

2021-2022

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

IMPLEMENTATION D'UN ATELIER D'INSPECTION VISUELLE POUR PRODUITS INJECTABLES ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES

Delaune Anne-Claire

Née le 04/04/1995 à Angers

Sous la direction de M. Boubaker Aymen

Membres du jury

| M.G. Larcher

| M.O. Duval

| Mme. C. Noel

Soutenue publiquement le :
Vendredi 18 novembre 2022

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Anne-Claire Delaune
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **18 / 10 / 2022**



REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement mon directeur et mon co-directeur de thèse,

Aymen Boubaker,

Pharmacien responsable du secteur Fill & Finish du LFB Arras.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Je suis reconnaissante de votre présence, de votre confiance et de votre soutien durant l'étude et la rédaction.

Gérald Larcher,

Professeur des Universités et Professeur au sein du Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène, Angers.

Je vous remercie d'accepter la co-direction de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail la preuve de ma sincère reconnaissance. Depuis cette première année d'étude, je garderai un souvenir bien particulier de vos cours, votre bienveillance tout au long de mon parcours, des cours au stage de recherche en passant par les chiroptères : que d'expériences enrichissantes ! Merci infiniment.

Olivier Duval,

Professeur des Universités et praticien hospitalier au CHU d'Angers.

Je vous remercie d'accepter la présidence de cette thèse. J'ai apprécié la qualité de vos enseignements durant mon cursus en pharmacie, merci pour votre bonne humeur et la passion qui vous anime.

J'exprime ma gratitude à ma juge,

Clarisse Noël,

Pharmacien Assurance Qualité Opérationnelle et Pharmacien Responsable Intérimaire chez TriRx Pharmaceutical services.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'assister à la soutenance de ce travail. Apprendre à vos côtés fut une réelle chance, que de riches souvenirs lors de ce stage au sein de l'équipe Assurance Qualité Opérationnelle.

REMERCIEMENTS

A tous les professionnels de la Pharmacie qui m'ont guidée et m'ont permis de m'épanouir dans ce vaste monde. De mon maître de stage alors que je n'avais que 14 ans, merci Hugues de m'avoir transmis ta passion, à mon maître de stage visionnaire en 5^{ème} année, merci Mathieu pour tous tes conseils. Je n'oublierai pas cette phrase : « Tu vois Anne-Claire, l'inspection visuelle c'est un sujet qui n'en a pas l'air mais qui est très complexe il y a très peu d'experts sur le sujet. Donc, c'est important si tu en as l'occasion de travailler sur ce sujet ». À mon maître d'apprentissage, merci Aymen pour ta confiance et ta bienveillance depuis le premier jour de mon aventure au LFB. Merci à tous mes collègues, toute l'équipe du Fill&Finish pour votre engagement et plus particulièrement Aurélie, Jonathan, Milia et Robin pour leur bonne humeur et leur soutien au quotidien.

A mes chers parents, merci infiniment pour votre amour, votre soutien tout au long de mes études qui m'auraient été impossibles sans vous. Merci pour votre patience dans le travail de relecture de cet ouvrage.

A ma famille et belle-famille, merci beaucoup pour tous vos encouragements. Plus particulièrement merci à ma sœur Camille, ton soutien indéfectible est si précieux.

A Antoine, merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel dans l'aboutissement de ce travail. Merci de croire en moi, partager ta vie est une chance.

Merci à tous mes amis angevins Chloé, Benoit, Arnaud, Romane, Thomas, Nathan, Kévin, Mallory, Juliette, Marwan, Barbara, Anne-Sophie, Clémentine, Laurence, Cynthia, Marion, Blandine, Dimitri, Louis. Toutes ces années à la faculté de pharmacie d'Angers n'auraient pas été si belles sans vous.

Merci à tous mes amis du Master 2 Technologie et Management de la Production Pharmaceutique Audrey, Paul, Justine, Enola et Thomas. Merci pour cette folle année.

Enfin, merci à tous mes amis natifs ou d'adoption ch'tis : Cécile, Thomas, Emilien, Florentin, Valentin, Marie, Adrien, Robin, Milia et Clara (un vrai rayon de soleil dans le nord) merci pour toutes ces belles découvertes et merci pour tous ces bons moments partagés.

SERMENT DE GALIEN

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOUEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

Table des matières

INTRODUCTION	1
I- L'INSPECTION VISUELLE : DEFINITION, METHODES ET CONTEXTE REGLEMENTAIRE.....	2
1. Définition et présentation des différentes méthodes de mirage.....	2
1.1. Définition	2
1.2. Les différentes méthodes de mirage.....	4
2. Contexte réglementaire	9
2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	10
2.2. Pharmacopée européenne	10
2.3. United States Pharmacopoeia (USP)	12
2.4. La classification des défauts	13
2.5. Le contrôle AQL.....	14
2.6. Défauthèques et habilitation du personnel de mirage	16
II- LES DEFAUTS RECHERCHES LORS DE L'INSPECTION VISUELLE DE PRODUITS ISSUS DES BIOTECHNOLOGIES.....	18
1. Défauts concernant le contenant et le système d'étanchéité	19
1.1. Défauts flacon.....	19
1.2. Défauts bouchage	21
1.3. Défauts sertissage.....	22
2. Caractéristiques et défauts produits.....	23
2.1. Les défauts produits lyophilisés	23
2.2. Les défauts produits liquides	26
III- CONCEPTION, QUALIFICATION ET VALIDATION D'UN ATELIER D'INSPECTION VISUELLE SEMI-AUTOMATIQUE	28
1. La conception des locaux	28
1.1. Définition des flux	28
1.2. Spécificités techniques des locaux et équipements.....	31
1.3. Ergonomie au poste de travail	32
2. Qualification des équipements semi-automatiques	35
2.1. Définir le besoin utilisateur.....	35
2.2. La qualification de conception (QC)	36
2.3. Analyse de risques	37
2.4. FAT/SAT et QI/QO	39
3. Validation du procédé de mirage	40
3.1. Knapp test.....	41

CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE.....	46
TABLE DES ILLUSTRATIONS	49

Liste des abréviations

AQL	Acceptable Quality Limit
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCIT	Container Closure Integrity Testing
ETP	Equivalent Temps Plein
FAT	Factory Acceptance Tests
FDA	Food and Drug Administration
HSE	Hygiène Sécurité Environnement
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
SAT	Site Acceptance Tests
URS	User Requirement Specification

Introduction

Qualité, sécurité et efficacité sont les maîtres mots dans l'industrie pharmaceutique. En effet, tout industriel a pour obligation d'assurer la fabrication de médicaments sûrs, efficaces et de qualité. Pour cela, la maîtrise des process et le contrôle sont indispensables.

Le mirage ou inspection visuelle est une étape obligatoire décrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1) qui fait partie intégrante de la production de tout médicament injectable. Cette étape de production permet de s'assurer de la qualité et de la conformité des unités produites. Elle intervient en fin de process de fabrication des médicaments stériles juste avant le conditionnement secondaire des unités. Il s'agit ainsi d'une étape de production critique qui nécessite de mettre en œuvre de nombreux éléments afin de garantir sa fiabilité.

L'ensemble de cet ouvrage s'attache à présenter les étapes et requis nécessaires à la mise en exploitation d'un atelier d'inspection visuelle de produits injectables issus des biotechnologies. Pour cela, le contexte réglementaire spécifique dans lequel s'inscrit le mirage ainsi que les différentes méthodes de mirage utilisées actuellement dans l'industrie pharmaceutique seront détaillés dans un premier temps.

Par la suite, la gestion des défauts, leurs caractéristiques, la méthodologie de classification ainsi que les défauts spécifiques des produits issus des biotechnologies seront présentés. Enfin, les étapes de conception, de qualification et de validation d'un atelier de mirage semi-automatique seront étudiées.

I- L'inspection visuelle : définition, méthodes et contexte réglementaire

1. Définition et présentation des différentes méthodes de mirage

Nous nous attacherons ici à définir l'inspection visuelle avant de présenter les différentes méthodes de mirage. Enfin, nous passerons en revue le contexte réglementaire lié à cette activité pharmaceutique.

1.1. Définition

Le mirage ou inspection visuelle est une étape obligatoire pour les médicaments injectables qui vise à s'assurer que ceux-ci sont visuellement conformes et exempts de particules visibles. En effet, l'Annexe 1 des BPF (1) dédiée aux exigences spécifiques liées à la production de médicaments stériles indique : « Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut [...] ».

Cette inspection individuelle des unités, intervient après la répartition aseptique, ou bien après la stérilisation terminale (plus rare quand il s'agit de médicaments issus des biotechnologies) et avant tout étiquetage afin de permettre un contrôle de l'intégralité de chaque unité. Il est très important de préciser qu'il s'agit d'une étape de production que l'on qualifie de « probabiliste », c'est-à-dire qu'il est impossible de revendiquer une détection à 100 % de tous les défauts. En revanche, cette étape de production doit permettre de garantir l'élimination d'au moins 70 % des anomalies jugées critiques.

Il existe plusieurs méthodes de mirage mais celles-ci doivent, dans tous les cas, permettre d'effectuer un contrôle du contenant, du contenu ainsi que du système assurant l'étanchéité. Lorsque le produit inspecté est un flacon, il faut donc s'assurer que les différentes parties du flacon (col, corps et fond) de même que l'ensemble bouchon/capsule sont exempts de défaut (cf. Figure 1).

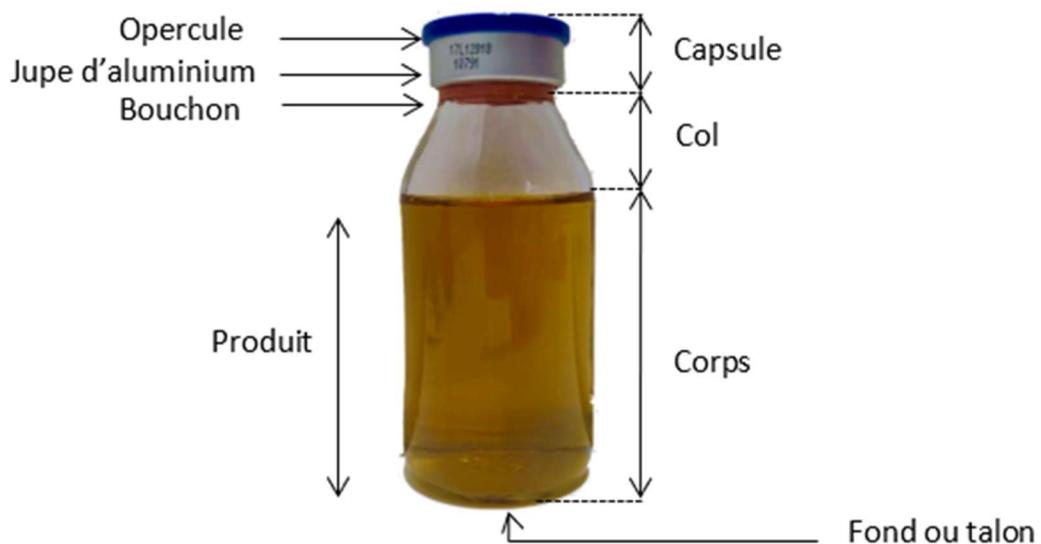


Figure 1 : Différentes parties d'un flacon de produit injectable liquide

Cette inspection visuelle a pour but d'éliminer différents types de défauts tels que :

- la présence de particules au sein du produit
- un défaut d'intégrité (ex : mauvais bouchage et/ou capsulage, fêlure...)
- une quantité de produit non conforme (ex : volume visiblement inférieur ou supérieur au volume attendu)
- un défaut esthétique (ex : tache sur le flacon)

Le mirage, selon les exigences réglementaires, doit permettre de garantir que le produit est essentiellement exempt de particules visibles à l'œil nu. Les particules détectables par l'œil humain ont généralement une taille supérieure à 100 µm, même si, ce seuil est variable d'une personne à une autre et peut aller jusqu'à 50 µm la détection à ce stade est plus qu'incertaine puisqu'on se situe entre 2 et 100 µm ce qui correspond au subvisible (2).

Les risques liés à l'administration d'un produit injectable sont nombreux et potentiellement très graves. Ils vont de simples difficultés pratiques à l'administration (par exemple, si une ampoule injectable est déformée, il va potentiellement être plus difficile de la casser) jusqu'aux cas extrêmes de thromboses liées à l'injection d'une particule. Il s'agit en conséquence d'une étape cruciale qui est particulièrement surveillée par les autorités. Ceci est justifié par le fait que la présence de particules dans les médicaments injectables en France, représentait 17% des rappels de lots en 2017 et 20% en 2018 (3).

Une étude récapitulative des données d'audit ANSM entre janvier 2016 et juin 2019 indique que, lors des 75 inspections menées, 133 écarts concernaient l'inspection visuelle. La moitié des établissements inspectés ont reçu un écart relatif à cette problématique. Ces écarts concernaient principalement l'habilitation du personnel et les défauthèques (cf. Figure 2).

