

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 116

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Tiffany BOSSY

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 DECEMBRE 2023

**Projet « ALL IN NEST » : Impacts sur l'inspection manuelle au sein de
l'entreprise LEO Pharma**

JURY

Président : Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Responsable filière Industrie, Faculté de
Pharmacie de Tours

Membres :

Jackie VERGOTE, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Tours

Sabrina DI VICO, Pharmacien et Ingénieure, Entreprise LEO Pharma à Vernouillet

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

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

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

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

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
TULOUPI	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

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

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

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

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 20/12/2023

L'étudiant

Tiffany BOSSY

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

À ma présidente de thèse,

**Madame Laurence DOUZIECH-EYROLLE,
Maître de conférences à la faculté de pharmacie Philippe Maupas de Tours, en Affaires
Réglementaires et Management de la Qualité,**

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Je suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez apporté à mon travail. Mais également pour l'encadrement durant ces six années d'études au sein de la faculté de pharmacie de Tours.

À mes co-directrices de thèse,

**Madame Jackie VERGOTE,
Maître de conférences à la faculté de pharmacie Philippe Maupas de Tours, en Affaires
Réglementaires et Management de la Qualité,**

Un grand merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse. Merci pour votre implication dans la réalisation et l'aboutissement de ce travail ainsi que votre réactivité malgré le court délai que je vous imposais. Également, pour vos différents enseignements reçus tout au long de ces années. J'ai énormément appris.

**Madame Sabrina DI VICO,
Ingénieure Process Inspection à LEO Pharma, Vernouillet,**

Je tiens tout particulièrement à te remercier pour ton accompagnement, tes conseils et ta disponibilité tout au long de l'écriture de cette thèse. Mais aussi pour ton soutien, tout ce que tu m'as appris et apporté (professionnellement et personnellement) durant l'année passée. Merci d'être toi tout simplement.

À mes enseignants,

**De la faculté de pharmacie Philippe Maupas de Tours et également du Laboratoire de
Technologie Pharmaceutique Industrielle de Bordeaux,**

Je souhaite également remercier tous les enseignants et professionnels rencontrés durant ces six années d'études, qui m'ont permis de découvrir et de choisir cette voie qu'est l'industrie pharmaceutique.

À mes collègues,

**De l'équipe MSAT, de l'Inspection, du Conditionnement, et de l'Assurance Qualité de
LEO Pharma, à Vernouillet,**

Je voudrais aussi mentionner mes collègues et les opérateurs rencontrés à LEO Pharma, sans qui je n'aurais pas autant appris et qui m'ont aidé à réaliser tous les projets liés à cette thèse. Avec une mention spéciale pour le groupe formé par les deux Emma(s), Félicie, Floriane

et Valentin, merci pour votre soutien et pour ces moments de détente durant les périodes difficiles.

À mes amis,

A ma meilleure amie, Jeanne, sur qui je pourrais toujours compter, merci pour ton soutien et support malgré la distance.

A Marie et Félicie, mon trinôme, pour leur soutien depuis toutes ces années et également pour tous les bons et durs moments vécus ensemble.

Et une mention particulière pour Félicie (aussi connue comme Fefe), pour l'amitié développée tout au long de ces années, pour ces soirées en colocations, pour ton soutien, ton écoute et ta bonne humeur au quotidien.

A ma team de deuxième année pharma, pour tous les moments passés ensembles durant ces six années d'étude. Merci pour m'avoir fait vivre ce dicton « La Pharma c'est que de l'amour ! ».

A ma famille pharma, et surtout mon parrain Lucas (ou encore Lulu), merci pour ces soirées passées ensembles et la « phamille » que nous avons créée.

A mon amie, Anaïs, un grand merci pour tes encouragements et tous les moments passés ensemble depuis la PACES.

Un grand merci, aussi, à ma promotion et amis du Master 2 « Développement Pharmaceutique, Management de la Production et Qualité Opérationnelle » pour cette exceptionnelle dernière année d'étude. Je n'aurais pu espérer meilleure dernière année que celle-ci. Avec une mention spéciale pour ma Team PELLETS pour tous les moments de galères vécus ensemble.

Et enfin, à ma famille,

Je souhaite en premier lieu remercier mes parents. Je ne vous remercierais jamais assez pour la vie que vous m'avez donné. Merci de toujours m'avoir soutenu et encouragé dans mes études et mes choix. Merci de m'avoir donné toutes les clés pour devenir la femme que je suis aujourd'hui.

Je voudrais remercier ma petite sœur également, pour sa présence et son soutien au quotidien que ce soit dans les moments de joie mais aussi dans les moments les plus compliqués. Je suis fière de la femme que tu es devenue.

Mes tantes, mes cousins et cousines, merci de m'avoir encouragée et conseillée durant toutes les phases de ma vie. Merci de toujours avoir été là pour moi.

Et enfin, à mes grands-parents, merci pour tout ce que vous m'avez inculqué dans ma vie.

Je vous aime.

Tables des matières

Liste des enseignants.....	2
Serment de Galien.....	4
Remerciements.....	5
Tables des matières	7
Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	9
Liste des abréviations	10
Introduction.....	11
Partie 1 : Place de l’inspection visuelle dans la fabrication du médicament stérile.....	12
I. Médicament stérile.....	13
1) Définition	13
2) Les risques pour le patient	14
3) Limiter les risques de contamination	15
II. Qu’est-ce que l’inspection visuelle ?	17
1) Définition	17
2) Criticités de défauts.....	18
III. Présentation des différents types d’inspection	19
Partie 2 : Inspection manuelle : utilisations et requis réglementaires.....	24
I. Requis réglementaires	25
1) Équipement et méthode.....	25
2) Paramètres critiques et environnement	26
3) Habilitation et réhabilitation du personnel.....	28
II. Utilisations	35
1) « 100% Inspection ».....	35
2) Contrôle statistique	36
3) Catégorisation manuelle.....	37
4) Méthode Knapp.....	38
5) Qualification de l’inspection automatique	39
Partie 3 : Projet « ALL IN NEST » et ses impacts sur l’inspection manuelle	40
I. Contexte de l’entreprise et présentation du projet.....	41
II. Méthode de détermination des impacts.....	43

III.	« Plan »	45
1)	Description de la situation avant la mise en place du changement	46
2)	Présentation du changement.....	48
3)	Quels sont les risques liés à un changement de support ?	49
4)	Gestion de ces risques	49
5)	Élaboration d'un plan d'actions	51
6)	Détermination des outils de suivi.....	52
IV.	« Do ».....	53
1)	Mise à jour des documents d'inspection	53
2)	Réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique.....	54
3)	Présentation de la méthode aux opérateurs de l'inspection	54
4)	Mise à jour des documents du Remplissage et mise à jour des documents de formation.....	55
5)	Clôture du CC	55
V.	« Check »	56
1)	Analyse des actions réalisées	56
2)	Analyse des outils utilisés	58
VI.	« Act ».....	60
1)	Qu'est-ce qu'une déviation ?	60
2)	Application à l'écart observé	61
VII.	Discussion	67
Conclusion		68
Annexes		69
Bibliographie		73

Liste des figures

Figure 1 : Etape de fabrication d'un médicament stérile et la place de l'inspection.....	18
Figure 2 : Image d'une ligne d'inspection semi-automatique.....	19
Figure 3 : Image d'une ligne d'inspection automatique	21
Figure 4 : Exemple de la méthode d'analyse d'image par comptabilisation de pixels	22
Figure 5 : Illustration de la technique d'HVLD.....	23
Figure 6 : Exemple d'une table de mirage à LEO Pharma	25
Figure 7 : Tableau de Snellen	29
Figure 8 : Carte de Jaeger	30
Figure 9 : Planches illustrant le test d'Ishihara	31
Figure 10 : Processus d'habilitation	33
Figure 11 : Processus de réhabilitation	34
Figure 12 : Organigramme typique du procédé d'inspection.....	35
Figure 13 : Illustration de l'ensemble tub/nest.....	41
Figure 14 : Ensemble tub/nest.....	41
Figure 16 : Rondo.....	42
Figure 15 : Schéma d'une seringue complète	42
Figure 17 : Roue de Deming - PDCA.....	44
Figure 18 : Réhausseur nest.....	48
Figure 19 : Seringues dans le réhausseur nest.....	48
Figure 20 : Extraction rapport de prise de connaissance	54
Figure 21 : Méthode générale de gestion de déviation	61
Figure 22 : Diagramme d'Ishikawa (ou 6M).....	64

Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs typiques des AQL pour l'inspection	36
Tableau II : Correspondance probabilité de détection et zone.....	38
Tableau III : Planning des réunions de préparation du sujet.....	47
Tableau IV : Retroplanning des actions	51
Tableau V : Présentation des outils de suivi, de leurs objectifs et de leur application attendue.....	52
Tableau VI : Tableau synthèse des actions réalisées au cours des semaines.....	56
Tableau VII : Analyse des écarts entre le plan d'actions et les actions réalisées.....	57
Tableau VIII : Analyse des outils utilisés	59
Tableau IX : Investigation de la déviation.....	65

