux global cumulé maximum acceptable pour un lot (= somme de tous les rejets des différentes inspections initiales et réinspections d'un même lot). En cas de dépassement de cette limite, la direction qualité doit être informée et statuer sur le devenir du lot.

9.2.4.2 Contrôle statistique : échantillonnage et test d'acceptation

Après l'inspection à 100 % des produits injectables, un échantillon statistiquement représentatif est prélevé selon un plan AQL (Acceptance Quality Limit). Ce contrôle permet d'assurer l'efficacité de l'étape d'inspection visuelle pour chaque lot. L'inspection AQL doit être réalisée par du personnel Qualité qualifié. Si cette activité est confiée à du personnel de production, la délégation doit être documentée et approuvée par la Qualité, et les opérateurs impliqués doivent être indépendants de l'activité d'inspection visuelle du lot. Chaque site mettant en œuvre une inspection visuelle doit formaliser une stratégie écrite décrivant :

- le flux d'inspection,
- les critères et limites de contrôle appliqués,
- les niveaux AQL retenus.

Le plan d'échantillonnage pour les médicaments stériles et injectables repose sur un plan par attributs de Niveau II normal, conformément à la norme ISO 2859. Ce niveau est appliqué en routine. En cas de tendance inhabituelle ou de résultats atypiques, le recours à un plan d'échantillonnage renforcé peut être envisagé et justifié.

Les échantillons AQL doivent être représentatifs du lot et leur traçabilité assurée. Les unités inspectées lors de l'AQL sont réintégrées avec les unités acceptées après l'inspection à 100 %. Si le critère AQL n'est pas respecté, une réinspection à 100 % du lot peut être réalisée avec la méthode d'inspection visuelle classique ou bien une inspection visuelle spécifique.

9.2.4.3 Limites de Qualité d'Acceptation

Chaque site doit appliquer un niveau AQL adapté à la criticité des défauts, conformément à ISO 2859-1. Les limites d'acceptation par catégorie de défaut doivent être définies dans la documentation du site.

Tableau des niveaux AQL par catégorie de défauts

Le tableau ci-dessous présente les ranges en pourcentages des AQL recommandées en industries pharmaceutiques pour les produits stériles en fonction du niveau de criticité, conformément à la norme à l'USP <1790>. Chaque entreprise peut adapter ces niveaux en se basant sur une analyse de risques documentée.

Catégorie de défaut	Niveau AQL recommandé
Critique	0.010–0.10
Majeur	0.10–0.65
Mineur	1.0–4.0

TABLE 9.2 – Niveaux AQL recommandés par catégorie de défauts (référence USP 1790).

9.2.5 Gestion des résultats des AQL et des limites de contrôle

Étape	Éléments à considérer
Pré-requis	Évaluer s'il est nécessaire d'avoir la root cause avant de réinspecter, au cas où on estime qu'elle peut influencer la technique ou la décision de réinspection.
Exemples	Un dysfonctionnement d'équipement qui peut générer de petites particules de verre/métal, non détectables en inspection visuelle et rendant inutile la réinspection.
Justification de l'inspection supplémentaire	A-t-on assez d'arguments pour justifier de faire une inspection supplémentaire et que celle-ci sera efficace ?
Détectabilité du défaut	Le défaut est-il facilement détectable avec les méthodes actuelles (durée, lumière, gestes, ...) ?
Formation / Qualification	Le défaut est-il présent dans les kits de formation / qualification (ex : même défaut ou défaut similaire présent dans les kits en prenant en compte la présentation : forme et la taille) ?
2^e réinspection	Pour une 2 ^e réinspection, justifier pourquoi la première n'est pas suffisante (ex : taux de défauts initial très importants...).
Facteurs d'analyse	Sévérité : Impact potentiel du défaut sur la santé du patient ou la compliance. Occurrence (Probabilité) : Probabilité que le défaut soit encore présent dans le lot. Détection / Prévention Capacité à détecter ou empêcher le défaut avant utilisation du produit.

TABLE 9.3 – Récapitulatif des éléments à discuter en cas de dépassement de limite d'inspection visuelle

Facteur	Commentaire
Sévérité	• FAIBLE – pas ou peu de gravité
	• MOYENNE
	• FORTE – gravité importante
Occurrence (Probabilité)	• FAIBLE – pas ou peu probable
	• MOYENNE
	• FORTE – fort probable
Détection / Prévention	Les scores sont en quelque sorte « inversés ». Plus les moyens de détections/préventions sont bons (FORT), plus le score sera « vert ».
	• FAIBLE – moyen de détection/prévention faible
	• MOYENNE
	• FORTE – moyen de détection/prévention fort

Une fois les trois facteurs sont évalués, ils doivent être comparés pour déterminer le niveau de risque. Comme chaque facteur a 3 niveaux (3 sévérités, 3 probabilités et 3 détectabilités), il

existe donc 27 combinaisons possibles. Et chaque combinaison présente une situation. Le tableau ci-dessous expose quelques exemples pour guider sur la conduite à tenir pour chaque cas.