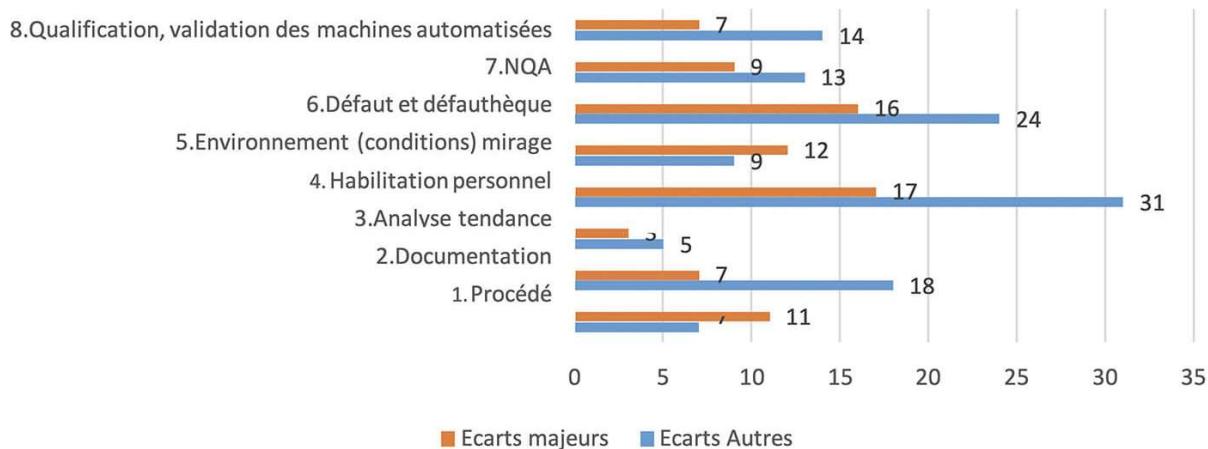


Figure 2 : Répartition des écarts d'inspection par sous-catégorie et criticité des écarts par sous-catégorie (3)

De nombreux éléments critiques doivent être maîtrisés afin de garantir un mirage de qualité, parmi eux, l'habilitation et la gestion des défauthèques apparaissent poser le plus de difficultés aux industriels. Ces points seront particulièrement décrits dans la suite de cette partie.

1.2. Les différentes méthodes de mirage

À ce jour, il existe trois méthodes de mirage utilisées dans l'industrie pharmaceutique :

- le mirage manuel
- le mirage semi-automatique
- le mirage automatique

Ces méthodes diffèrent par les technologies mises en œuvre.

1.2.1. Le mirage manuel

Le mirage manuel, est encore aujourd’hui, considéré comme la méthode de référence vis-à-vis de laquelle toutes les autres méthodes doivent démontrer a minima leur équivalence pour être validées. Il consiste en une inspection visuelle effectuée par un personnel de production habilité. L’œil humain inspecte les unités sans aucune autre aide qu’un éclairage et un arrière-plan adaptés. Un poste de mirage manuel doit comporter un éclairage permettant de garantir une intensité lumineuse au point d’inspection comprise entre 2000 et 3750 lux, un arrière-plan blanc juxtaposé à un arrière-plan noir (4). Il est important que ces arrière-plans soient mats afin d’éviter tout reflet ou brillance pouvant gêner l’œil humain. Ces arrière-plans vont permettre à l’œil humain de mieux distinguer les contrastes.

Une méthode et une gestuelle particulières doivent être mises en œuvre pour le mirage manuel. Le flacon doit, en effet, être légèrement agité par l’opérateur dans le but de créer un vortex au sein du flacon. Celui-ci va permettre la remise en suspension d’éventuelles particules tombées au fond du flacon. L’inspection visuelle doit être de cinq secondes devant le fond blanc puis de cinq secondes devant le fond noir. L’environnement de travail doit bien sûr être propice à la concentration (niveau sonore et intensité lumineuse faibles autour du poste de travail).

Différents fournisseurs proposent des équipements incluant ces contraintes sous forme de tables de mirage (cf. Figure 3). Des options supplémentaires sont disponibles comme l’ajout d’un minuteur pour suivre le temps d’utilisation en cours de production.



Figure 3 : Table de mirage manuel

En fonction des options et des fabricants, il faut compter environ 5 000 € par table. Tous les industriels ne font pas le choix de s’équiper avec ce type de dispositif clé en mains.

Certains préfèrent créer leur environnement eux-mêmes en disposant des arrières plans et un système d'éclairage séparés.

Avec cette méthode, l'opérateur est particulièrement sollicité, car la gestuelle doit être fluide et précise afin de ne pas créer de bulles d'air. L'opération est d'autant plus fatigante s'il s'agit de flacons de taille importante (généralement supérieure à 100 mL). Les cadences ne peuvent pas être réduites en-dessous de dix secondes par flacon. Il s'agit là d'un impératif réglementaire (4).

1.2.2. Le mirage semi-automatique

Le mirage semi-automatique requiert, lui aussi, l'intervention de personnel habilité puisque c'est toujours l'œil humain qui inspecte les unités. La manutention des unités durant l'inspection est automatisée, ce qui permet de gagner du temps et de limiter les contraintes physiques pour l'opérateur. Il est généralement nécessaire de charger et de décharger manuellement l'équipement même si certains systèmes permettent de s'affranchir de ces étapes grâce à un dispositif robotisé.

Ces machines sont généralement décomposées en plusieurs parties (cf. Figure 4) :

- Un système d'accumulation en entrée
- Un système de convoyage
- Une cabine d'inspection et son Interface Homme Machine (IHM) permettant de gérer les différents paramètres
- Une boîte à rejet pour les unités défectueuses
- Un système d'accumulation en sortie

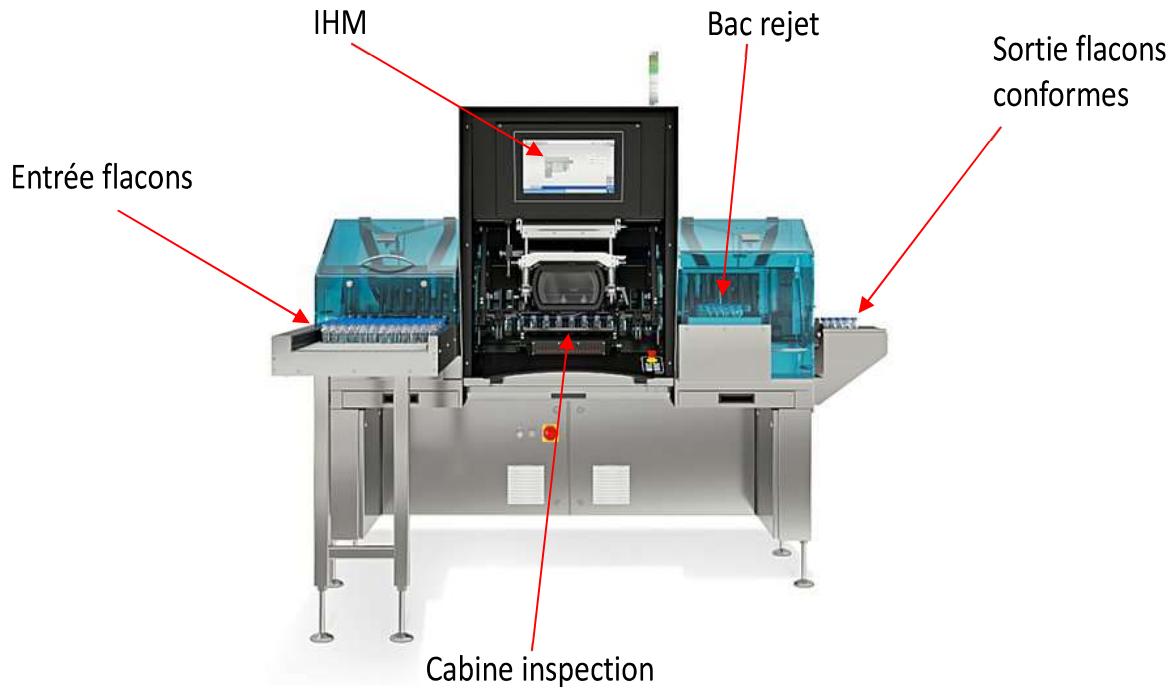


Figure 4 : Exemple de mireuse semi-automatique

Cette méthode permet de s'affranchir de la gestuelle spécifique permettant la mise en rotation, celle-ci étant réalisée par la machine. Les flacons sont convoyés automatiquement jusqu'à un système de rouleaux (cf. Figure 5) sur lesquels ils reposent, permettant ainsi la mise en rotation. La mise en rotation se décompose en deux phases :

- mise en rotation rapide avant défilement devant l'opérateur ;
- ralentissement et maintien en vitesse de rotation lente lors du défilement devant l'opérateur.

Des miroirs orientables (cf. Figure 5) permettent d'inspecter le dessus et le dessous des flacons. Une lentille (cf. Figure 6), placée devant les flacons, aide l'œil humain à détecter les défauts.

Sur les équipements récents, l'opérateur a simplement à pointer du doigt le flacon défectueux pour que celui-ci soit automatiquement convoyé dans une boîte à rejets (5). Ce système fonctionne grâce à une détection infrarouge (cf. Figure 6) qui impose cependant d'être minutieux et précis au moment du pointage.

Cet équipement permet l'inspection visuelle simultanée de plusieurs unités (en général cinq unités au maximum en fonction du format). L'opérateur balaye du regard les flacons de gauche à droite et de bas en haut.

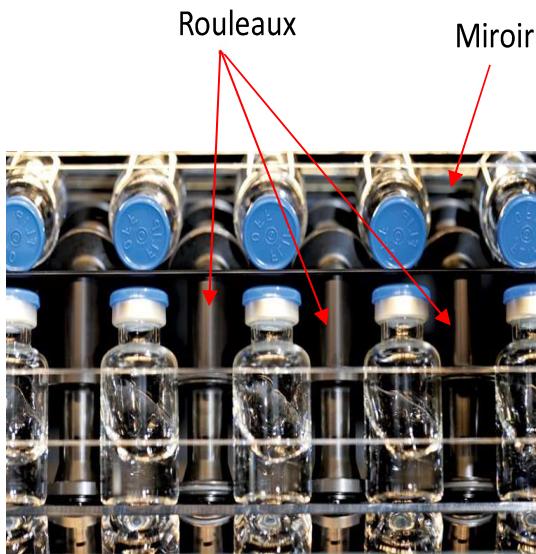


Figure 5 : Cabine d'inspection visuelle avec rouleaux et miroirs

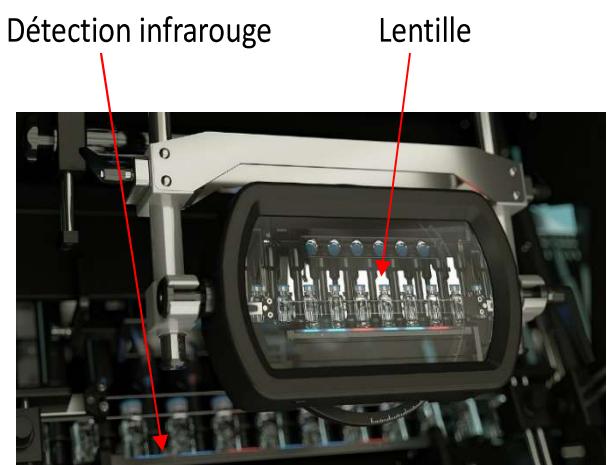


Figure 6 : Cabine d'inspection visuelle semi-automatique avec détection infra rouge et lentille

1.2.3. Le mirage automatique

Le mirage 100 % automatique permet de s'affranchir cette fois de l'œil humain. Par des systèmes de caméras, cet équipement (cf. Figure 7) est capable de détecter les unités défectueuses. Les cadences sont bien meilleures : jusqu'à 36 000 unités par heure (6). Ce dispositif est particulièrement adapté aux petits formats de seringues, ampoules ou flacons. La difficulté principale d'utilisation de ces équipements réside dans la phase de qualification, surtout lorsque les produits ont tendance à avoir un aspect changeant comme cela peut être le cas avec les produits issus des biotechnologies. En effet, chaque unité est photographiée en divers endroits et ces images sont analysées par un système de vision. C'est ce système de vision qu'il faut qualifier et entraîner à détecter les défauts. Bien évidemment, le déplacement et la mise en rotation est automatique, tout comme les rejets. Ces équipements sont extrêmement coûteux et complexes à qualifier, mais s'avèrent très rentables lorsque le nombre

d'unités à contrôler est très important et que l'étape de qualification est maîtrisée. Cette technique ne remplace en revanche pas l'œil humain qui reste la référence et est parfois exigé de façon systématique par certains pays, comme par exemple le Japon (6).