Liste des abréviations

Abréviations / acronymes	Significations / définitions
ALL IN NEST	Projet du site (signifiant « Tout en nest ») consistant à changer le support des seringues sur l'ensemble du site
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
AQL <i>Acceptance Quality Level</i>	Niveau de qualité acceptable
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA <i>Corrective Action, Preventive Action</i>	Action Corrective, Action Préventive
CC <i>Change Control</i>	Maîtrise du changement
CQ	Contrôle Qualité
FDA <i>Food & Drugs Administration</i>	Agence réglementaire américaine du médicament équivalent à l'ANSM
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HSE / EHS	Hygiène, Sécurité, Environnement
ICH <i>The International Council for Harmonization</i>	Conseil International d'Harmonisation pour les requis techniques des produits pharmaceutiques à usage humain
MSAT <i>Manufacturing Science and Technology</i>	Technologies et Sciences de la Fabrication/Production. MSAT est un service composé d'experts dans les procédés de fabrication, réalisant notamment des missions de validation de procédé, de qualification d'équipement et de veille au maintien des requis réglementaires
OPV <i>Ongoing Process Validation</i>	Validation du procédé en continu. Cette étape permet de s'assurer du maintien du statut validé d'un procédé ou qualifié d'un équipement
PA	Protège aiguille (composant de la seringue)
PDA <i>Parenteral Drug Association</i>	Association des médicaments parentéraux
pH	potentiel Hydrogène
PDCA « Plan – Do – Check – Act »	« Planifier – Faire – Vérifier – Réagir » Également connu sous l'appellation « Roue de Deming »
PoD <i>Probability of Detection</i>	Probabilité de détection d'un défaut
UFP <i>United For Patient</i>	Nom de la nouvelle ligne de remplissage du site signifiant « Uni pour le Patient »
RZE <i>Reject Zone Efficiency</i>	Efficacité de la zone de rejet
USP <i>United States Pharmacopeia</i>	Pharmacopée Américaine

Introduction

L'industrie pharmaceutique se doit de fabriquer des médicaments avec un haut degré de qualité, sécurité et efficacité, à la fois d'un point de vue éthique et réglementaire. Il est donc primordial pour les industries de maîtriser leurs procédés de fabrication, et particulièrement lorsqu'il s'agit de la production de médicaments stériles.

L'inspection visuelle constitue une étape essentielle et primordiale dans la fabrication des médicaments injectables puisqu'elle permet d'évaluer la qualité des médicaments produits avant leur conditionnement.

L'inspection visuelle permet de répondre au besoin de minimiser l'introduction de particules aux patients lors de l'injection mais également des défauts pouvant entraîner la perte de stérilité du médicament.

Bien que ces besoins semblent essentiels aujourd'hui, ce n'est que depuis le XX^{ème} siècle qu'ils ont commencé à être abordés. En effet, durant la seconde guerre mondiale, il a fallu définir et contrôler la qualité des produits injectables distribués aux soldats. Ainsi, depuis 1942, les exigences réglementaires n'ont cessé d'évoluer dans le but de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité. La dernière en date étant la mise en application de la nouvelle version de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en août 2023.

Cette évolution fait écho à la hausse du nombre de médicaments injectables produits et, par conséquent, de doses injectées par an. En effet, selon l'article « *Visible Particulates in Injections—A History and a Proposal to Revise USP* » du volume 35 du Pharmacopeial Forum (1), environ quinze milliards de doses sont injectées chaque année. Ce chiffre se reflète par une augmentation de 11,5 % du besoin de produire des produits aseptiques et notamment les médicaments stériles entre 2020 et 2021 selon le journal n°71 de La Vague.

Cette évolution peut donc influencer les entreprises pharmaceutiques dans leur stratégie de développement et de production afin de répondre à la demande du marché.

Pour l'entreprise LEO Pharma, de Vernouillet, la stratégie fut d'intégrer deux nouvelles lignes de production : une ligne de remplissage et une ligne d'inspection automatique. Ces deux équipements proposent un support de seringues différent de celui présent sur le site. Ce support a été favorisé et le projet « ALL IN NEST », consistant à implémenter ce nouveau support dans l'ensemble du site, est né.

L'objectif de cette thèse est de déterminer et d'évaluer les impacts de la mise en place de la stratégie choisie par l'entreprise LEO Pharma de Vernouillet au sein de l'inspection manuelle.

Pour cela, il sera question, dans une première partie, de comprendre la place de l'inspection visuelle dans la fabrication du médicament stérile. Les différents types d'inspection visuelle seront également présentés.

Puis, dans une seconde partie, de présenter les requis réglementaires et les utilisations de l'inspection manuelle.

Et enfin, en troisième partie, de traiter la mise en place du projet « ALL IN NEST » avec l'étude, l'évaluation et la gestion de ses impacts sur l'inspection manuelle.

**Partie 1 : Place de l'inspection
visuelle dans la fabrication du
médicament stérile**

Aujourd'hui, il existe plusieurs formes de médicaments, celles-ci sont classées selon leur voie d'administration. L'une des voies d'administration connue est la voie parentérale.

I. Médicament stérile

1) Définition

D'après la Pharmacopée Européenne 11.0 (2) : « *Les préparations injectables sont des préparations parentérales liquides stériles, généralement administrées en bolus. Ce sont des solutions, des dispersions colloïdales, des émulsions ou des suspensions contenant une ou plusieurs substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau, dans un liquide non aqueux approprié ou dans un mélange de ces deux liquides. [...] Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions injectables sont pratiquement exemptes de particules* ».

Les médicaments injectables ont des contraintes spécifiques et doivent donc respecter les caractéristiques présentées ci-dessous :

- La stérilité :

La fabrication d'un médicament injectable impose de le rendre stérile.

Selon la nouvelle version française de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (3), la stérilité se définit comme étant « *l'absence de tout organisme vivant* » dans une unité. En complément, selon la version anglaise¹ des BPF (4), le produit stérile « *fait référence à un ou plusieurs éléments stérilisés exposés à des conditions aseptiques et constituant finalement la substance active stérile ou le produit fini stérile. Ces éléments comprennent les contenants, les fermetures et les composants du produit pharmaceutique fini. Ou un produit rendu stérile par un processus de stérilisation terminale.* »

D'après le chapitre 5.1.1 – *Méthode de préparation des produits stériles* de la Pharmacopée Européenne (5) : « *La stérilité est l'absence de micro-organismes viables, définie par un niveau d'assurance de stérilité de valeur inférieure ou égale à 10^{-6}* ». C'est-à-dire que la probabilité de trouver une unité présentant un micro-organisme est inférieure à 10^{-6} soit un sur un million.

Ainsi d'après ces citations, un produit est considéré stérile lorsqu'il est libre de tout micro-organisme viable pouvant déclencher une réaction chez le patient et cela après que ces composants aient subi une étape de stérilisation ou que le produit ait subi une stérilisation terminale. Un micro-organisme peut être défini comme un organisme vivant microscopique, généralement invisible à l'œil nu et observable à l'aide d'un microscope. Parmi ces micro-organismes sont retrouvés les bactéries, champignons, archéobactéries, les protistes ainsi que les algues vertes ou encore le plancton.

- Apyrogénicité :

Le médicament doit être apyrogène, c'est-à-dire qu'il ne doit pas contenir d'endotoxines bactériennes responsables d'état fébrile chez le patient à l'administration.

¹ Deux versions des BPF seront utilisées dans cette thèse (version anglaise et française). La dernière version française de l'annexe 1 des BPF n'a pas encore été traduite (applicable en août 2023).

- Limpidité :

Le produit ne doit présenter aucune particule en suspension.

- Neutralité :

Le pH du médicament doit être le plus proche possible du pH sanguin, équivalent à 7,4.

- Isotonie :

Et enfin, il doit être isotonique en d'autres termes le médicament doit avoir une pression osmotique identique à celle du sang.

La pression osmotique se définit comme la pression déterminant le phénomène d'osmose. Ce phénomène correspond à la différence des pressions exercées de part et d'autre d'une membrane semi-perméable par deux liquides de concentration différente.

2) Les risques pour le patient

Selon la section 501 du Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) disponible dans le *Guide - Inspection des produits injectables pour les particules visibles* (6) rédigé par la Food Drug Association (FDA), « un médicament est considéré comme altéré si :

- *Il a été préparé, conditionné ou stocké dans des conditions insalubres propices à la contamination ou à le rendre dangereux pour la santé.*
- *Ou si les produits et méthodologies ou équipements ou contrôles utilisés dans les étapes fabrication, conditionnement et stockage ne sont pas conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour assurer que le médicament atteigne la qualité, pureté et caractéristique qu'il le devrait ».*

a) Contamination particulière

Parmi les altérations critiques pour le patient sont retrouvées les contaminations particulières. D'après la Pharmacopée Européenne, chapitre 2.9.20 (7) « Une contamination particulière est la présence non intentionnelle de substances non dissoutes et mobiles dans les préparations liquides, autres que des bulles de gaz ».