Sévérité	Probabilité	Détection/prévention	Commentaire
FAIBLE	FAIBLE	FAIBLE	Si le défaut n'est pas grave (critique), avec peu de chance d'être présent et qu'il existe un moyen pour empêcher son utilisation, le risque est donc faible (voir nul)
FORTE	FAIBLE	FORTE	S'il est peu probable que le défaut soit encore présent et s'il existe un système/moyen de détection/prévention après l'inspection visuelle, le risque global est faible même s'il s'agit d'un défaut grave (critique).
FORTE	MOYENNE	MOYENNE	Si le défaut est grave (critique) et qu'il existe une probabilité qu'il peut en rester une quantité non négligeable alors que le système/moyen de détection/prévention après l'inspection visuelle n'est pas sûr. Le risque global est donc au moins moyen. Il peut même être fort selon les cas et les données précises.
MOYENNE	FORTE	MOYENNE	Si le défaut n'est pas critique mais que sa quantité résiduelle est importante et qu'il y a peu de système/ moyen de le détecter/prévention après l'inspection visuelle, le risque est au moins moyen, voire fort
FAIBLE	MOYENNE	FORTE	S'il est possible qu'il reste une certaine quantité d'un défaut qu'il n'est pas détectable et qu'il n'existe pas de moyen de prévention après l'inspection visuelle, il faut se baser sur l'évaluation de la sévérité. S'il s'agit d'un défaut non critique, le risque global peut être jugé faible.

Conclusion

Sommaire

10.1 Conclusion	81
----------------------------------	-----------

10.1 Conclusion

En conclusion, le processus d'inspection visuelle est un processus indispensable. Sa maîtrise, sa bonne mise en œuvre et la compréhension de ses principes sont essentielles pour garantir son efficacité. Il est important de lui accorder la même importance que les autres étapes du processus en amont, car il contribue directement à la qualité et à la fiabilité du processus globale. Cette importance il faut l'accorder dès les premières étapes de mise en exploitation. Une bonne préparation permet d'assurer que cette activité soit réalisée dans des conditions appropriées et maîtrisées avec les objectifs attendus. Une organisation inadaptée ou une incompréhension du processus peut entraîner des interprétations erronées. Le processus d'inspection visuelle repose sur plusieurs outils et supports nécessaires à son bon fonctionnement. Il intègre un ensemble d'éléments clés, en particulier le personnel, qui doit être formé, habilité et sensibilisé aux enjeux de son activité. Il inclut également les équipements utilisés, les locaux adaptés aux conditions de l'activité, ainsi que les moyens de support. Parmi lesquels se trouvent notamment les défautheques, ainsi que les kits tests permettant de vérifier la performance d'inspection. Le tout est indispensable pour assurer une inspection visuelle fiable, reproductible et efficace.

Le processus d'inspection visuelle constitue un outil indispensable de contrôle et de suivi des activités en amont. Il permet de cibler les axes d'amélioration et de détecter les éventuelles dérives. Pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits ce processus doit être soigneusement conçu et mis en place de manière collaborative avec les différents secteurs impliqués en amont. Étant de nature probabiliste, il vise à vérifier l'absence de dérives plutôt que de servir de moyen de tri des unités. Les méthodes et techniques déployés pour renforcer l'inspection visuelle font l'objet d'une attention particulière lors des inspections, car cette étape représente le dernier contrôle avant que le produit ne soit accessible au patient.



Bibliographie

- [1] Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM. A3P – Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2020 [consulté le 12 janvier 2025]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/inspection-visuelle-constats-anism/>
- [2] European Pharmacopoeia. *Particulate contamination : visible particles*, 2.9.20. Ph. Eur. 10.0. Strasbourg : EDQM; 2019.
- [3] Semi-automatic inspection machine. Körber Pharma [Internet]. [consulté le 3 février 2025]. Disponible sur : <https://www.koerber-pharma.com/en/solutions/inspection/semi-automatic-inspection-v90>
- [4] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM). *Guide des bonnes pratiques de fabrication – LD.1 : Fabrication des médicaments stériles*. Saint-Denis; 2015.
- [5] United States Pharmacopeia. *USP <1790> Visual Inspection of Injections*. United States Pharmacopeial Convention; 2017.
- [6] USP Timeline [Internet]. [consulté le 10 avril 2025]. Disponible sur : <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-timeline>
- [7] Aktehom. Des précisions tant attendues sur le contrôle particulière. *Usine Nouvelle* [Internet]. 2018 [consulté le 22 mai 2025]. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/aktehom-des-precisions-tant-attendues-sur-le-controle-particul>
- [8] International Organization for Standardization. *ISO 2859 – Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs (NQA)*. Genève : ISO; 1999.