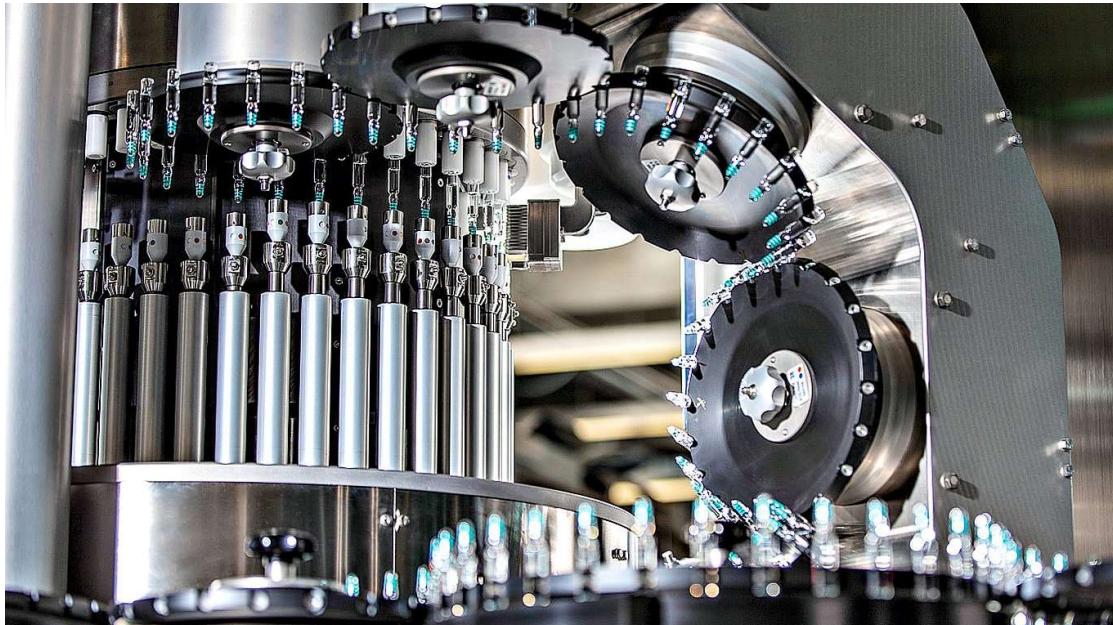


Figure 7 : Mireuse automatique

Les capacités d'une mireuse automatique vont au-delà du simple mirage puisqu'elle peut permettre de tester l'étanchéité du contenant de manière extrêmement précise et rapide si elle est équipée de modules adaptés (postes haute tension par exemple).

2. Contexte réglementaire

Selon la réglementation en vigueur, la technique de référence est le mirage manuel, ainsi, les autres techniques doivent au minimum démontrer leur équivalence de performance avec le mirage manuel. L'activité de mirage est décrite avec plus ou moins de précisions dans différents référentiels réglementaires. Les méthodes de mirage semi-automatique et automatique sont très peu décrites et chaque industriel doit alors déployer sa propre approche sans vraiment de guidance. Les principaux référentiels sur le sujet sont les BPF (1), la Pharmacopée européenne (4) et la Pharmacopée américaine (USP) (7).

Pour l'inspection visuelle, il n'y a aucun requis réglementaire particulier pour les biomédicaments bien que ceux-ci présentent certaines spécificités. En effet, les biomédicaments présentent souvent une plus grande variabilité d'aspect des produits finis, les matières premières utilisées étant issues du vivant. Une revue des différents textes réglementaires liés à l'inspection visuelle est ainsi présentée dans cette partie.

2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

L'OMS (8) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1) comme étant « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1) en vigueur précisent dans l'annexe 1 dédiée aux médicaments stériles le caractère obligatoire de cette étape de production pour ce type de médicament. Elles mentionnent également qu'il doit bien s'agir d'un contrôle unitaire, c'est-à-dire que chaque unité produite doit être inspectée une à une. Un contrôle partiel en suivant un plan d'échantillonnage n'est donc pas envisageable.

Il est indiqué que lorsque que cette inspection visuelle est réalisée manuellement, elle doit être exécutée dans des conditions de lumière et d'arrière-plan correctes et contrôlées. Aucun détail pratique n'est mentionné et aucune indication n'est donnée quant à la stratégie de qualification des équipements de mirage et encore moins concernant des pistes pour la stratégie de validation du process de mirage.

2.2. Pharmacopée européenne

Les Pharmacopées sont des recueils de monographies décrivant les conditions selon lesquelles doivent être réalisé le contrôle qualité des médicaments et des substances qui entrent dans leur composition. La Pharmacopée européenne harmonise les exigences à l'échelle européenne

et est juridiquement contraignante dans 39 pays. Elle est également appliquée dans plus de 120 pays. Un chapitre est consacré à la contamination particulaire par les particules visibles (chapitre 2.9.20) (4). La contamination particulaire est définie comme étant la présence de particules mobiles non dissoutes autres que des bulles de gaz et présentes non intentionnellement dans une préparation liquide. L'essai décrit dans la Pharmacopée est destiné à fournir une procédure simple pour l'évaluation visuelle de la qualité des préparations liquides ou reconstituées. La méthode décrite dans cet essai de recherche de contamination particulaire correspond au mirage manuel. Il est indiqué que l'équipement utilisé doit correspondre à un poste d'inspection constitué d'un panneau noir mat juxtaposé d'un panneau blanc mat disposés à la verticale et d'un autre panneau blanc mat. Ce dispositif doit être complété par un système d'éclairage permettant d'obtenir une intensité lumineuse comprise entre 2000 et 3 750 lux au point d'observation (soit 2 tubes fluorescents de 13 W et d'une longueur de 525 mm ou une LED appropriée). Il est précisé que ces valeurs d'intensité lumineuse peuvent être supérieures si le produit à inspecter est coloré ou si le contenant est coloré.

Un schéma illustrant ce poste d'inspection est également représenté (cf. Figure 8).

Concernant la méthode, il est indiqué que le produit devra être inspecté sans aucune étiquette ou élément pouvant gêner durant cinq secondes devant le fond noir puis cinq secondes devant le fond blanc. La détection de toute particule doit être enregistrée.

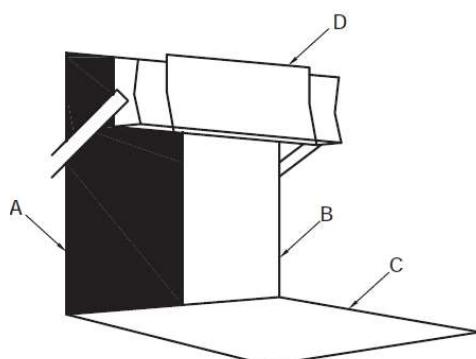


Figure 8 : Équipement de mirage manuel selon Pharmacopée européenne en vigueur (A panneau noir mat, B panneau blanc mat, C panneau horizontal blanc mat, D système d'éclairage)

2.3. United States Pharmacopoeia (USP)

L'USP est une organisation scientifique indépendante à but non lucratif dont l'objectif est de renforcer continuellement la production et l'approvisionnement en médicaments sûrs et de qualité. Celle-ci a été créée en 1820 par un groupe de physiciens inquiets de la qualité des médicaments produits aux États-Unis. Ils publièrent alors la première édition d'un ensemble uniforme de directives nationales pour les substances et préparations médicinales (9). Depuis 1906, les médicaments commercialisés aux États-Unis sont légalement tenus de respecter les normes USP. Dans les années 90, comme de plus en plus de personnes incluent les compléments alimentaires dans un mode de vie sain, l'USP a reconnu la nécessité de maintenir la qualité des compléments alimentaires pour protéger la santé publique. Elle a alors commencé à élaborer des normes pour les compléments alimentaires. En 1994, la législation fédérale a reconnu l'USP comme normes officielles pour les compléments alimentaires. La mise en application de ces normes pour les médicaments et les compléments alimentaires commercialisés aux États-Unis est garantie par la Food and Drug Administration (FDA). Ainsi, la FDA inspecte dans le monde entier les sites pharmaceutiques produisant des médicaments commercialisés sur le marché américain. L'agrément FDA est délivré pour la production d'un médicament en particulier et n'est pas valable pour tous les produits fabriqués par un même site. C'est un abus de langage de dire qu'un site fabricant est agréé FDA. Il faudrait dire qu'un site produit un ou plusieurs médicaments pour lesquels il a reçu un agrément FDA pour chacun d'entre eux. Aujourd'hui, les normes USP sont reconnues dans 140 pays et apparaissent aux yeux des industriels comme une excellence à atteindre. L'USP consacre le chapitre 1790 à l'inspection visuelle des produits injectables (« Visual Inspection of injections ») (7). Celui-ci donne davantage de détails que la Pharmacopée européenne. Il aborde les généralités du mirage avec des définitions et des précisions sur les tailles des particules visibles, la classification des défauts, mais apporte aussi des détails sur la qualification des équipements et les défauts utilisés pour celle-ci (10).

Le mirage y est défini comme un process qui doit être conçu et qualifié pour assurer que tous les lots de médicaments injectables sont pratiquement exempts de particules visibles.

Elle apporte des précisions quant au rythme des pauses que doivent respecter les opérateurs habilités au mirage. Il est indiqué que l'opérateur doit effectuer au moins une pause visuelle de cinq minutes toutes les heures. La notion de taille des particules est abordée. En effet, les

défauts présents dans les défauthèques doivent être de taille connue. La classification des défauts, comme la qualification des équipements, sont également explicités quelque peu. Le contrôle AQL (Acceptable Quality Level), c'est-à-dire le prélèvement parmi les unités mirées conformes d'un pourcentage d'unités en vue d'un nouveau contrôle, est décrit très précisément.

L'ensemble de ces textes et normes donne donc une base à suivre pour la conduite de l'activité mirage.

2.4. La classification des défauts

La classification des défauts est primordiale, car tous les défauts n'ont pas le même impact potentiel sur la qualité et la sécurité du médicament. Les textes réglementaires imposent de classer les défauts en trois catégories selon leur niveau de criticité :

- Mineur
- Majeur
- Critique

Ces niveaux de criticité sont basés sur le risque pour le patient.

L'USP (7) définit ces niveaux de criticité comme suit :

- Les défauts critiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves, voire du décès du patient. Généralement, il s'agit de non-conformités remettant en cause l'intégrité du flacon, et donc la stérilité du produit. À titre d'exemples pour les défauts critiques on peut citer : un sertissage défectueux, une fêlure traversante.
- Les défauts majeurs comprennent toutes les non-conformités susceptibles d'entrainer une réaction médicalement réversible ou encore tout dysfonctionnement qui rendrait le produit inutilisable. L'utilisation du produit est significativement impactée, par exemple dans le cas d'une non-conformité au niveau du bouchon qui rendrait impossible le prélèvement du produit, ou bien le cas d'un flacon vide. Ceci n'est pas sans impact surtout pour certains biomédicaments utilisés en situation d'urgence ou pour des pathologies rares.

- Par ailleurs, les défauts mineurs n'affectent pas l'utilisation du produit. Il s'agit simplement de défauts esthétiques comme par exemple, une fine rayure sur le flacon.

La criticité d'un défaut peut être appréhendée sous forme d'une analyse de risques qui prend en compte la gravité vis-à-vis du risque pour le patient. La probabilité d'occurrence est liée au niveau de maîtrise des procédés et la détectabilité est liée aux limites des performances humaines.

En plus de cette classification, il est courant d'ordonner les défauts connus par famille de défauts. On sépare généralement les défauts « contenant » des défauts « contenu ». Pour les défauts de type « contamination particulaire » on classifie également selon l'origine de la particule retrouvée.

2.5. Le contrôle AQL

Le process de mirage doit être constamment contrôlé pour s'assurer de sa fiabilité. Pour cela, un contrôle par échantillonnage des unités acceptées doit être réalisé et les résultats doivent être conformes à des Niveaux de Qualité Acceptables (NQA) ou Acceptable Quality Level (AQL) préalablement définis en concordance avec l'USP 1790 (7). L'opération de mirage des unités prélevées pour contrôle AQL est une activité déléguée de l'Assurance Qualité vers la production. Celle-ci doit obligatoirement être réalisée en mirage manuel par un opérateur habilité. Les flacons ne doivent pas être inspectés par l'opérateur ayant initialement miré ces flacons. Le plan d'échantillonnage utilisé pour déterminer le nombre d'unités à prélever par lot doit suivre la norme ISO 2859-1 (11) relative aux règles d'échantillonnage pour les contrôles par attribut. Ces plans spécifient une taille d'échantillon pour une gamme de tailles de lot et exigent la sélection d'un AQL. Celui-ci est le taux de défaut auquel 95% des lots examinés seront acceptés et constitue une mesure du risque de rejeter à tort de bons lots.

En général un contrôle normal de niveau II est appliqué mais en cas de résultat atypique ou lorsqu'une réinspection est effectuée celui-ci peut passer à III (contrôle renforcé) sur instruction particulière de l'Assurance Qualité afin de renforcer le contrôle. Ceci imposera d'augmenter la taille de l'échantillon prélevé. Les défauts potentiellement retrouvés au sein de cet échantillon doivent être classifiés et ne pas dépasser les seuils AQL fixés par classe de défaut (critique, majeur, mineur). Les défauts critiques (ceux qui présentent le plus grand risque pour le patient) doivent avoir un AQL le plus bas possible. En effet, il n'est pas acceptable de retrouver le moindre flacon présentant un défaut critique dans un échantillon d'unités ayant été acceptées par le mirage. Ainsi, le nombre d'unités défectueuses autorisées dans l'échantillon) pour un défaut critique est de zéro. Les défauts majeurs et mineurs, qui présentent un risque moindre pour le patient, auront des valeurs AQL croissantes et des nombres d'unités tolérées dans l'échantillon AQL supérieurs à zéro. L'USP (7) fournit une fourchette d'AQL recommandé pour chaque type de défauts (cf. Figure 9).

Catégorie de défaut	Intervalle AQL (%)
Critique	0,010 – 0,10
Majeur	0,10 – 0,65
Mineur	1,0 – 4,0

Figure 9 : Intervalles AQL recommandés par l'USP par catégories de défauts

Chaque industriel doit ainsi déterminer parmi ces intervalles fournis par l'USP (7), l'AQL, qu'il souhaite appliquer à chaque catégorie de défaut en fonction de la criticité des médicaments qu'il produit.