Selon le chapitre 1790 de la Pharmacopée Américaine (USP, United States Pharmacopeia) (8), les particules peuvent être caractérisées par leur source d'origine.

La première source est extrinsèque au procédé de fabrication, ce sont des particules étrangères au processus. Celles-ci peuvent être des cheveux, des fibres non liées au procédé, des minéraux, des particules d'insectes ou encore de la matière organique ou inorganique. Ces particules sont généralement peu présentes et facilement retirées du produit mais sont les plus risquées pour le patient à cause du peu de connaissance sur leurs interactions avec le produit.

La seconde source concerne les particules intrinsèques qui sont, elles, liées au procédé de fabrication. Ces particules peuvent provenir des équipements ou du conditionnement primaire et sont, par exemple, de l'acier inoxydable, des élastomères, du verre, du plastique, ou encore du silicone de lubrification.

La troisième, et dernière, source se rapporte aux particules inhérentes. Les particules inhérentes sont constituées entièrement de composants du produit formé ou proviennent du produit lui-même.

b) Contamination microbienne et pyrogène

Les contaminations microbiennes et pyrogènes sont également retrouvées parmi les altérations critiques,

Une contamination microbienne est définie comme la présence de micro-organismes pathogènes tels que les parasites, les virus ou les bactéries dans le médicament. Cette présence peut entraîner un risque pour la santé du patient.

Une contamination pyrogène, ou contamination par une endotoxine, est la présence d'une endotoxine bactérienne dans le médicament pouvant, également, induire un risque pour le patient.

Ces contaminations peuvent être la conséquence d'une perte d'intégrité du contenant induisant la non-stérilité du produit mais aussi d'une contamination préalable d'un des composants du produit n'ayant pas été stérilisé ou ayant subi une stérilisation inefficace.

c) Conséquences chez le patient

Lors de l'injection de produits injectables contaminés, des effets indésirables peuvent apparaître. Ces effets varient selon la voie d'administration, le patient et la nature ou classe du contaminant, et inclus :

- Des infections ou embolies artérielles
- Des embolies microscopiques, granulomes dans les organes viscérales et abcès
- Des phlébites, réactions inflammatoires, infections au site d'injection

3) Limiter les risques de contamination

Le besoin de prévenir et de limiter ces risques de contamination microbienne, particulière et pyrogène ne doit donc pas être négligé.

L'approche du cycle de vie de l'inspection aussi connue sous le terme « Inspection Life-cycle Approach » présentée par Roy T. Cherris (9) devrait être considérée par les fabricants. Cette approche consiste à contrôler et maîtriser tous les éléments et procédés entrant dans la fabrication du médicament. Les grands éléments et procédés considérés dans cette approche sont :

- La qualité fournisseur
- Les tests des composants et leur acceptation
- La qualité de la substance active
- Les étapes de préparation :
 - Préparation du matériel
 - Préparation du produit en vrac

- Le remplissage dans le contenant primaire
- Le « 100% Inspection »
- Les critères d'acceptation de l'inspection, également connu sous le terme AQL – (Acceptable Quality Limit) correspondant au niveau de qualité acceptable
- La stabilité
- La conservation
- Les plaintes des patients

Cette approche est également présente et complétée dans la version anglaise de l'annexe 1 des BPF (4). En effet, cette annexe précise que les éléments suivants sont à considérer afin de limiter le risque de contamination microbienne, particulaire et pyrogène :

- La conception, qualification et/ou validation des installations, des équipements et des procédés doit être réalisée de manière appropriée et sont sujets à des vérifications en continu.
- Le personnel, en effet, celui-ci doit bénéficier d'une formation et d'une qualification axées sur les principes permettant le maintien de la stérilité du produit au cours de la fabrication, le conditionnement ou encore la distribution.
- La conception, la qualification, la surveillance et les analyses régulières du procédé et du système de surveillance.
- Le contrôle des matières premières comme les articles de conditionnement dans le but d'assurer un niveau de « bioburden » (charge biologique) et d'endotoxine « utilisable ».

Parmi les éléments figurant dans l'approche du cycle de vie de l'inspection, le « 100% Inspection » est retrouvé. Ceci est une exigence retrouvée dans l'annexe 1 des BPF (3) : « *Après la répartition, les produits parentéraux doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut* ».

Cette exigence peut être traduite par l'inspection complète et non destructive du contenu, du contenant et du système de fermeture de chaque unité.

Ce « 100% inspection » doit être réalisé lorsque la probabilité de détecter des particules, et autres défauts, dans le contenant est la plus grande mais également avec des équipements et dans un environnement minimisant la variabilité et maximisant la détectabilité.

Plusieurs méthodes existent pour satisfaire cette exigence : l'inspection manuelle, l'inspection semi-automatique et l'inspection automatique.

Néanmoins, malgré l'existence de ces différentes méthodes, aucun de ces procédés d'inspection ne peut garantir un retrait complet des particules et autres défauts visibles. Aujourd'hui, il existe un malentendu courant développé dans l'Article BioPhorum, *100% Inspection does not mean 100% defect detection* (100% Inspection ne signifie pas la détection à 100% des défauts) (10), portant aussi le nom de « 100% misunderstanding », soit 100% d'incompréhension. Cet article a pour but d'expliquer que l'inspection de tous les produits ne devrait pas être interprété comme étant la détection de 100% des défauts.

Par conséquent, il est important de noter que le processus d'inspection est probabiliste puisque la détectabilité des défauts peut varier selon plusieurs facteurs :

- Le type et la taille du défaut
- L'humain
- Le produit en lui-même
- Le processus de fabrication du produit

C'est pour cela que les phases de qualification sont importantes, car elles permettent d'enregistrer le maximum de ces variables afin de démontrer que le processus est répétable et adapté au produit.

II. Qu'est-ce que l'inspection visuelle ?

1) Définition

L'inspection, également nommée « mirage », consiste à examiner l'apparence et le contenu d'un produit afin de détecter la présence de défaut.

L'inspection a donc pour principe d'assurer que les produits aient constamment un haut degré de qualité et par conséquent minimise l'introduction de particules non souhaitée aux patients. De plus, par son processus, l'inspection, permet également de rejeter des produits comportant des défauts ayant un risque pour la stérilité comme les fissures ou les fermetures incomplètes.

C'est un processus probabiliste puisque la probabilité de détection d'un défaut varie selon:

- Le type et la taille du défaut. Pour les particules, ses caractéristiques : taille, forme, couleurs, densité etc...
- Le produit en lui-même, avec notamment le design du contenant,
- L'humain, c'est-à-dire que le processus est dépendant de la personne qui inspecte,
- Et le processus de fabrication du produit.

Ainsi l'inspection n'est pas une garantie de retrait complet des produits contenant un défaut.

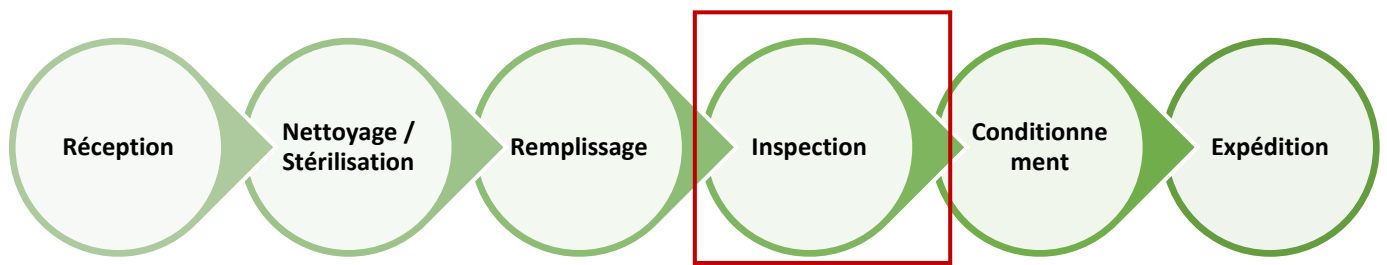


Figure 1 : Etape de fabrication d'un médicament stérile et la place de l'inspection

L'inspection doit, par conséquent, se faire une fois que le produit contenant le médicament à administrer est fermé mais avant qu'il soit conditionné, comme indiqué dans la Figure 1.