- [9] Quels sont les enjeux d'une défaillance de mirage ? A3P – Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2019 [consulté le 7 juin 2025]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/enjeux-defautheque-mirage/>
- [10] PDA. *Visual Inspection of Parenteral Products : Best Practices*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2017;71(2) :147–162.
- [11] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM). *Guide des bonnes pratiques de fabrication – Chapitre 3 : Locaux et matériel*. Saint-Denis ; 2015.
- [12] Bruit en milieu de travail – Ministère du Travail. [Internet]. [consulté le 6 août 2025]. Disponible sur : <https://travail-emploi.gouv.fr/sante-au-travail>
- [13] International Conference on Harmonisation. *ICH Q9 – Quality Risk Management*. Genève ; 2006.
- [14] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM). *BPF – Annexe 15 : Qualification et Validation*. Saint-Denis ; 2015.
- [15] Devaux L. *Qualification et validation de procédé de mirage manuel et automatique : application au sein d'un service de mirage d'ampoules injectables*. Thèse de doctorat. Université de Lille ; 2020.
- [16] European Medicines Agency. *Guideline on the quality of sterile medicinal products*. EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015. Londres ; 2017.
- [17] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry : Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*. Rockville : FDA ; 2004.
- [18] PDA. *Technical Report No. 79 : Particulate Matter Control in Sterile Manufacturing*. Parenteral Drug Association ; 2014.
- [19] European Compliance Academy (ECA). *Visual Inspection of Parenterals – Qualification and Validation*. ECA Academy ; 2018.
- [20] A3P. *Maîtrise du mirage manuel et automatique*. Support de formation professionnelle. Lyon ; 2019.
- [21] World Health Organization. *WHO Technical Report Series No. 961 – Annex 6 : Guidelines on particulate matter*. Genève ; 2011.

- [22] PDA. *Technical Report No. 22 : Process Simulation for Aseptic Processing*. Parenteral Drug Association; 2008.
- [23] International Society for Pharmaceutical Engineering. *ISPE Good Practice Guide : Aseptic Processing*. Tampa : ISPE; 2015.

Université de Lille

FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'État DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2025/2026

Nom : THABET

Prénom : Rania

**La mise en exploitation des ateliers d'inspection visuelle
pour les médicaments stériles et injectables issus
de la biotechnologie**

Mots-clés

Stérile, injectable, défaut, procédé d'inspection visuelle (Manuelle, Semi-automatique, Automatique), équipement, locaux, personnel, habilitation, formation, cadence, fatigue, analyse de risque, étude de sensibilité, qualification et validation, kit, défaut, knapp test, analyse des tendances, AQL.

Résumé

La présente thèse explore le processus d'inspection visuelle des médicaments stériles et injectables, mettant en lumière les différentes étapes de sa mise en place et de son exploitation. Dans le premier chapitre, les bases réglementaires et les recommandations sont établies en définissant les grandes lignes et les principes de cette activité, en accordant une attention particulière aux différentes méthodes ainsi qu'aux conditions pratiques. Les chapitres suivants se focalisent sur le processus d'habilitation, en mettant en exergue les étapes et les moyens appliqués, tels que les sets de qualification, ainsi que des conseils pratiques et stratégiques afin de gérer au mieux cette activité. Cela se fait à travers des études spécifiques, axées sur la détermination des performances de détectabilité. Ce travail de recherche contribue à une compréhension approfondie des défis liés à cette activité, tout en offrant des perspectives pratiques pour maîtriser les normes de qualité et garantir la sécurité des produits stériles et injectables.

Membres du jury :

Président : KARROUT Youness, Maître de Conférence des Universités, Docteur en Pharmacie, Laboratoire de Pharmacotechnie industrielle – Université de Lille, UFR3S, Pharmacie.

Directeur, conseiller de thèse : BOUBAKER Aymen, Directeur de production, LFB Biomédicament Arras

Assesseur(s) : BERRAH Sabrina, Pharmacienne, Pharmacie Rouget de l'Isle