Si lors d'un contrôle AQL les seuils sont dépassés alors, une investigation doit être menée. Si après celle-ci on parvient à démontrer que le processus d'inspection est capable de détecter le défaut en question alors le lot peut être ré-inspecté et un nouvel échantillon des unités acceptées sera prélevé. Il est alors recommandé de passer à un plan d'échantillonnage de niveau III (contrôle renforcé).

2.6. Défauthèques et habilitation du personnel de mirage

La formation et l'habilitation du personnel de production au mirage est une étape cruciale pour garantir la fiabilité du process puisque tout repose sur la capacité de l'opérateur à détecter les défauts. On distingue l'habilitation initiale de l'habilitation périodique. La formation initiale doit être faite étape par étape.

Avant toute chose, les opérateurs doivent subir un test d'acuité visuelle et de perception des couleurs. L'acuité visuelle de celui-ci doit être de 10/10 avec, si nécessaire, le port de verres correcteurs (7). Ce contrôle visuel devra être renouvelé régulièrement à une fréquence minimale de 12 mois.

Le processus d'habilitation repose sur la réussite à la détection de défauts présents au sein de kits appelés défauthèques.

2.6.1. Conception et gestion d'une défauthèque d'habilitation

Une défauthèque ou bibliothèque de défauts mirage est un ensemble de flacons conformes et non conformes. Elle est utilisée pour la formation et l'habilitation du personnel (12). Elle est également utilisée pour la qualification et la validation des équipements semi-automatiques et automatiques. Les flacons non conformes dans ces défauthèques présentent des défauts choisis et parfaitement connus. La taille des défauts doit aussi être connue. La constitution de cette défauthèque doit être représentative de la production et basée sur un rationnel. Le pourcentage de flacons défectueux présents dans la défauthèque ne doit pas dépasser 10%. Généralement, on recommande de cibler principalement les défauts critiques et majeurs. Les flacons doivent être identifiés de manière invisible afin de ne pas biaiser les résultats. Les défauthèques doivent être maintenues et mises à jour régulièrement afin de garantir la représentativité des défauts générés en production. Tout nouveau défaut observé doit être analysé et son intégration à la défauthèque envisagée. Une fréquence de renouvellement doit être définie en fonction de la fragilité/stabilité des défauts et de la sensibilité du produit.

2.6.2. Habilitation initiale

La formation initiale d'un opérateur commence tout d'abord par une partie théorique. Celle-ci présente les principes généraux du mirage, les équipements, décrit l'activité, le principe de classification des défauts et le contrôle AQL. Les formations théoriques sont des prérequis à l'habilitation.

Ensuite, démarre la formation pratique. Il est recommandé dans l'USP (7) de favoriser la formation en binôme avec un tuteur habilité. Un kit d'entraînement ne contenant que des unités défectueuses peut également être utilisé pour former l'apprenant à détecter les défauts. Par la suite, une défauthèque d'entraînement doit être utilisée. Il s'agit d'un set composé de flacons conformes et de flacons non conformes. Tous les défauts retrouvés habituellement en production doivent être présents dans cette défauthèque en proportion représentative de la routine. Les flacons sont identifiés de manière invisible, l'opérateur peut alors s'entraîner à retrouver les flacons défectueux. Lorsque le tuteur estime que l'opérateur est prêt et que celui-ci a atteint le nombre d'heures de formation prévu, la phase d'habilitation à proprement parler peut être débutée. Elle consiste à réussir trois passages successifs d'une défauthèque d'habilitation. Celle-ci est constituée en suivant les mêmes principes que la défauthèque de formation. Il est recommandé de réaliser cette habilitation dans les mêmes conditions qu'en routine de production, c'est-à-dire que le nombre d'unités contenues dans la défauthèque doit être suffisant pour que le test dure au moins aussi longtemps qu'une période de mirage sans pause prévue en routine de production. L'habilitation se fait par équipement et par produit sauf si une équivalence entre les équipements a été démontrée. Pour les produits une approche par analyse de risques pour déterminer le produit et/ou format le « plus défavorable » (on parle généralement de « worst case ») est possible et permet de limiter le nombre d'habilitations lorsque de nombreux formats et/ou produits différents sont fabriqués.

Concernant le semi-automatique, le parcours d'habilitation peut prévoir en plus un test de dextérité pour s'assurer que l'opérateur est suffisamment précis lorsqu'il désigne au travers du faisceau infrarouge un flacon qu'il souhaite rejeter. Pour cela, certains flacons facilement identifiables doivent être correctement pointés par l'opérateur. Par exemple, l'opérateur doit rejeter les flacons ayant un opercule rouge parmi des flacons ayant un opercule bleu. La réussite de cette habilitation passe par un rejet à 100% des unités identifiées.

2.6.3. Habilitation périodique

L'habilitation périodique doit être, a minima, réalisée tous les 12 mois. En cas de dépassement de cette fréquence, l'opérateur devra repasser par le process d'habilitation initiale.

L'habilitation périodique permet de s'assurer que l'opérateur est toujours apte à détecter et à classifier correctement tous les défauts y compris ceux ayant été récemment intégrés. Celle-ci est moins contraignante que l'initiale puisqu'il suffit d'un passage de défauthèque conforme pour réhabiliter un opérateur. La réhabilitation peut être nécessaire si l'on s'aperçoit en routine d'une baisse de performance de l'opérateur ou que celui-ci a été absent pendant une période prolongée (généralement plus de trois mois).

II- Les défauts recherchés lors de l'inspection visuelle de produits issus des biotechnologies

L'inspection visuelle des produits issus des biotechnologies ne requiert pas de méthode spécifique, il est possible d'utiliser le mirage manuel, le semi-automatique ou encore l'automatique. Cependant, ces produits présentent certaines spécificités pouvant nécessiter quelques adaptations. Certains produits peuvent facilement mousser sous l'effet d'une contrainte mécanique, ce qui peut poser problème avec les équipements de mirage automatique. Les biomédicaments peuvent également présenter une variabilité d'aspect importante qui rend potentiellement délicate la détection des défauts par des équipements automatiques. On recherche, lors du mirage, différents types de défauts. On distingue, les anomalies observées sur le contenant et le système garantissant l'étanchéité du produit, des défauts observés au niveau du produit directement. Les principales spécificités observées concernent les défauts produits. Les défauts produits sont généralement liés à la présence de particules au sein du produit. On distingue différents types de particules en fonction de leur origine. Ces anomalies varient bien évidemment d'une présentation à une autre, un produit liquide ne présentera pas les mêmes défauts qu'un produit lyophilisé.

1. Défauts concernant le contenant et le système d'étanchéité

Les défauts observés au niveau du contenant et du système permettant l'étanchéité du produit sont liés aux articles utilisés et aux équipements process permettant la fabrication des unités. Il convient donc de faire l'étude de tous les articles et de tous les éléments de la ligne de production pouvant avoir un impact sur ces derniers afin d'identifier la cause et travailler à limiter l'occurrence de ces défauts.

1.1. Défauts flacon

Les défauts flacons sont multiples et plus ou moins critiques. Ils sont généralement faciles à détecter, mais parfois difficiles à évaluer en termes de criticité. Comme pour tous les articles de conditionnement, il est important de mener un travail en collaboration avec le fournisseur. La fabrication de flacons en verre de qualité pharmaceutique est une activité complexe, différentes techniques qu'il convient de connaître sont mises en œuvre. Cela permet de comprendre l'origine des défauts tout en facilitant leur détection par le personnel de production. Il est également possible, en cas de dérive des défauts constatés, de retravailler le cahier des charges fournisseur en collaboration avec l'Assurance Qualité Fournisseurs. Les principaux fabricants de flacons en verre de qualité pharmaceutique sont SGD pharma (Saint Gobain Desjonquères) et Schott.

Les défauts verre sont très fréquents et ne relèvent pas uniquement de défauts fournisseurs : le transport et la manutention au sein de l'usine peuvent être à l'origine d'un grand nombre de défauts. C'est la raison pour laquelle il peut être recommandé de réaliser un contrôle visuel de l'intégrité des flacons au moment de leur chargement en entrée de ligne de remplissage. Ceci permet de limiter la survenue d'une « casse flacon » sur la ligne. Ce type d'événement est particulièrement dommageable pour la production en cours. Non seulement, il impose un arrêt de production mais induit aussi un gaspillage de produit et potentiellement impacte d'autres flacons, car le risque de projection de fragments de verres en direction des flacons voisins est très important.

Parmi les défauts verre les plus critiques et fréquents, on peut citer :

- Flacon choqué
- Fêlure traversante
- Bouillon cassant (bulle d'air sur la surface interne)

Ces défauts remettent en cause l'intégrité du flacon et sont donc des défauts critiques (cf. Figure 10).

Pour certains défauts verre, il est parfois difficile de dire s'il s'agit d'un défaut critique ou majeur. A l'œil nu, il n'est pas toujours évident de dire si une fêlure est traversante ou non. Dans ce cas, un test de contrôle d'intégrité (13) ou (CCIT pour Container Closure Integrity Testing) peut être demandé au laboratoire de contrôle. Les appareils employés pour ce test peuvent utiliser différentes technologies. On se sert généralement d'appareils qui mesurent une diminution de pression (14). Dans tous les cas, le flacon sera rejeté mais cela permettra de classifier le défaut, ce qui est important pour le suivi des tendances en production et le respect des spécifications mirage.

Parmi les défauts majeurs, on retrouve principalement les fêlures non traversantes.

Concernant les défauts mineurs, il s'agit généralement de flacons légèrement tachés sur l'extérieur, griffés ou encore présentant une légère déformation.

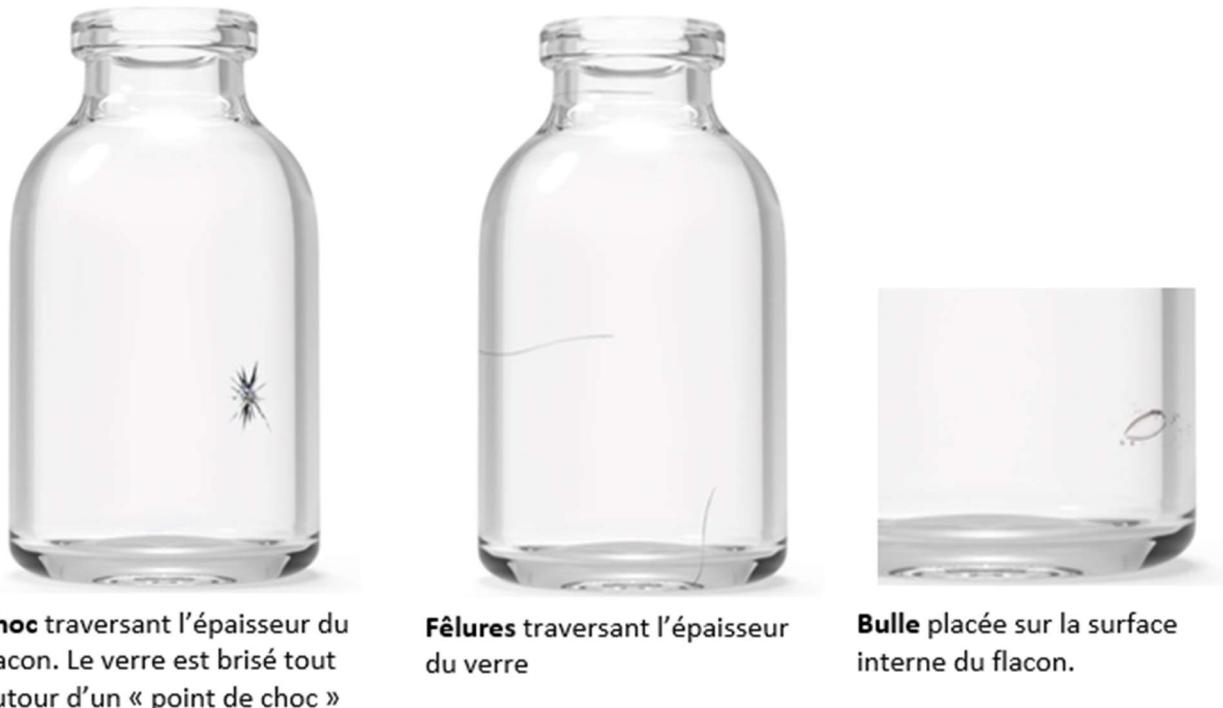


Figure 10 : Exemples de défauts "verre" critiques

1.2. Défauts bouchage

Les défauts au niveau du bouchon en lui-même sont plus rares. Ils proviennent soit de défauts fournisseurs, soit de leur stérilisation, soit de l'équipement de bouchage sur la ligne de remplissage. On peut retrouver des bouchons tachés (cf. Figure 11), abîmés, légèrement ressortis du flacon (effet pop-up), déformés ou présentant un manque de matière à leur extrémité. À noter que les bouchons pour les produits lyophilisés ont une forme spécifique échancrée permettant l'élimination de l'eau. Il en existe de nombreuses formes (cf. Figure 12). Ces formes atypiques sont plus sujettes aux non-conformités. Les bouchons pour produit liquide ont une forme classique (cf Figure 13).