Aujourd'hui, trois méthodes d'inspection existent et sont autorisées :

- L'inspection manuelle où les produits sont inspectés à l'œil nu, par une personne habilitée, en respectant des conditions appropriées ;
- L'inspection semi-automatique, au cours de laquelle les produits sont transportés et amenés à une personne habilitée pour inspection manuelle ;
- Et enfin l'inspection automatique utilisant des outils informatiques pour statuer de la conformité des produits.

2) Criticités de défauts

Les défauts pouvant être retrouvés doivent être classés et évalués. Cette classification est réalisée selon le risque patient et les impacts sur le respect des textes réglementaires. Trois criticités ont ainsi été définies dans le chapitre 1790 de l'USP (8) :

- Critique : les défauts critiques sont ceux pouvant entraîner un risque mortel ou d'importants effets néfastes pour le patient. Cette catégorie inclut toute non-conformité compromettant l'intégrité du produit mais aussi toutes particules extrinsèques anormales.
- Majeur : les défauts majeurs entraînent un risque de dommages temporaires et/ou médicalement réversibles ou implique la probabilité de causer des réactions néfastes chez le patient. Dans cette classification, sont retrouvés les particules visibles intrinsèques et tout autre défaut rendant le produit inutilisable.
- Mineur : les défauts mineurs n'impactent ni la performance ni la conformité / le respect des textes. Les défauts cosmétiques et ceux affectant principalement l'apparence du produit sont présents dans cette catégorie.

III. Présentation des différents types d'inspection

Aujourd'hui, trois méthodes d'inspection sont reconnues et acceptées par les instances réglementaires : l'inspection manuelle, l'inspection semi-automatique et l'inspection automatique.

Ces méthodes sont présentées ci-dessous.

1) Inspection manuelle

Comme son nom l'indique, l'inspection manuelle est intégralement réalisée par l'humain, allant de la manipulation du produit jusqu'au jugement final en passant par l'observation. Ainsi l'inspection manuelle consiste à l'observation de contenants remplis et fermés sous des conditions contrôlées par une personne formée. C'est cette personne formée qui prend la décision d'accepter ou de rejeter le contenant inspecté.

Cette inspection est considérée comme la référence en termes d'inspection visuelle selon le paragraphe 8.32 de la version anglaise de l'annexe 1 des BPF (4), c'est-à-dire que les autres méthodes décrites dans les sous-parties suivantes doivent démontrer une efficacité au moins égale à celle de l'inspection manuelle.

L'inspection manuelle, sa méthode et ses paramètres seront présentés en Partie 2.

2) Inspection semi-automatique

L'inspection automatique (représentée en Figure 2) est la combinaison de la manutention automatisée des produits à inspecter, puis de l'inspection et du jugement par l'humain.



Figure 2 : Image d'une ligne d'inspection semi-automatique

Les produits à inspecter sont transportés à une personne formée et habilitée à l'aide d'un convoyeur. Si les produits contiennent un liquide, alors la ligne est équipée d'une station permettant la rotation rapide du contenant entraînant la mise en mouvement des particules et du liquide. Cette station peut également permettre un retournement plus lent des contenants devant l'inspecteur.

Ainsi il existe des moyens permettant de contrôler la présentation des contenants au personnel, mais aussi permettant d'améliorer l'apparence de certains défauts notamment grâce à l'option de lumière.

Les paramètres critiques de ce type d'inspection sont selon le chapitre 1790 de l'USP (7) :

- La luminosité,
- Le temps d'inspection. Ce temps peut être contrôlé par la vitesse du convoyeur ou à l'aide d'un équipement permettant à l'inspecteur d'appeler les produits de la machine ;
- La vitesse de rotation. Celle-ci doit être établie durant les phases de qualification et par la suite maintenue dans les limites en routine ;
- La couleur du fond,
- L'habilitation des inspecteurs,
- La qualification des équipements. Afin de s'assurer que le système permet bien la rotation complète des contenants mais aussi d'étudier son efficacité pour la mise en mouvement des particules notamment les plus grosses qui pourraient ne pas bouger à la suite de la rotation.

La qualification de cet équipement, permettant de s'assurer de son efficacité, en termes de détection des défauts, doit être comparée à celle de l'inspection manuelle.

3) Inspection automatique

L'inspection automatique, représentée en Figure 3, combine la manutention automatisée du produit et la détection automatique de l'apparence. En inspection automatique, la machine est responsable du déplacement, de la rotation des contenants, de la mise en mouvement du liquide (si nécessaire pour les produits à base de liquide), ainsi que de la détection des défauts et l'éjection des produits défectueux.



Figure 3 : Image d'une ligne d'inspection automatique

L'inspection automatique est de plus en plus présente dans les entreprises et se distingue par l'évolution constante des technologies. Bien qu'il existe de nombreuses machines développées par plusieurs marques différentes, la méthode d'inspection automatique est similaire entre toutes et suit l'ordre suivant selon l'article n°38, *Revue des pratiques d'inspection visuelle*, (11) paru dans La Vague :

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. Présentation du produit | 5. Traitement de l'image |
| 2. Éclairage du produit | 6. Post-traitement |
| 3. Acquisition de l'image | 7. Décision |
| 4. Pré-traitement | 8. Comptage et archivage des résultats |

L'évolution des techniques évoquée précédemment concerne le traitement de l'image, en effet, une fois l'image acquise différentes techniques sont utilisées pour rechercher la présence de défauts sur celle-ci. Ci-dessous, une présentation de trois techniques évoquées dans l'article de La Vague nommé, *Expert inspection visuelle = Expert technique en système de vision ?* (12):

- La comptabilisation de pixel de couleur « non acceptable » :

Cette technique peut notamment permettre de détecter des tâches sur le produit. En effet, les pixels étant détectés comme étant de couleur différente, vis-à-vis de celle identifiée préalablement comme référence, sont comptabilisés. Le défaut « tâche » est défini par une taille ou surface, celle-ci peut être déterminée par la mesure du nombre de pixels concomitants. La surface est ensuite identifiée en rouge sur l'image comme présentée dans la Figure 4, ci-dessous :

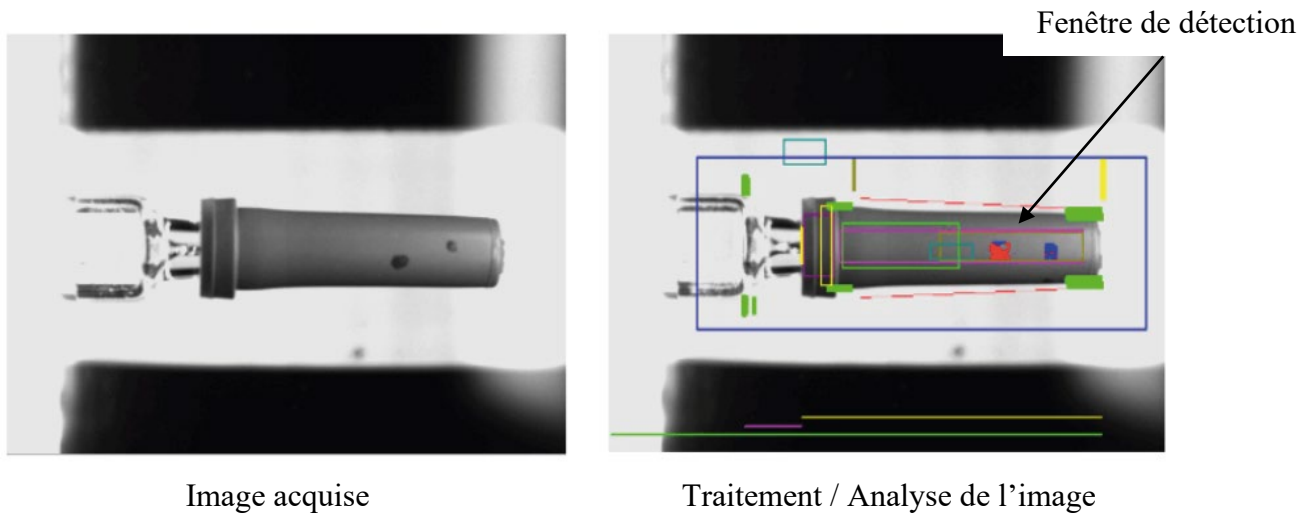


Figure 4 : Exemple de la méthode d'analyse d'image par comptabilisation de pixels

- La mesure d'une distance en pixels entre deux points de l'image :

Cette technique permet d'identifier les défauts en lien avec la position d'un composant du produit, ou encore le niveau de remplissage du produit. Pour cela, une fenêtre de détection est automatiquement positionnée sur la partie de l'objet en question à mesurer et ensuite une autre se positionne dès lors qu'un pixel de couleur différente apparaît. Une mesure en pixels entre le point positionné automatiquement et le pixel de couleur différente détecté est réalisée. Pour que la décision soit rendue, il faut qu'un intervalle de valeurs acceptables ait préalablement été établi.