Figure 11 : Exemple de défaut bouchon taché



Figure 12 : Exemple de bouchon pour produit lyophilisé



Figure 13 : Exemple de bouchon pour produit liquide

1.3. Défauts sertissage

Les défauts impactant la capsule et son sertissage sont généralement plus fréquents que les défauts sur les bouchons. Les défauts critiques au niveau du sertissage sont facilement détectables (cf. Figure.14). La capsule bouge et ne garantit pas l'étanchéité du flacon. Cependant, la plupart des défauts de sertissage sont mineurs, la jupe est en général légèrement déformée.

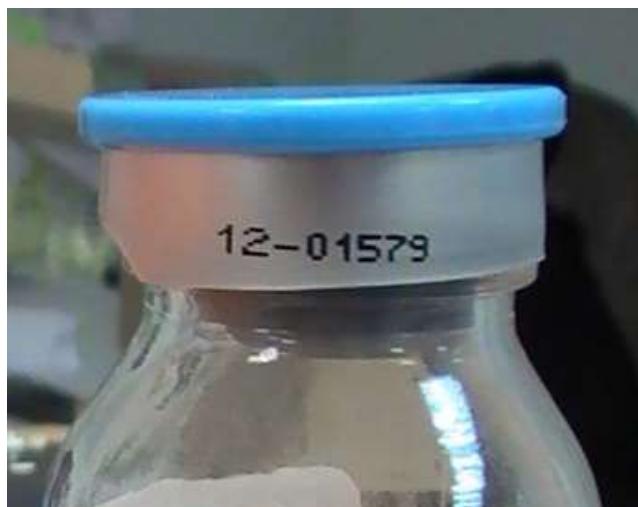


Figure 14 : Défaut critique au niveau du sertissage de la capsule



Figure 15 : Défaut mineur au niveau du sertissage "jupe frisée"

2. Caractéristiques et défauts produits

Les défauts produits sont principalement liés à des défauts d'aspect, de volume ou à la présence de particules. On distingue différents types de particules en fonction de leur origine :

- les particules endogènes sont inhérentes au produit, elles peuvent être liées à des problématiques de formulation ou à la stabilité même du produit ; par exemple, l'apparition de particules protéiques (protéine déstabilisée) est fréquente avec les médicaments issus des biotechnologies.
- les particules intrinsèques sont associées à la répartition aseptique, au conditionnement primaire ou aux équipements utilisés sur le procédé de fabrication dans le cadre d'une utilisation normale de l'équipement. Il s'agit, par exemple, d'un morceau d'élastomère de bouchon, de verre du flacon...
- les particules extrinsèques sont extérieures à la répartition aseptique, au conditionnement primaire ou aux équipements associés au procédé de fabrication, il s'agit par exemple d'une cellule de peau ou d'un fragment de cheveu.

2.1. Les défauts produits lyophilisés

La lyophilisation est un procédé complexe qui consiste à déshydrater un produit liquide à une température modérée et à basse pression. On parle également de cryodessication.

Il est important de connaître le cycle de lyophilisation du produit afin de comprendre l'origine des défauts d'aspect des lyophilisats retrouvés au mirage. Cela permet d'identifier d'éventuels problèmes techniques sur les lyophilisateurs. En effet, à partir d'un défaut d'aspect du lyophilisat on en déduit le phénomène physique à l'origine du défaut. Ceci permet de faire des hypothèses des éventuelles défaillances techniques de l'équipement.

Il s'agit d'un procédé de séchage extrêmement doux particulièrement adapté aux biomédicaments sensibles et insuffisamment stables en milieu liquide. Malgré cela, la lyophilisation des biomédicaments est délicate car elle impose aux protéines des conditions dénaturantes. Tout ce procédé repose sur le diagramme de phases de l'eau (cf. Figure 16).

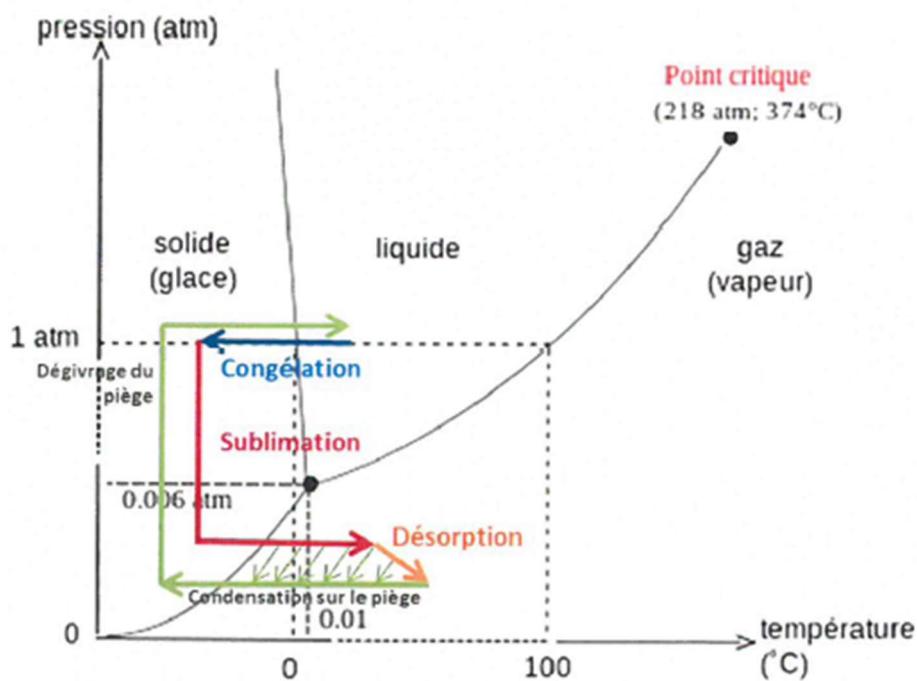


Figure 16 : Diagramme de phases de l'eau et lyophilisation

On fait donc varier au cours du cycle les paramètres de pression et de température pour obtenir un produit lyophilisé.

Celui-ci se déroule en trois phases :

- Congélation du produit
- Dessication primaire/sublimation
- Dessication secondaire

L'étape de congélation permet au produit de passer de l'état liquide à l'état solide. Elle est cruciale car elle va en grande partie conditionner l'aspect du lyophilisat/cake puisque les molécules d'eau cristallisent lors de la congélation. Pour obtenir un lyophilisat de qualité, il faut que la congélation se déroule de manière lente et homogène afin de permettre la formation de cristaux de petite taille. Cela conditionne l'efficacité de la sublimation et en conséquence l'aspect final (15).

La dessication primaire ou sublimation permet le passage direct de l'état solide à l'état gazeux. Les molécules de gaz ainsi formées, constituées principalement d'eau, sont éliminées directement par condensation. Cette phase permet de retirer environ 95% de l'eau. Lors de cette étape, peut se produire un des défauts majeurs en lyophilisation que l'on appelle *collapse*.

La structure du produit lyophilisé s'effondre. Cela est dû à une température trop élevée qui va faire fondre les cristaux. La couche sèche poreuse n'est plus maintenue par les cristaux de glace et on obtient un lyophilisat rétracté sur lui-même. Les défauts observés sur les lyophilisats sont très souvent liés à l'action combinée d'un état liquide et du vide (16). L'état liquide est anormal et peut être causé par une élévation de la température non maîtrisée lors du cycle de lyophilisation. Les causes techniques potentielles liées à ce problème sont nombreuses, il peut s'agir d'une bulle d'air dans le liquide caloporteur, d'un défaut de calibration d'une sonde de température...

La dessication secondaire ou désorption permet de retirer l'eau liée non congelable du produit. Le lyophilisat reste une structure très fragile. Un des défauts que l'on peut observer est un lyophilisat qui s'est cassé, potentiellement à cause d'un manque de précaution lors de la manutention du flacon.

Il faut également noter que les aspects des lyophilisats peuvent énormément varier d'un produit à l'autre.

Voici quelques photos illustrant un lyophilisat conforme et certains défauts de lyophilisation (cf Figure 17, 18 et 19) :



Figure 17 : Lyophilisat conforme



Figure 18 : Présence de lyophilisat au niveau du bouchon



Figure 19 : Lyophilisat non conforme

D'autres défauts, non obligatoirement liés à l'étape de lyophilisation peuvent être observés au niveau des produits lyophilisés. On peut détecter une particule incluse dans le lyophilisat ou encore une coloration anormale. Concernant les particules, il s'agit d'une problématique particulière avec les produits lyophilisés puisque lors du mirage, on ne peut pas détecter les éventuelles particules qui peuvent se trouver emprisonnées dans le lyophilisat. Les recommandations actuelles indiquent que l'étape de contrôle de la contamination particulaire décrite dans la Pharmacopée européenne et réalisée systématiquement pour tous les produits sur quelques échantillons au laboratoire, doit être faite sur un plus grand nombre d'unités pour les produits lyophilisés. Une remise en solution est donc effectuée au laboratoire pour un contrôle renforcé de la contamination particulaire. La remise en solution doit être réalisée dans les conditions les plus proches possibles des conditions d'utilisation standard du produit. Il n'y a toutefois pas possibilité de contrôler toutes les unités puisqu'il s'agit d'un essai destructif. À ce jour, il est impossible par le mirage de garantir l'absence de contamination particulaire des produits lyophilisés.

2.2. Les défauts produits liquides

Les défauts observés au niveau des produits liquides sont des défauts d'aspect (coloration, consistance), de niveau de remplissage, ou de contamination particulaire. Les plus complexes à gérer sont les contaminations particulières, car elles sont parfois difficiles à détecter et leur origine n'est pas toujours évidente.

Concernant la coloration, certains biomédicaments peuvent présenter une coloration changeante allant du jaune clair au vert clair sans pour autant que cela soit anormal. Cela est lié au fait que la matière première est issue du vivant.

Les niveaux de remplissages non conformes observés au mirage sont des différences de niveaux évidentes. L'œil humain est très peu capable de différencier de faibles différences de hauteur. Par ailleurs, la précision des lignes de remplissage actuelles, avec pesée du flacon avant remplissage, tare et pesée après remplissage rend ce défaut relativement rare.

Au sujet des particules, il est toujours important de conserver les unités défectueuses pour analyser la particule et connaître sa composition en vue d'identifier sa probable origine. Il est

essentiel de retrouver la source de contamination afin d'éviter toute récurrence. On retrouve souvent des fibres de cellulose (cf. Figure 20) qui proviennent généralement des articles de conditionnement, des résidus de certains polymères constituant certaines pièces d'équipements utilisés pour la préparation du matériel stérile... Ainsi, il est important de disposer de la liste de tous les composants et matières des équipements et articles utilisés tout au long du process de fabrication. Cependant, les particules les plus complexes à gérer sont les particules inhérentes aux biomédicaments, il s'agit généralement de particules protéiques, celles-ci sont souvent très petites et se confondent facilement avec une bulle d'air. De plus, ces particules sont instables ce qui ne facilite pas leur détection. Elles se forment suite à un stress protéique provoqué par les process de fabrication où les protéines sont déstabilisées et forment des agglomérats de résidus protéiques (cf. Figure 21).

Le risque d'injection d'une particule chez un patient étant très élevé, ces défauts sont généralement considérés comme critiques.



Figure 20 : Exemple de particule cellulosique



Figure 21 : Exemple de particules protéiques

III- Conception, qualification et validation d'un atelier d'inspection visuelle semi-automatique

Un projet de création d'un atelier d'inspection visuelle nécessite, comme pour tout projet, de clairement définir les besoins. Il faut ensuite mener en parallèle un travail sur la conception des locaux et sur les équipements au travers de la phase de qualification et de validation. Concernant la conception des locaux, une des premières étapes consiste à étudier les flux afin d'optimiser au mieux ceux-là.

1. La conception des locaux

1.1. Définition des flux

La définition des flux des personnels, des produits et des matériels/consommables est une étape indispensable avant la mise en activité d'un atelier de production. Ce travail est à mener en équipe pluridisciplinaire et plus particulièrement avec un service « méthodes industrielles » et l'Assurance Qualité. Les flux produits doivent être pensés pour éviter au maximum le croisement des produits de statuts différents car visuellement rien ne distingue un produit miré d'un produit non miré. Il s'agit d'une exigence BPF décrite dans le chapitre 3 dédié aux locaux et au matériel (17). C'est un point de plus en plus regardé par les autorités afin de limiter au maximum le risque de mix-up. Il s'agit d'éviter que des produits de statuts différents, en l'occurrence que des produits non mirés soient mélangés à des produits mirés ou encore que les produits soient mélangés entre eux. Il est conseillé d'éviter des flux avec des retours en arrière qui sont à risque. En ce sens, les locaux peuvent être divisés en différents espaces dédiés par produit (cf. Figure 22). Cela n'est pas toujours possible, tout dépend du nombre de produits et de l'espace disponible. Afin d'aider à la réalisation de ce travail et en complément des données de production prévisionnelles, il peut être intéressant d'utiliser des logiciels de simulation de flux et de processus (Witness® par exemple). Cela permet également d'estimer le nombre d'équivalents temps plein (ETP) nécessaires à l'activité et de commencer à visualiser

la planification de celle-ci. Les simulations permettent ainsi de prévoir les mouvements de produits et d'estimer, avec une plus grande précision, les quantités de produits en attente de mirage et le temps nécessaire à cette étape de production au regard des cadences prévues. Afin de rendre cette simulation la plus réaliste possible, la première action à réaliser est de lister toutes les étapes constituant le mirage (temps de mirage à proprement parler, manutention des produits, contrôle AQL, saisie du dossier de lot, temps de pause...). Une fois ce travail réalisé, le besoin se précise nettement et l'organisation des locaux avec les flux peut être affinée. Ces simulations permettent d'observer que la majorité du temps, après bien sûr l'activité de mirage, est occupée par les pauses visuelles et par le mirage des flacons AQL. Le but est de s'assurer que la conception des locaux permettra à l'atelier d'être capacitaire et de gérer au mieux les flux de produits.

Lorsque l'activité de mirage se fait hors ligne, comme c'est le plus souvent le cas, il peut être intéressant de prévoir une zone de stockage intermédiaire dans les ateliers afin de limiter le temps perdu entre une zone de stockage déportée et les ateliers pour gérer un éventuel backlog. Les flux personnels doivent être optimisés afin d'éviter une perte de temps liée à des déplacements répétés d'une zone à une autre. Cette optimisation est importante puisqu'il ne s'agit pas seulement de productivité mais aussi de qualité. L'interruption de tâche est source d'erreur alors que l'activité de mirage est critique pour assurer la qualité des produits.

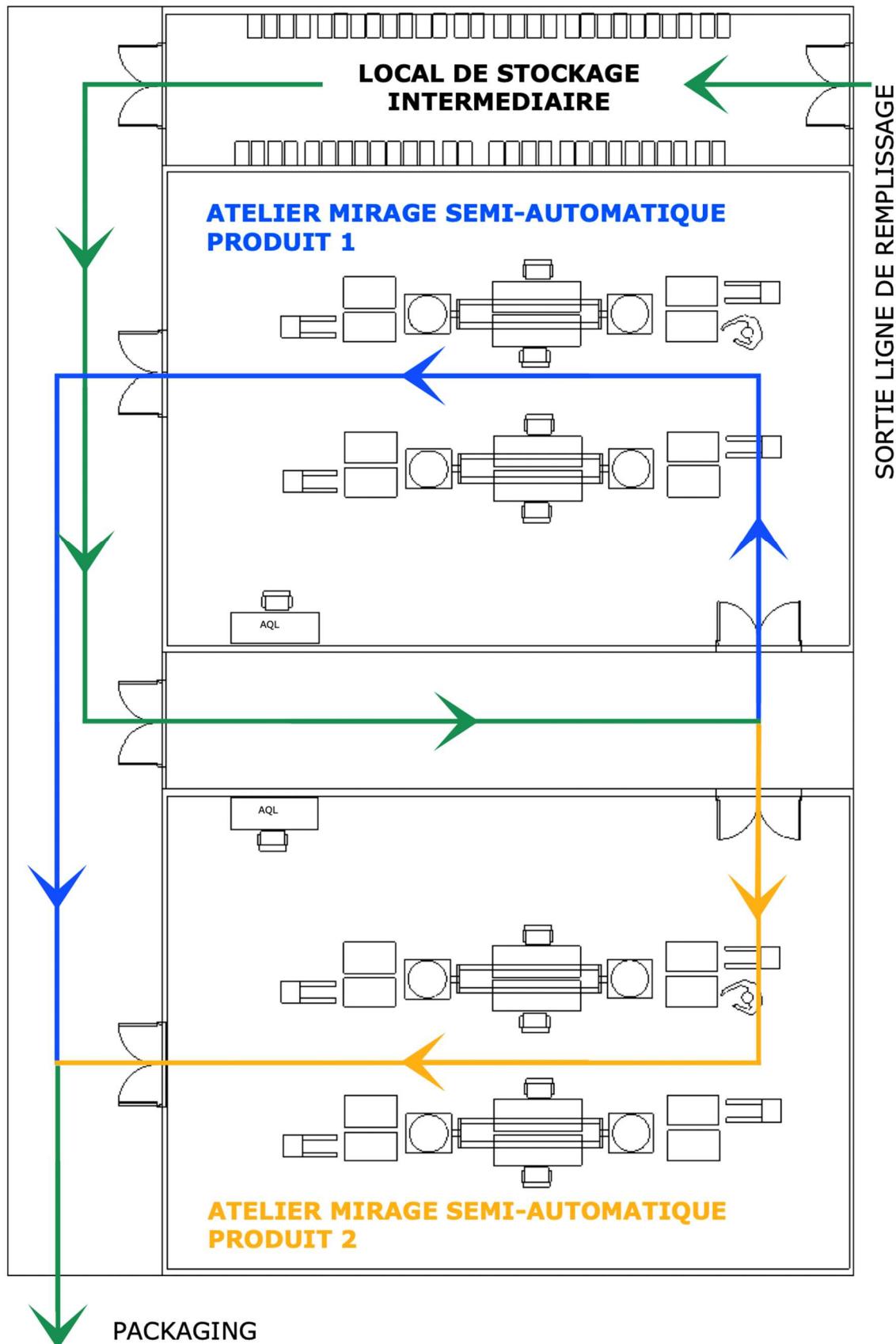


Figure 22 : Exemple d'organisation des flux produit au sein d'un atelier d'inspection visuelle semi-automatique

1.2. Spécificités techniques des locaux et équipements

Dans la continuité de la réflexion sur les flux, la question des locaux, du mobilier et de l'organisation des espaces de travail a été abordée. Il est fortement recommandé de prévoir un contrôle d'accès aux ateliers de mirage afin de sécuriser au maximum le process et d'éviter l'accès de personnes non habilitées à la zone de mirage. Pour garantir une qualité de mirage optimale, il est idéal d'équiper les locaux d'un système permettant de régler la luminosité. Deux niveaux d'intensité lumineuse offrent des conditions de travail idéales :

- Un niveau d'intensité lumineuse d'environ cinquante lux (lumière tamisée) utilisé lorsque l'atelier est en cours d'activité mirage afin de ne pas créer de reflets pouvant perturber les opérateurs.
- Un niveau d'intensité lumineuse de cinq cents lux standard utilisé lorsque l'atelier n'est pas en activité de mirage (manutention, documentation, vide de ligne...).

Toujours dans la même optique, il est important de prévoir des oculi de porte occultables afin d'empêcher la lumière extérieure de venir perturber le mirage par les opérateurs.

Le sol doit être nettoyable, adapté au passage répété et anti-dérapant pour éviter tout risque de chute lors de la manutention des produits. Les équipements de manutention choisis doivent permettre le déplacement des produits en toute sécurité. Les médicaments issus des biotechnologies sont sensibles et doivent être agités le moins possible surtout avant mirage car cela peut créer des bulles d'air qui risqueraient de masquer d'éventuelles particules. Ainsi, le choix de moyens de manutention adaptés est important. De plus, pour des raisons de sécurité, l'obtention du CACES pour « *Chariots de manutention automoteurs gerbeurs à conducteur accompagnant* »(18) peut être requise pour l'utilisation de certains de ces équipements. Les risques liés à l'utilisation de ces engins de manutention sont multiples, à la fois pour l'opérateur et les produits. Cette certification permet de garantir un niveau de formation des techniciens, et ainsi de limiter ces risques.

Il est également important de maîtriser le niveau sonore de l'environnement. D'un point de vue sécurité pour l'audition la limite d'exposition pendant huit heures est de 80 dB(19). Cependant, pour la concentration, il est primordial que l'opérateur ne soit pas exposé à des niveaux sonores supérieurs à 50 dB (20). Lors de l'achat d'équipements de mirage semi-automatique, il est donc important d'intégrer cette contrainte de réduction du bruit. Si cela

reste insuffisant, il est nécessaire prévoir des protections auditives adaptées pour le personnel de production.

Concernant l'acuité visuelle, il est important de respecter les temps de pause visuelle mais aussi de veiller à limiter l'exposition des opérateurs aux UV bleus néfastes pour nos photorécepteurs (21). Etant donné qu'aujourd'hui, tous les équipements (y compris manuels) utilisent des LED, il est difficile de limiter l'exposition à proprement parler. Ainsi le port de lunettes avec filtres UVB peut être une bonne solution pour limiter les dommages rétiniens de cette exposition prolongée.

1.3. Ergonomie au poste de travail

Le personnel de production habilité au mirage et effectuant du mirage en routine est particulièrement exposé au risque d'apparition de troubles musculosquelettiques (TMS). Il convient ainsi d'adapter au maximum les conditions de travail afin de réduire les risques de dommages corporels. Ceci est particulièrement vrai pour le mirage manuel.

Afin d'optimiser les conditions de travail au sein des ateliers mirage et de garantir la qualité de l'activité, un travail en collaboration avec le service Qualité et le service HSE est indispensable.

Concernant les équipements, les tables de mirage manuel en fonction du modèle choisi, peuvent intégrer des critères d'ergonomie. Elles peuvent présenter un plan de travail légèrement échancré, ce qui permet une meilleure installation de l'opérateur au poste de mirage. En outre, un tapis repose bras peut être ajouté afin de permettre à l'opérateur de moins fatiguer et ainsi, de limiter le risque de tendinite aux bras. Par ailleurs, certains modèles possèdent un piétement électrique permettant de régler la hauteur très facilement. Cette fonctionnalité permet de varier l'installation au poste de travail puisqu'en réglant la hauteur, on peut procéder au mirage en position assise ou debout.

Il convient alors de prévoir des sessions test avec le service HSE et les opérateurs afin d'optimiser l'installation au poste de travail et de permettre, dès le début, d'adopter les bons gestes et postures (cf. Figure 24 et 25). Varier les positions permet de limiter les risques liés aux mauvaises postures et à la manutention répétée des flacons. Dans cette même optique, il est possible d'utiliser des sièges ergonomiques permettant eux aussi de varier les positions de

travail. Pour exemple un modèle de siège ergonomique de type selle peut être utilisé (cf. Figure 23). Ce modèle présente l'avantage de permettre plusieurs positions de travail. L'opérateur peut opter pour une posture assise classique avec le dos en appui contre le dossier. Il peut aussi choisir la posture assis-debout grâce à l'assise en forme de selle réglable en hauteur, profondeur et inclinaison ou encore en posture inversée.



Figure 23 : Siège ergonomique avec assise de type selle

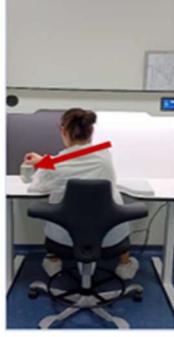
Etapes de travail	Observations	Contraintes posturales	Correction posturale
<ul style="list-style-type: none"> -Prendre un flacon en main à droite de la table de mirage -Examiner le flacon sous la lumière à hauteur des yeux côté panneau blanc puis noir -Déposer le flacon à gauche 	<ul style="list-style-type: none"> -Prise du flacon de la main droite, le place devant le panneau blanc puis noir, tourne et regarde le fond du flacon. La main droite dépose le flacon à gauche. 	<p>OUI</p> <p>Maintien du bras droit en extension à hauteur des yeux. Le maintien est 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 du poignet, hyperextension du bras droit à la dépose. Risque TMS épaule, coude et poignet.</p> 	<p>Adaptation de la position de la chaise et de la hauteur de la table, appui du coude sur le tapis.</p> 

Figure 24 : Extrait étude de poste mirage manuel assis

Prise du flacon de la main droite côté droit de la table de mirage	Inspection visuelle	Dépose du flacon par la main gauche côté gauche de la table de mirage	Synthèse
			<p>La zone de mirage est respectée.</p> <p>Le coude reste bien posé sur le tapis le temps de l'inspection visuelle.</p> <p>Le dos est bien dans l'axe.</p> <p>Les épaules sont droites.</p> <p>La posture est correcte.</p> <p>Conserver les hauteurs de table adaptées pour chaque opérateur</p>

Figure 25 : Extrait étude de poste mirage manuel debout

2. Qualification des équipements semi-automatiques

La phase de qualification d'un nouvel équipement est primordiale. L'annexe 15 des BPF est dédiée à la Qualification et à la Validation des équipements, des utilités* et des procédés utilisés pour la fabrication de médicaments. Elle stipule que le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation. Les ICH Q8 (22), Q9 (23), Q10 (24) et Q11 (25) s'appliquent à la démarche de qualification. L'ICH Q8 (22) s'applique particulièrement en début de projet sur le travail de conception de l'équipement. La démarche qualité décrite dans l'ICH Q10 (24) s'applique tout au long du projet tout comme la gestion du risque qualité de l'ICH Q9 (23). Toutes les évaluations réalisées dans le cadre d'une qualification et d'une validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques en lien avec les installations, les équipements, les utilités et les procédés. Les grandes étapes de ce processus sont présentées dans le schéma ci-dessous (cf. Figure 26).



Figure 26 : Etapes nécessaires à la qualification d'un équipement et à la validation d'un procédé

* Le terme « utilité » au sens industriel désigne une substance liquide ou gazeuse, qui est nécessaire au bon fonctionnement d'un bâtiment industriel, ou nécessaire à ses process de production.

2.1. Définir le besoin utilisateur

Au démarrage de tout projet, il y a un cahier des charges aussi appelé URS pour User Requirement Specification. Sa rédaction nécessite un travail collaboratif afin d'être le plus exhaustif possible. Cette collaboration s'établit généralement entre la production, la qualité, le service qualification, les services techniques, le laboratoire de contrôle qualité, le service Hygiène Sécurité et Environnement ainsi que la direction technique. Étant donné que les

équipements utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont très spécifiques et très « produit dépendant », la majorité des équipements sont faits « à façon ». Cela impose souvent une plus grande finesse de détails dans la rédaction du cahier des charges.