- La comparaison d'images d'une même séquence :

Cette technique permet de mettre en avant la présence de particule en suspension dans un liquide. Pour cela, plusieurs images sont comparées entre elles. Sur chaque image sont comptés et mesurés le nombre de pixels de couleur différente présents et chaque surface de pixels identifiée sur une image est comparée à l'image suivante. Ainsi, si sur l'image n°1 de la séquence, une surface de pixels est identifiée, mais n'est pas présente sur l'image suivante (ou n'est pas positionnée au même endroit) alors il s'agit d'une particule en mouvement. Dans le cas contraire, si la surface de pixel est retrouvée sur toutes les images de la séquence, alors il ne s'agit pas d'une particule en suspension.

Ces techniques d'analyse d'image peuvent offrir une sensibilité élevée mais possèdent un risque élevé de taux de faux rejet. C'est pourquoi la phase de paramétrage de la recette vision est très importante.

Ces techniques peuvent être utilisées seules ou combinées à des techniques d'éclairage. En effet il est possible d'influencer l'analyse d'image en faisant varier la position de la source lumineuse mais également en changeant la couleur du fond présent derrière le produit au moment de la prise d'image (exemple des filtres polarisants).

Une autre technique utilisée en combinaison avec l'analyse d'image est la détection de fêlures permettant d'éliminer les produits remettant en cause l'intégrité du contenant. Cette méthode est connue sous le nom de High Voltage Leak Detection (HVLD) pouvant se traduire par la détection de fuite par haute tension. Cette technique se résume à mesurer le courant électrique nécessaire pour traverser le produit, à l'aide d'électrodes de part et d'autre du contenant, voir Figure 5 (13).

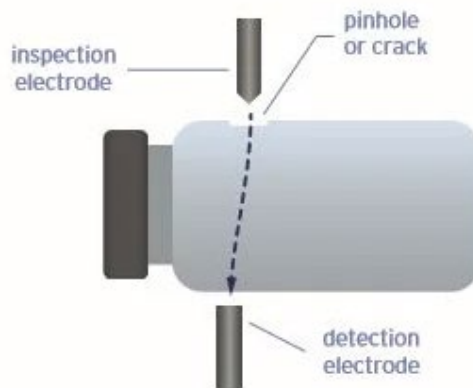


Figure 5 : Illustration de la technique d'HVLD

Si la conductivité mesurée augmente alors il y a présence d'un défaut entrainant une fuite sur le contenant.

Tout comme l'inspection semi-automatique, ce type d'inspection doit démontrer qu'il est au moins autant efficace que l'inspection manuelle.

Une fois qualifiée, la machine d'inspection doit être requalifiée périodiquement. Le délai de requalification est idéalement d'un an, mais il est autorisé d'étendre ce délai à deux ans maximums. Cette qualification fait partie intégrante du maintien du statut qualifié des équipements (ou validé des procédés), connu sous le nom de « Ongoing Process Validation » (OPV) pour validation du procédé en continu. Ce maintien du statut validé s'opère par la revue de l'analyse de tendance, la revue de performance etc...

Ce procédé étant considéré comme critique, il doit également être validé périodiquement, tous les trois à cinq ans. C'est-à-dire qu'il est nécessaire de requalifier la détection des défauts afin de s'assurer que l'équipement est toujours capable de détecter les défauts.

**Partie 2 : Inspection manuelle :
utilisations et requis
réglementaires**

Pour suivre l'évolution des médicaments stériles, les agences réglementaires ont dû créer, développer et faire évoluer leurs exigences. Ces exigences représentent ainsi les fondamentaux de l'inspection manuelle mais sont également synonymes de limites puisqu'elles impliquent l'obligation de les respecter.

Les agences réglementaires qui seront mentionnées dans cette partie sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Food and Drug Administration (FDA).

I. Requis réglementaires

1) Équipement et méthode

Le chapitre 2.9.20 de la Pharmacopée Européenne « *Contamination particulière : particules visibles* » (7) décrit son mode opératoire. L'inspection manuelle nécessite un équipement particulier. En effet, l'inspection est réalisée sur une table ou également appelé cabine de mirage permettant l'examen des produits dans les meilleures conditions pour l'œil humain.

Cette table d'inspection, illustrée par la Figure 6, est composée des éléments suivants :

- Un fond ou panneau noir (A), vertical et mat,
- Un fond ou panneau blanc (B), vertical et anti-éblouissant,
- Un panneau blanc (C), horizontal et anti-éblouissant,
- Une rampe d'éclairage (D), qui permet la diffusion appropriée d'une source de lumière blanche.

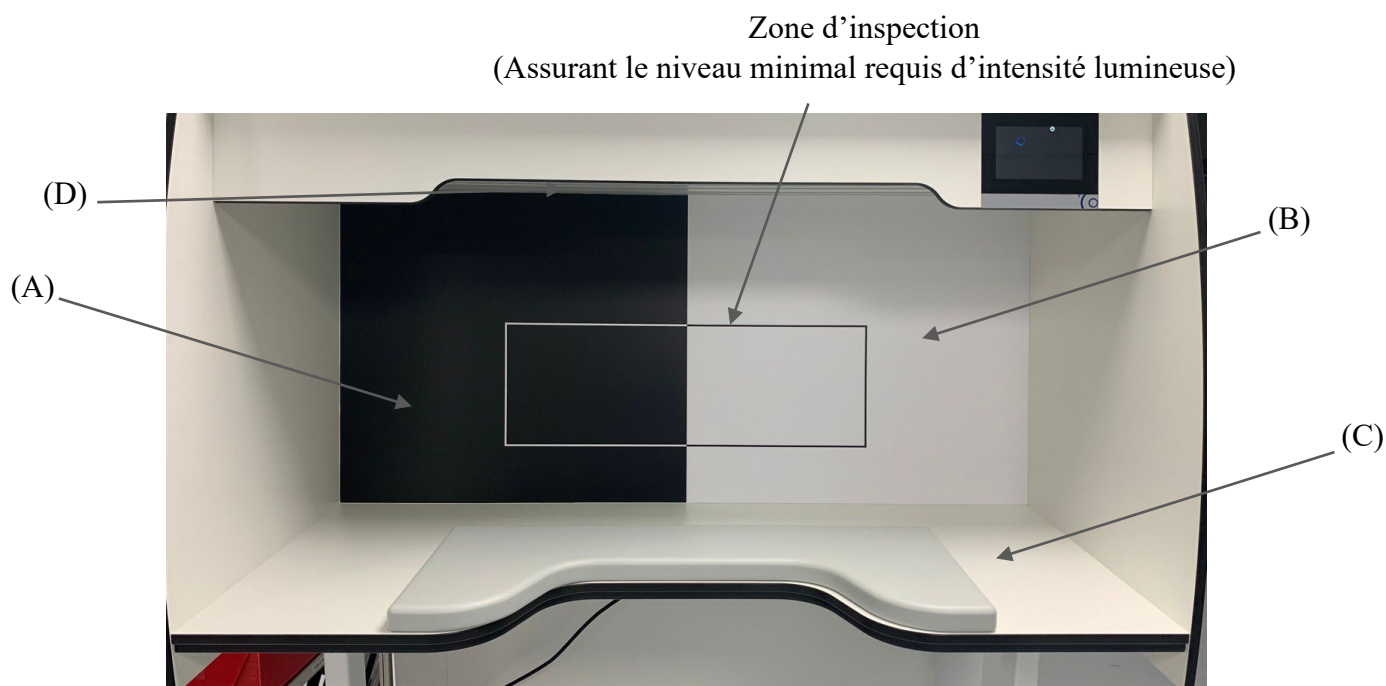


Figure 6 : Exemple d'une table de mirage à LEO Pharma

Le mode opératoire de l'inspection manuelle pour la détection des particules visibles est décrit, dans la Pharmacopée Européenne comme suivant :

« Procédez à une inspection visuelle adéquate du récipient et de son contenu, si nécessaire en décollant les étiquettes : agitez doucement ou renversez avec précaution le récipient, en veillant à éviter la formation de bulles d'air, puis observez-le sans grossissement pendant 5 s environ contre le panneau blanc (B) ; une durée d'observation plus longue peut être nécessaire pour les récipients de verre coloré ou en plastique et pour les préparations colorées ou troubles. Lorsque l'inspection dans le récipient primaire est impossible, la préparation peut être transférée dans un récipient exempt de particules visibles, pour inspection, en prenant les précautions requises pour éviter une contamination pendant le transfert. »

Répétez l'inspection contre le panneau noir (A). Notez la présence de toute particule visible. »

2) Paramètres critiques et environnement

Plusieurs paramètres critiques et conditions environnementales sont à considérer et à appliquer lors de l'inspection manuelle.

a) Intensité lumineuse

Premièrement, l'intensité lumineuse doit être maîtrisée. L'inspection manuelle est influencée par l'intensité lumineuse reçue par le contenant dans la zone d'inspection. Le chapitre 1790 de la Pharmacopée Américaine (8) recommande (en harmonie avec la Pharmacopée Européenne), pour un contenant en verre, un niveau d'intensité lumineuse entre 2000 lux et 3750 lux.