Ce document va servir de base au fournisseur. Il va lui permettre de connaître les exigences et spécificités attendues par le client. On retrouve beaucoup de détails techniques tels que : les cadences attendues, le design de l'équipement, les contraintes de niveau sonore, l'intensité lumineuse souhaitée, les pièces de format, les alarmes, la gestion des rejets, la nettoyabilité... Toute la phase de qualification visera ensuite à démontrer que l'équipement fourni répond au cahier des charges. Ce document servira ainsi de base pour la rédaction et l'exécution des qualifications et de la validation. Il définit ce que doit permettre de faire le système d'un point de vue utilisateur et réglementaire. Il doit être précis et clair afin de garantir la traçabilité et de faciliter la vérification lors des tests. Des cadences minimales et maximales sont définies pour l'ensemble produit/forme galénique/format de flacon/nombre de flacons par lot.

Tous les besoins identifiés sont listés, numérotés et décrits précisément. Par exemple, le service HSE indique la nécessité que toutes les parties de l'équipement en mouvement et/ou présentant un risque opérateur, soient équipées de carters, eux-mêmes munis de détecteurs d'ouverture provoquant la mise en sécurité machine. La production émet des besoins relatifs aux contraintes d'utilisation, avec par exemple, un changement des pièces de format aisément et rapidement, la présence de minuteurs intégrés pour suivre le temps de mirage sans pause par opérateur. Il est important de faire également figurer les défauts recherchés lors de l'utilisation de l'équipement ainsi que les plans des articles de conditionnement (flacons, bouchons et capsules). Ce sont des éléments techniques primordiaux pour le fournisseur.

2.2. La qualification de conception (QC)

Une fois le cahier des charges établi, le fournisseur fait une proposition. Celle-ci est étudiée et approuvée avec ou sans modification lors de la phase de qualification de conception.

Cette dernière permet de s'assurer que le design final de l'équipement proposé par le fournisseur répond à l'URS et à la réglementation. À cette étape, l'adéquation de la conception de l'équipement aux BPF (26) doit être démontrée. Ceci doit être convenablement tracé et documenté à l'aide de spécifications fonctionnelles et techniques développées par le fabricant.

Les équipements étant fabriqués « à façon », il n'est pas envisageable de demander des modifications de design une fois la qualification de conception réalisée. Seules des modifications/adaptations mineures pourront être demandées au fournisseur en cours de fabrication.

2.3. Analyse de risques

À ce stade du projet, la conception étant désormais précise, il convient d'identifier tous les risques en lien avec la conception et l'utilisation future de l'équipement. Pour cela, une analyse de risques doit être conduite. Ceci s'inscrit dans le cadre de l'ICH Q9 (23) relative à la gestion du risque qualité. On utilise majoritairement la méthodologie AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances et de leur Criticité). Ces analyses de risques sont réalisées en équipe pluridisciplinaire et avec le fournisseur afin d'identifier tous les risques et de mettre en place des actions préventives pour les plus importants. La pluralité permet de balayer au maximum tous les risques et de les coter au plus juste. La première étape consiste à lister tous les risques. Pour cela, on peut organiser la matrice en séparant les différents éléments de l'équipement. La méthodologie des 5M peut également être utilisée(27). Cette méthode permet de structurer une analyse des causes d'un événement. Elle comprend cinq classes de modes de défaillance selon leur origine :

- Main d'œuvre (facteur humain)
- Matière (matières premières, matériaux)
- Milieu (environnement de travail)
- Matériel (équipement)
- Méthode (la méthode de travail)

La matrice AMDEC prévoit la cotation des risques selon leur sévérité, leur occurrence et leur détection. Dans l'exemple présenté, un score allant de 1 à 3 est attribué pour ces paramètres. La criticité de chaque risque est ensuite calculée en multipliant les scores des trois paramètres. Le critère de sévérité est coté en fonction de l'impact sur la qualité du produit. Un risque ayant un impact important sur la qualité des produits sera coté au maximum, c'est-à-dire avec un score égal à 3. L'occurrence est évaluée au regard du nombre d'observations : jamais

observé/observé au moins une fois/régulièrement observé. La détectabilité maximale correspond à la détection certaine du problème et est donc cotée au minimum avec un score de 1. Le score de 2 est attribué à une détection possible tandis qu'une détectabilité quasi nulle est cotée à 3.

Le score obtenu pour chaque risque peut varier entre 1 et 27. La criticité est considérée comme « faible » pour un score inférieur à 6. Elle est qualifiée de « modérée » en cas de score compris entre 6 et 18. Enfin, le risque est « critique » si le score est supérieur à 18. Un risque modéré ou critique est considéré comme non acceptable et requiert des actions afin de réduire ce score et ainsi de maîtriser le risque. Un exemple de cotation des risques mécaniques liés à la table d'accumulation d'une mireuse semi-automatique est présenté (cf. Figure 27).

No.	Risk scenario	Effect	S.	Root cause	O.	Measure (Actual control)	D.	C = S x O x D
1	Mechanical transport Turntable							
1.1	Objects on the turntable tip over	Damage or breakage of glass	1	Turntable speed not adaptable	2	None	3	6
1.2	No smooth transfer of objects from the turntable to the infeed belt	Damage or breakage of glass	1	No controlled speed / machine defect on the format parts	2	None	3	6
1.3	Turntable malfunction: motor defective	Transport stops	1	Machine defect	1	Machine stops with alarm on the downstream V90+ (detected with the alarm infeed minimum)	2	2

Figure 27 : Extrait AMDEC mireuse semi-automatique

Les principaux risques concernent généralement les cellules de comptage au niveau de la sortie pour les flacons rejetés, le pointage des flacons par l'opérateur, l'usure de certaines pièces, ainsi que certains réglages critiques tels que l'intensité lumineuse. En collaboration avec le fournisseur, pour tous les risques identifiés comme modérés ou critiques, des actions doivent être instaurées afin de les mettre sous contrôle. Il s'agit majoritairement de déterminer des fréquences de changement de pièces (maintenances préventives), d'intégrer certaines informations et mises en garde dans les procédures en lien avec la machine ou encore de demander au fournisseur certaines modifications techniques mineures.

2.4. FAT/SAT et QI/QO

Une fois les équipements fabriqués par le fournisseur, on procède à des tests avant livraison. Ceux-ci se déroulent chez le fournisseur, on parle ainsi de Factory Acceptance Tests (FAT). Une fois les FAT jugés conformes, les équipements peuvent être livrés sur site. Les équipements réceptionnés, on démarre les tests sur site, on parle de Site Acceptance Tests (SAT).

De plus en plus, les stratégies de qualification adoptées par les industriels reposent sur un suivi étroit du fournisseur et la valorisation des tests réalisés avec celui-ci lors des FAT et des SAT. Cette approche permet de capitaliser ces tests pour les QI et QO afin d'éviter de dérouler plusieurs fois le même test et ainsi de gagner du temps dans la phase projet. La démarche permet également aux futurs utilisateurs de développer rapidement une connaissance approfondie de l'équipement.

La valorisation de ces tests pour les phases de qualification initiale (QI) et opérationnelle (QO) impose une très grande rigueur et l'application des Bonnes Pratiques Documentaires (28) (BPD) lors de la rédaction des protocoles, des fiches de tests et de la saisie des résultats. Il faut pareillement démontrer que le transport et l'installation n'ont pas eu d'incidence sur les équipements. Selon les BPF (26), la QI doit permettre la « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant. » Elle est réalisée à la mise en place de l'équipement. Elle comporte la vérification de différents aspects tels que la documentation, l'installation mécanique et électrique, les contraintes liées à l'environnement et la sécurité. Elle doit également permettre la collecte et le regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre et des exigences de maintenance du fournisseur. L'étalonnage des instruments doit être certifié et les matériaux de construction vérifiés. Pour résumer, il s'agit de tests statiques permettant de s'assurer que l'équipement et la documentation fournie correspondent à l'attendu.

Selon les BPF, la qualification opérationnelle est la « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation. »

La QO est ainsi composée de tests dynamiques permettant de vérifier que l'équipement fonctionne comme prévu. Les limites inférieures/supérieures d'utilisation sont testées, les cadences, les pièces de format, les alarmes...sont vérifiées. À la fin des tests de QO, les procédures et les modes opératoires de fonctionnement et de nettoyage doivent être finalisés tout comme la formation des opérateurs à la conduite de l'équipement et le plan de maintenance préventive.

En fonction des tests déjà réalisés et valorisés, suite aux FAT et aux SAT, le nombre de tests déroulés en QI et en QO peut varier.

La phase de qualification de performance (QP) est généralement pour le mirage semi-automatique combinée à la validation de process puisque la performance de l'équipement dépend également des opérateurs.

3. Validation du procédé de mirage

La validation d'un procédé de mirage semi-automatique n'est pas une tâche aisée, car c'est un équipement qui requiert l'action d'une personne habilitée au mirage. Il faut ainsi disposer de ressources habilitées pour dérouler les tests. Cela repose sur l'utilisation de défautthèques qui, selon la réglementation, doivent être constituées à partir des défauts collectés sur les lignes de production.

3.1. Knapp test

3.1.1. Principe

Le Knapp test est issu de la méthodologie de Knapp et Kushner(29). Cette étude a été présentée en 1999 lors d'une conférence de la Parenteral Drug Association (PDA) à Tokyo. Sa publication a fait suite à une série d'incidents liés à la présence de particules visibles dans des médicaments injectables. Le modèle probabiliste introduit par Knapp était alors inconnu dans l'industrie pharmaceutique. Il était cependant utilisé avec succès dans les calculs pour les assurances vie.

Ce modèle répond à la définition de l'USP (7) indiquant que le mirage doit garantir qu'un produit injectable est « essentiellement exempt » de particules visibles. Les données relatives à la contamination par des particules visibles ne peuvent être analysées avec succès que si leur nature probabiliste est comprise. Dans la philosophie des BPF, l'introduction d'un nouvel équipement doit être précédée d'une qualification de l'équipement et d'une validation de process. Ceci afin de garantir que le nouveau dispositif fonctionne au moins aussi bien que le dispositif de référence, en l'occurrence, le mirage manuel. La validation des systèmes semi-automatiques et automatiques pour la détection de la contamination particulaire repose sur l'évaluation statistiquement reproductible de la sécurité obtenue grâce à l'équipement par rapport à la performance de l'inspection humaine.

En bref, ce test a pour but de démontrer que le mirage semi-automatique est au moins aussi efficace que le mirage manuel pour détecter les défauts tout en intégrant le fait que la détection des défauts est probabiliste.

Avant toute chose, la première étape consiste à lister tous les défauts observés et à partir de celle-ci dérouler une analyse de risques. On ressort de cette analyse de risques une liste de défauts et de tailles associées que l'on va tester lors de l'étude de sensibilité (30). Celle-ci va permettre de sélectionner des flacons défectueux que l'on va pouvoir utiliser afin de constituer une défauthèque de qualification ou kit pour Knapp test.

3.1.2. Étude de sensibilité et constitution d'un kit de Knapp test

Pour mener l'étude de sensibilité il faut tout d'abord réunir certaines conditions :

- disposer d'un kit de sensibilité constitué de flacons présentant tous les défauts mis en exergue lors de l'analyse de risques (récupérer directement les défauts issus de la production ou les faire créer en laboratoire) ;
- disposer d'opérateurs habilités au mirage manuel (au minimum 3).

Le kit de sensibilité regroupe des flacons conformes et non conformes en proportion 90/10 %. Tous les défauts mis en exergue lors de l'analyse de risques doivent être présents dans le kit. Plusieurs exemplaires de chaque défaut, avec des tailles différentes, doivent être intégrés. Les flacons doivent être identifiés de manière invisible afin de ne pas biaiser les résultats.

L'étude de sensibilité va permettre de définir pour chaque flacon défectueux sa probabilité de détection. Ne seront retenus pour la constitution du kit de Knapp test que les flacons ayant une probabilité de détection supérieure ou égale à 70 %. L'étude consiste à faire mirer les flacons par au moins trois opérateurs habilités. Chaque opérateur doit mirer chaque flacon dix fois. Cette étude se fait au minimum sur dix jours d'activité puisqu'on évite de mirer plusieurs fois les mêmes flacons le même jour. Les résultats permettront de connaître pour chaque type de défaut le seuil de taille à partir duquel ce type de défaut est détecté en mirage manuel. Le taux de faux rejets ne doit pas dépasser le seuil des 5 % sinon le résultat ne sera pas retenu. À partir des données brutes de résultat on réalise trois calculs.

Pour chaque flacon défectueux, on calcule sa probabilité de détection :

$$POD = \frac{\text{Nombre de fois où le flacon défectueux a été rejeté}}{\text{Nombre total de fois où le flacon a été inspecté}}$$

Par type de défaut présent dans le kit de sensibilité, on calcule l'efficacité de la zone de rejet Reject Zone Efficiency (RZE). Cela correspond à la POD moyenne de ce type de défaut. Pour ce calcul, on ne conserve que les POD supérieures ou égales à 70 %. On saura ainsi quel type de défaut est plus ou moins difficile à détecter.

$$RZE = \frac{\text{Somme des POD de tous les flacons présentant le même type de défaut}}{\text{Nombre total d'unités rejetées pour ce type de défaut}}$$

Enfin, il convient de calculer le taux de faux rejets ou False Reject Rate FRR des unités conformes rejetées à tort.

$$FRR = \frac{\text{Nombre d'unités conformes rejetées}}{\text{Nombre total d'unités conformes inspectées}}$$

Le kit de Knapp test peut alors être constitué. Les proportions ne sont pas les mêmes que pour le kit de sensibilité. On recommande 30 % d'unités non conformes et 70 % d'unités conformes. Les flacons défectueux inclus dans ce kit doivent permettre de représenter tous les types de défauts et toutes les tailles de défauts identifiés comme détectables grâce à l'étude de sensibilité.