Comme indiqué précédemment, cette plage d'intensité lumineuse n'est recommandée que pour des contenants en verre, ainsi l'intensité lumineuse peut être augmentée notamment pour les contenants en plastique translucide ou encore ceux faits de verre coloré. Par ailleurs, il est important de s'assurer que l'inspection ne soit pas réalisée en dessous de 2000 lux.

Il est donc conseillé d'identifier la zone d'inspection sur les cabines de mirages dans laquelle le niveau minimal d'intensité lumineuse requis est atteint (comme représentée dans la Figure 6).

L'intensité lumineuse doit être périodiquement mesurée pour s'assurer de toujours être dans la plage de valeurs recommandées. Une limite d'action doit être définie afin de mettre en place une action corrective pour éviter de réaliser l'inspection en dehors des spécifications.

b) Fond et contraste

Autre paramètre à considérer dans l'inspection manuelle est le contraste entre le défaut d'intérêt et l'arrière-plan environnant. En effet, l'augmentation du contraste a un rôle positif sur la détection de certains défauts. C'est pour cela qu'il est imposé de réaliser l'inspection sur

un équipement contenant deux fonds de couleur différente : noir et blanc. Pour compléter ce point, la Pharmacopée Européenne et Américaine exigent que les deux fonds soient mats afin d'éviter la réflexion de la lumière. (7,8)

c) Temps d'inspection

Le troisième paramètre est le temps d'inspection. Cette notion comprend plusieurs parties, tout d'abord la durée d'inspection par contenant et la durée maximale d'inspection consécutive.

Temps d'inspection par contenant :

En effet, il est nécessaire de prévoir un temps pour inspecter chaque produit. Le temps de référence mentionné dans la Pharmacopée Européenne (7), pour la détection des particules, est de 10 secondes par produit : 5 secondes sur chacun des deux fonds. Ce temps n'est pas fixe puisqu'il peut être allongé notamment pour l'inspection des contenants plus complexes. Cependant, d'après une étude menée par Wolfe et Al publié en 2008 dans le Journal of Vision (14) (pouvant se traduire par le Journal de la vision), l'augmentation du temps d'inspection par produit n'est pas synonyme d'une augmentation de la détection des défauts, en effet les gains seraient limités voire diminués.

Temps d'inspection consécutif maximal :

De plus, l'inspection manuelle étant source de fatigue chez le personnel mais également d'une diminution de leur performance, une pause documentée est imposée au moins toutes les heures. Plus précisément, la durée maximale de mirage consécutif recommandée par les Pharmacopées est de 40 minutes. (8)

Cette durée doit donc être respectée lors d'inspection de lot mais également lors des habilitations du personnel.

d) Mise en mouvement du contenant

L'œil humain étant sensible aux mouvements, une bonne pratique de l'inspection manuelle est la mise en mouvement du liquide dans le contenant par retournement ou inversion du liquide dans le récipient. Le déplacement de liquide entraînera la mise en mouvement des potentielles particules présentes dans celui-ci et augmentera par conséquent leur détection. Il faut néanmoins être vigilant car ce déplacement de liquide peut provoquer la production de bulles d'air et interférer avec la détection des particules.

e) Grossissement

L'utilisation d'un outil de grossissement de la vision peut être autorisée pour la détection de certains défauts ou encore pour l'observation d'un petit nombre d'échantillons lors d'investigation mais n'est pas recommandée ni conseillée lors de l'inspection en routine.

f) Conditions environnementales

Certaines conditions environnementales sont nécessaires dans la salle lors de l'inspection manuelle afin de minimiser les distractions pour le personnel. Ces conditions sont les suivantes, selon l'USP 1790 (7):

- L'extinction des lumières de la salle pour ne garder que la lumière de la table de mirage et cela dans le but de limiter la réflexion de celle-ci sur les produits à inspecter,
- Le contrôle de la température et de l'humidité,
- La mise en place et conception des postes d'inspection de sorte à éviter une blessure ou une baisse de performance.

3) Habilitation et réhabilitation du personnel

a) Textes de référence

L'habilitation du personnel est un requis réglementaire cité dans l'annexe 1 des BPF, chapitre 2.1.ii (version anglaise) (4) : « *Le personnel doit avoir des qualifications, l'expérience, une formation et un comportement adéquat avec une attention spécifique sur les principes impliqués dans le maintien de la stérilité du produit durant les processus de production, de conditionnement et de distribution* ».

Le chapitre 8.31 (4) fait, également, mention de la qualification des opérateurs en précisant que « *Les opérateurs réalisant de l'inspection doivent subir une qualification/habilitation d'inspection visuelle (tout en portant des lentilles de correction, si normalement portées) au moins une fois par an* ».

Le chapitre 1790, paragraphe 7.7 « *Training and Qualification of Human Inspectors* » (8) (Formation et qualification des inspecteurs humains) de la Pharmacopée Américaine a davantage développé la méthode et notamment les requis de l'habilitation du personnel à l'inspection manuelle.

b) Test visuel

Ainsi d'après ces textes réglementaires, la première étape à réaliser, avant de commencer la formation, est le test d'acuité visuelle et de perception de couleurs.

i. Test d'acuité visuelle

En effet, il est important de s'assurer que le personnel est apte à voir les défauts. Deux principaux outils peuvent être utilisés pour vérifier l'acuité visuelle : le tableau de Snellen (Figure 7) et la carte de Jaeger (Figure 8) qui évaluent respectivement la vision de loin et de près.

20/200	E	1
20/100	F P	2
20/80	T O Z	3
20/63	L P E D	4
20/50	P E C F D	5
20/40	E D F C Z P	6
20/32	F E L O P Z D	7
20/25	D E F P O T E C	8
20/20	L E F O D P C T	9

Figure 7 : Tableau de Snellen

No. 1.
.37M

In the second century of the Christian era, the empire of Rome comprehended the fairest part of the earth, and the most civilized portion of mankind. The frontiers of that extensive monarchy were guarded by ancient renown and disciplined valor. The gentle but powerful influence of laws and manners had gradually cemented the union of the provinces. Their peaceful inhabitants enjoyed and abused the advantages of wealth.

No. 2.
.50M

four score years, the public administration was conducted by the virtue and abilities of Nerva, Trajan, Hadrian, and the two Antonines. It is the design of this and of the two succeeding chapters, to describe the prosperous condition of their empire; and afterwards, from the death of Marcus Antoninus, to deduce the most important circumstances of its decline and fall; a revolution which will ever be remembered, and is still felt by

No. 3.
.62M

the nations of the earth. The principal conquests of the Romans were achieved under the republic; and the emperors, for the most part, were satisfied with preserving those dominions which had been acquired by the policy of the senate, the active emulations of the consuls, and the martial enthusiasm of the people. The seven first centuries were filled with a rapid succession of triumphs; but it was

No. 4.
.75M

reserved for Augustus to relinquish the ambitious design of subduing the whole earth, and to introduce a spirit of moderation into the public councils. Inclined to peace by his temper and situation, it was very easy for him to discover that Rome, in her present exalted situation, had much less to hope than to fear from the chance of arms; and that, in the prosecution of

No. 5.
1.00M

the undertaking became every day more difficult, the event more doubtful, and the possession more precarious, and less beneficial. The experience of Augustus added weight to these salutary reflections, and effectually convinced him that, by the prudent vigor of

No. 4.
1.25M

his counsels, it would be easy to secure every concession which the safety or the dignity of Rome might require from the most formidable barbarians. Instead of exposing his person or his legions to the arrows of the Parthians, he obtained, by an honor-

No. 7.
1.50M

able treaty, the restitution of the standards and prisoners which had been taken in the defeat of Crassus. His generals, in the early part of his reign, attempted the reduction of Ethiopia and Arabia Felix. They marched near a thou-

No. 8.
1.75M

sand miles to the south of the tropic; but the heat of the climate soon repelled the invaders, and protected the unwarlike natives of those sequestered regions

No. 9.
2.00M

The northern countries of Europe scarcely deserved the expense and labor of conquest. The forests and morasses of Germany were

No. 10.
2.25M

filled with a hardy race of barbarians who despised life when it was separated from freedom; and though, on the first

No. 11.
2.50M

attack, they seemed to yield to the weight of the Roman power, they soon, by a signal

La Pharmacopée Américaine impose une vision de près de 20/20 (équivalent au texte n°2 de la carte de Jaeger selon le Dr. Ansar Ahmed (15)), et sans aucune altération de la vision des couleurs. Il est également possible de réaliser le test avec des lentilles correctives.

ii. Test de vision des couleurs

Concernant le test de la vision des couleurs, aucun test particulier n'est mentionné dans les textes réglementaires, mais le test d'Ishihara est couramment utilisé par les industries. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), ce test consiste à faire passer devant la personne plusieurs planches composées d'un motif (lettre, chiffre ou autre). Le motif et le fond sont de couleur différente de sorte qu'un individu n'ayant aucun problème de vision puisse correctement voir le motif tandis que le motif ne sera pas discerné par un individu atteint de dyschromatopsie. La dyschromatopsie est selon la HAS (16) « un trouble de la vision des couleurs, le plus souvent congénital (daltonisme). Elles sont toujours bilatérales et dans la majorité des cas dans l'axe rouge-vert ».