3.1.3. Déroulement du Knapp test et résultats

Le kit du Knapp test constitué, on peut désormais dérouler le test. Des opérateurs habilités vont alors réaliser le mirage semi-automatique de ces unités le même nombre de fois que lors du test de sensibilité. Les résultats obtenus sont à interpréter à l'aide des mêmes calculs de POD, RZE et FRR. On compare ainsi les résultats entre l'étude de sensibilité et le Knapp test. Les résultats du Knapp test doivent permettre d'atteindre des résultats au moins égaux à ceux obtenus en manuel lors de l'étude de sensibilité pour valider le process de mirage semi-automatique. L'indicateur principal d'efficacité du procédé est le RZE. Le FRR doit être comme lors de l'étude de sensibilité inférieur ou égal à 5 %. Au cas où les résultats indiqueraient une RZE pour le mirage manuel supérieure à celle obtenue avec l'équipement de mirage semi-automatique, le processus de mirage est invalidé et une investigation doit être menée afin d'identifier les causes et de potentiellement modifier certains paramètres de l'équipement. Ces étapes permettant la validation du procédé de mirage semi-automatique sont représentées en Figure 28 ci-dessous.

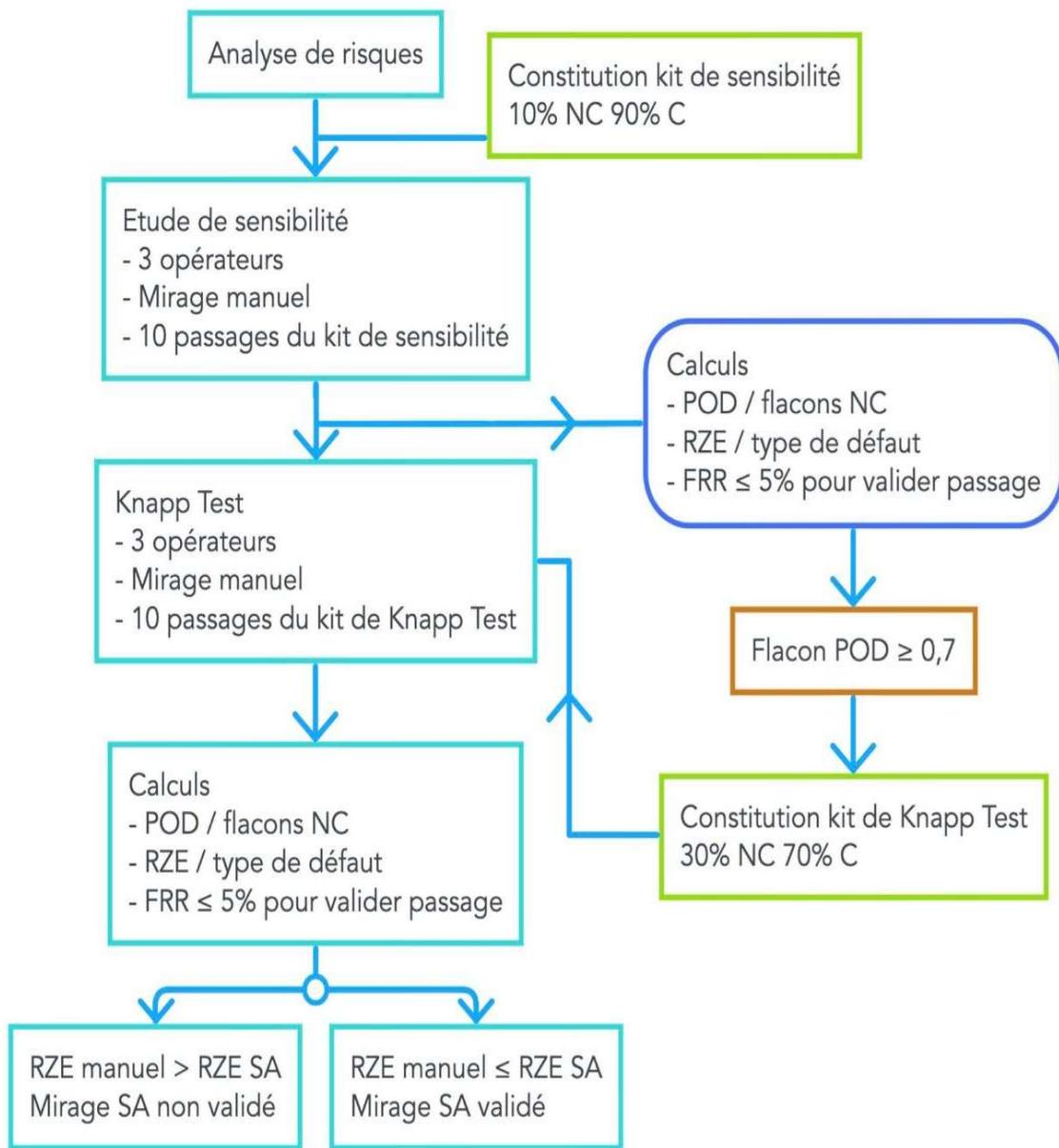


Figure 28 : Validation procédé mirage semi-automatique

Conclusion

L'activité de mirage est une activité complexe nécessitant d'être parfaitement maîtrisée pour garantir la qualité des médicaments injectables et la sécurité des patients.

L'implémentation d'un atelier d'inspection visuelle, pour médicaments injectables issus des biotechnologies, nécessite tout d'abord une bonne connaissance et compréhension des textes réglementaires. Ce travail d'étude réglementaire doit être mené en équipe pluridisciplinaire. Il est également très important de bien connaître ses produits et les technologies utilisées. Enfin, les contraintes organisationnelles, matérielles et ergonomiques sont à intégrer dès le début du projet afin de concevoir un atelier réunissant toutes les caractéristiques permettant de conduire les activités de manière optimale. Au-delà de l'inspection visuelle en elle-même, cette étape comme toutes les autres étapes de production, s'inscrit dans un processus global qu'il convient de connaître et maîtriser en permanence.

La prévention de l'apparition des défauts est primordiale. Celle-ci nécessite de prendre en compte chacune des étapes de production (matières premières, articles de conditionnement, équipements de production, conditions de production...) susceptibles de générer des particules et de mettre en place les moyens de les prévenir. Cette stratégie est à inclure dans le processus d'amélioration continue que se doit d'appliquer toute industrie pharmaceutique maîtrisant son niveau de qualité.

Au-delà du fait de répondre aux exigences réglementaires, cette démarche permet de diminuer la production d'unités non conformes, ce qui est d'autant plus important dans le cadre de la mise à disposition des patients de biomédicaments dont les matières premières issues du vivant sont rares.

Bibliographie

1. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, Guide des bonnes pratiques de fabrication. LD.1. Fabrication des médicaments stériles. 2015.
2. Narhi LO, Corvari V, Ripple DC, Afonina N, Cecchini I, Defelippis MR, et al. Subvisible (2-100 µm) Particle Analysis During Biotherapeutic Drug Product Development: Part 1, Considerations and Strategy. *J Pharm Sci.* 2015;104(6):1899-908.
3. Inspection visuelle : principaux constats des inspections de l'ANSM [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2020 [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/inspection-visuelle-constats-anasm/>
4. Particulate contamination : visible particles. 2.9.20. *Ph. Eur.* 10.0. 2019.
5. Semi-automatic inspection machine [Internet]. Körber Pharma. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.koerber-pharma.com/en/solutions/inspection/semi-automatic-inspection-v90>
6. Maruchitch R. Mirage : Les industriels maîtrisent toutes les solutions techniques existantes. Usine Nouvelle [Internet]. 2016 [cité 8 août 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/mirage-les-industriels-maitrisent-toutes-les-solutions-techniques-existantes.N1479642>
7. United States Pharmacopeia <1790> Visual inspection of injections. United States Pharmacopeial Convention.2017.
8. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication. OMS. 1997.
9. USP Timeline [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.usp.org/200-anniversary/usp-timeline>
10. Aktehom. Des précisions tant attendues sur le contrôle particulaire. Usine Nouv [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/aktehom-des-precisions-tant-attendues-sur-le-controle-particulaire.N1463602>
11. Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs (NQA). ISO 2859. International Organization for Standardization.1999.
12. Quels sont les enjeux d'une défauthèque de mirage ? - La Vague - A3P [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2019 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/enjeux-defautheque-mirage/>

13. Brown H, Mahler HC, Mellman J, Nieto A, Wagner D, Schaar M, et al. Container Closure Integrity Testing-Practical Aspects and Approaches in the Pharmaceutical Industry. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2017;71(2):147-62.
14. Container Closure Integrity Testing of Sterile Injectable Products [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2020 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/container-closure-integrity-testing/>
15. International Organization for Standardization. Traitement aseptique des produits de santé - Partie 3 : Lyophilisation ISO 13408-3. 2006.
16. Ehlers S, Schroeder R, Friess W. Trouble With the Neighbor During Freeze-Drying: Rivalry About Energy. *J Pharm Sci.* 2021;110(3):1219-26.
17. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, Guide des Bonnes Pratique de Fabrication des médicaments à usage humain - Chapitre 3 Locaux et matériel. 2015.
18. Certificat d'aptitude à la conduite en sécurité des Chariots de manutention automoteurs à conducteur porté [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/437600/document/r489-v3.pdf>
19. Bruit en milieu de travail - Ministère du Travail, du Plein emploi et de l'Insertion [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://travail-emploi.gouv.fr/sante-au-travail/prevention-des-risques-pour-la-sante-au-travail/autres-dangers-et-risques/article/bruit-en-milieu-de-travail>
20. Banbury SP, Berry DC. Office noise and employee concentration: identifying causes of disruption and potential improvements. *Ergonomics.* 2005;48(1):25-37.
21. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis.* 2016;22:61-72.
22. International Conference on Harmonization. ICH Q8 Pharmaceutical Development. 2006.
23. International Conference on Harmonization. ICH Q9 Quality Risk Management. 2006.
24. International Conference on Harmonization. ICH Q10 Pharmaceutical quality system. 2008.
25. International Conference on Harmonization. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances. 2012.
26. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé, Guide des bonnes pratiques de fabrication. Annexe 15. Qualification et Validation. 2015.
27. Simon M. Maîtrise des non-conformités erreurs humaines dans un environnement de fabrication de formes ophtalmiques. 2018.

28. AFMPS | Vos médicaments et produits de santé documentation [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/partie_i-chapitre_4frdef.pdf
29. Knapp JZ. The scientific basis for visible particle inspection. PDA J Pharm Sci Technol. 1999;53(6):291-302.
30. Devaux L. Qualification et validation de procédé mirage manuel et automatique : application au sein d'un service mirage d'ampoules injectables. 2020.

Table des illustrations

Figure 1 : Différentes parties d'un flacon de produit injectable liquide	3
Figure 2 : Répartition des écarts d'inspection par sous-catégorie et criticité des écarts par sous-catégorie (3)	4
Figure 3 : Table de mirage manuel	5
Figure 4 : Exemple de mireuse semi-automatique	7
Figure 5 : Cabine d'inspection visuelle avec rouleaux et miroirs	8
Figure 6 : Cabine d'inspection visuelle semi-automatique avec détection infra rouge et lentille	8
Figure 7 : Mireuse automatique	9
Figure 8 : Équipement de mirage manuel selon Pharmacopée européenne en vigueur (A panneau noir mat, B panneau blanc mat, C panneau horizontal blanc mat, D système d'éclairage)	11
Figure 9 : Intervalles AQL recommandés par l'USP par catégories de défauts	15
Figure 10 : Exemples de défauts "verre" critiques	20
Figure 11 : Exemple de défaut bouchon taché	21
Figure 12 : Exemple de bouchon pour produit lyophilisé	21
Figure 13 : Exemple de bouchon pour produit liquide	21
Figure 14 : Défaut critique au niveau du sertissage de la capsule	22
Figure 15 : Défaut mineur au niveau du sertissage "jupe frisée"	22
Figure 16 : Diagramme de phases de l'eau et lyophilisation	24
Figure 17 : Lyophilisat conforme	25
Figure 18 : Présence de lyophilisat au niveau du bouchon	25
Figure 19 : Lyophilisat non conforme	25
Figure 20 : Exemple de particule cellulosique	27
Figure 21 : Exemple de particules protéiques	27
Figure 22 : Exemple d'organisation des flux produit au sein d'un atelier d'inspection visuelle semi-automatique	30
Figure 23 : Siège ergonomique avec assise de type selle	33
Figure 24 : Extrait étude de poste mirage manuel assis	33
Figure 25 : Extrait étude de poste mirage manuel debout	34

Figure 26 : Etapes nécessaires à la qualification d'un équipement et à la validation d'un procédé	35
Figure 27 : Extrait AMDEC mireuse semi-automatique	38
Figure 28 : Validation procédé mirage semi-automatique	44