Ci-dessous la Figure 9 montrant des planches du test.

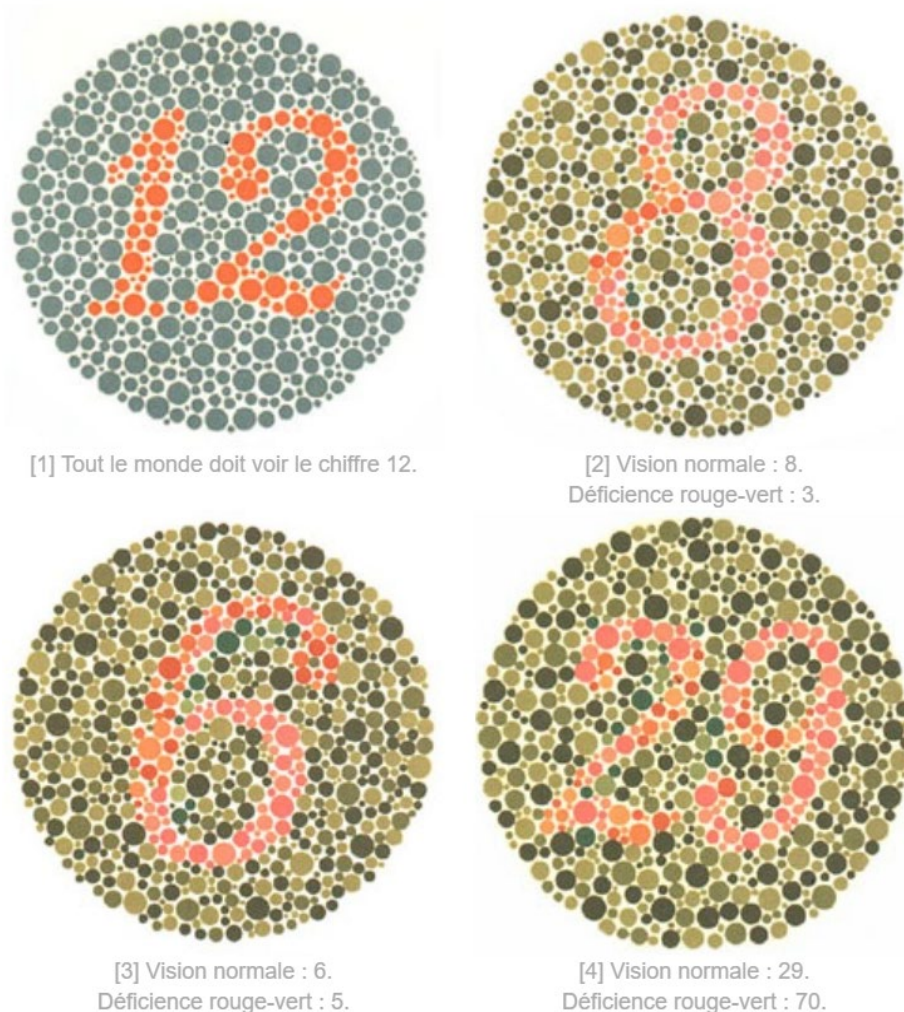


Figure 9 : Planches illustrant le test d'Ishihara

c) Déroulement du processus d'habilitation

Une fois le test de vision réalisé et validé, la personne est confiée à un mentor « expert » du processus. Le mentor a pour rôle de présenter le processus d'inspection en expliquant le but, les enjeux et les risques, puis de présenter la méthode d'inspection. Pour cela, la lecture des procédures est une phase obligatoire dans la formation.

L'étape suivante dans le processus d'habilitation est la prise de connaissance des défauts. Le catalogue des défauts (exigence réglementaire pour tout site pharmaceutique) est présenté. Cette présentation est appuyée par la défauthèque. Une défauthèque est composée de tous les défauts figurant dans le catalogue de défauts. Celle-ci étant constituée des défauts physiques, l'appropriation des défauts est donc facilitée.

Après que la méthode a été présentée, est comprise, et que les défauts possibles de retrouver sont connus, la phase d'entraînement peut débuter. Cette phase permet à la personne en formation de s'approprier la méthode d'inspection en la pratiquant. Les entraînements sont réalisés sur des sets de test, composés de produits conformes et défectueux. Le nombre et la durée d'entraînement doit être établie par l'entreprise.

Le processus d'habilitation comprend l'utilisation d'un set de test à inspecter selon les conditions de production générale, c'est-à-dire en respectant la cadence d'inspection, dans les conditions environnementales recommandées et selon les paramètres critiques de l'inspection.

Un point important indiqué dans la partie 7.7 de l'USP 1790 (8) est la prise en compte de la fatigue des opérateurs dans l'habilitation. Ainsi, il est recommandé de tester l'aptitude à la vision des défauts des opérateurs dans les « pires » conditions, par exemple en deuxième partie de poste après des activités fatiguant les yeux. C'est-à-dire que sur une journée de huit heures, le test ne pourra être effectué qu'après quatre heures d'activités.

L'habilitation est obtenue dès lors que trois inspections consécutives du set de test sont conformes. Cette condition permet d'assurer la constance dans la performance des opérateurs.

De plus, l'USP 1790, paragraphe 7.7 précise que « *L'habilitation doit être réalisée pour chaque produit et contenant que l'inspecteur pourra rencontrer. Une approche « bracketing » peut être utilisée pour simplifier la qualification de produits ayant un contenant ou des caractéristiques visuels similaires comme le type de contenant, la taille, la forme, la viscosité, la couleur ou autres (famille ou groupe de produits) ».*

Une approche bracketing signifie tester les extrêmes d'une même famille de produit, par exemple tester le plus petit et le plus grand volume d'un produit contenu dans un contenant identique.

Ainsi, dès lors qu'une entreprise possède plusieurs produits, elle peut simplifier le processus d'habilitation seulement si ces produits sont similaires ou appartiennent à la même famille de produit.

Les conditions de réussite de l'habilitation dépendent des critères d'acceptation de chaque catégorie ou criticité de défaut présent dans le set de test et doivent être basés sur la probabilité

de détection (PoD – Probability of Detection) ou la zone de rejet (RZE – Reject Zone Efficiency).

Ces critères d'acceptation et la composition des sets de test sont déterminés dans la majorité des cas à l'aide de la méthode Knapp. Cette étape sera décrite dans la partie *e) Set de test*.

Ci-dessous, la Figure 10 résumant le processus d'habilitation :

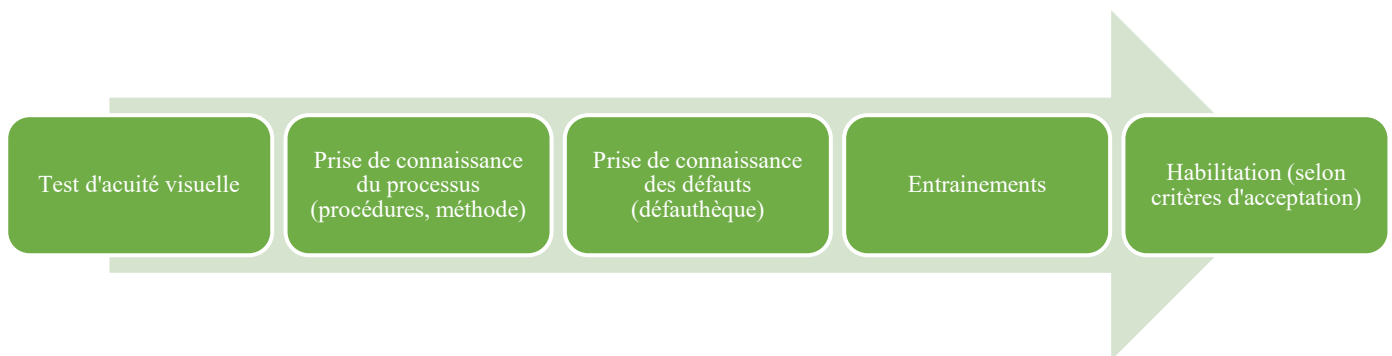


Figure 10 : Processus d'habilitation

d) Déroulement du processus de réhabilitation

La réhabilitation des opérateurs est également présente dans l'USP 1790, dans la partie 7.9. « *Requalification* » ou « *Réhabilitation* » mais aussi dans l'annexe 1 des BPF paragraphe 8.31 (version anglaise) (4,8) . Celle-ci doit avoir lieu tous les ans et comprend uniquement le test d'acuité visuelle.

Une seule inspection conforme du set de test est nécessaire pour être réhabilité.

Le processus de réhabilitation peut être nécessaire s'il est observé, en routine, une diminution de la performance de l'opérateur mais également lors d'une absence prolongée. La durée mentionnée par l'USP (8) est de 3 mois.

Si l'opérateur échoue lors de sa réhabilitation, une investigation doit être réalisée afin de comprendre la cause de cet échec et surtout d'évaluer l'impact de cet échec sur l'activité réalisée par l'opérateur sur l'année passée. Si l'investigation ne démontre aucun impact, compte-tenu de la cause de l'échec, alors l'opérateur peut refaire un test de réhabilitation, une fois seulement. S'il échoue de nouveau ou si l'investigation démontre un impact, alors l'opérateur n'est plus habilité. Il devra suivre le processus d'habilitation initial pour pouvoir inspecter de nouveau.

La Figure 11, ci-dessous, récapitule le processus de réhabilitation du personnel.

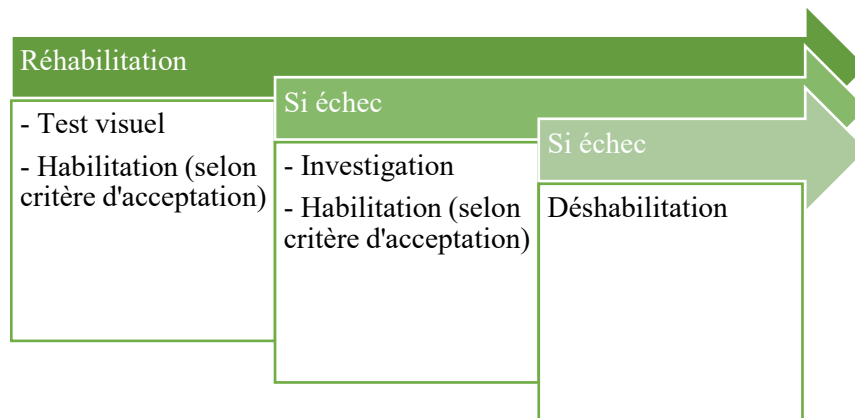


Figure 11 : Processus de réhabilitation

e) Set de test

Dans la partie précédente, il est fait mention de l'habilitation sur des sets de test contenant les défauts des différentes criticités de défaut (critique, majeur et mineur).

Cette qualification est basée, dans la majorité des cas, selon la méthodologie Knapp. Cette méthodologie a notamment été conçue pour les particules.

i. Composition du set de test selon les textes réglementaires

Selon le chapitre 8.32 de l'annexe 1 des BPF (4) (version anglaise) : « *Quand des méthodes d'inspection automatiques sont utilisées, le procédé doit être validé pour détecter les défauts connus (pouvant avoir un impact sur le produit et la sécurité) et doit être égale ou meilleure que l'inspection manuelle* ».

Les différentes catégories de défauts présentées dans la partie 2 - 2) *Criticités de défauts* sont rappelées ci-dessous :

- Les défauts critiques sont ceux pouvant entraîner un risque mortel ou d'importants effets néfastes pour le patient. Cette catégorie inclut toute non-conformité compromettant l'intégrité du produit mais aussi toutes particules extrinsèques anormales.
- Les défauts majeurs entraînent un risque de dommages temporaires et/ou médicalement réversibles ou implique la probabilité de causer des réactions néfastes chez le patient. Dans cette classification, sont retrouvés les particules visibles intrinsèques et tout autre défaut rendant le produit inutilisable.
- Les défauts mineurs n'impactent ni la performance ni la conformité / le respect des textes. Les défauts cosmétiques et ceux affectant principalement l'apparence du produit sont présents dans cette catégorie.

D'après ces définitions, les défauts pouvant impacter le produit et la sécurité sont ceux étant catégorisés comme critiques et majeurs.

Ainsi d'après les BPF, les défauts critiques et majeurs doivent être recherchés lors de l'inspection automatique et par conséquent durant l'inspection manuelle. Et doivent donc être présents dans les sets de tests.

Concernant les défauts mineurs, ceux-ci ne sont pas précisés dans les textes réglementaires mais d'après le Guide n°12, *Bonnes pratiques pour la mise en œuvre d'un procédé d'inspection visuelle automatique pour des produits injectables*, de l'A3P (17), c'est aux entreprises de décider s'ils veulent les intégrer dans les sets car « *Les défauts mineurs n'entraînent aucun dommage sur la santé du patient ou l'efficacité du traitement, mais peuvent réduire la confiance du patient* ».

ii. Détermination de la composition et critères d'acceptation

Une fois les catégories de défauts choisies, il faut déterminer la composition exacte du set (type de défauts, taille, etc...) ainsi que les critères d'acceptation.

Pour cela, la méthode « Knapp » est communément utilisée au sein des entreprises pharmaceutiques et reconnue par les autorités de santé.

Cette méthode sera présentée dans la seconde partie.

II. Utilisations

1) « 100% Inspection »

La Figure 12 ci-dessous, provenant de la partie 3.1 « *100% Inspection* » du chapitre 1790 de l'USP (8) illustre le procédé d'inspection :

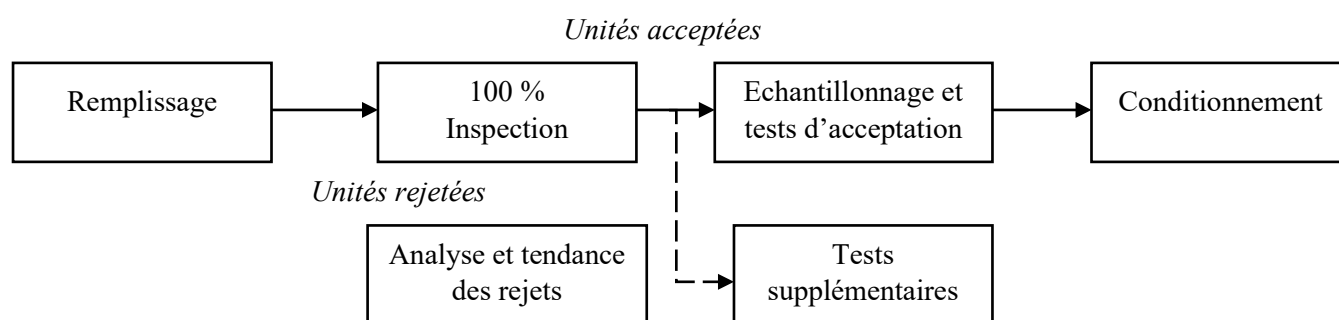


Figure 12 : Organigramme typique du procédé d'inspection

D'après l'organigramme suivant, une fois remplies, les unités sont inspectées à 100%.

Comme mentionné précédemment, le « 100% Inspection » correspond à l'inspection complète et non destructive de l'ensemble des produits d'un lot.

Ainsi après remplissage, les produits sont transportés à l'inspection pour être inspectés manuellement par des personnes formées et habilitées, selon la méthode et les conditions présentées précédemment.

2) Contrôle statistique

Les unités acceptées après inspection sont échantillonnées et des tests d'acceptation sont réalisés, avant qu'elles ne soient conditionnées. Cet échantillonnage et ce test d'acceptation sont ce qu'on appelle le contrôle statistique.

Selon le paragraphe 3.2 du chapitre 1790 de l'USP (8) : « *Après inspection d'un lot, un échantillon statistique d'unités conformes doit être prélevés. Ces unités doivent ensuite être inspectées manuellement par une personne habilitée dans des conditions contrôlées* ».

Pour prélever les unités conformes durant l'inspection, des plans typiques de prélèvement peuvent être retrouvés dans l'ANSI/ASQ Z1.4 (18) ou dans les séries de la norme ISO 2859 (19) (chaque série décrit un plan d'échantillonnage selon les niveaux d'acceptation souhaités). Ces plans de prélèvement étant conçus pour des tailles de lot élevés, l'utilisation de plans de prélèvement alternatifs peuvent être justifiés pour des petits lots.

Pour établir la sensibilité du plan de prélèvement, il est nécessaire de sélectionner un niveau de qualité acceptable ou AQL (pour Acceptance Quality Limit). Selon l'USP, l'AQL est le taux de défauts pour lequel 95% du lot examiné sera accepté et est, également, une mesure pour ne pas rejeter à tort un lot conforme. Les AQL sont différents selon les différentes criticités de défauts. Les valeurs typiques des AQL des criticités de défauts (provenant de l'USP (8)) sont données dans le Tableau I :

Tableau I : Valeurs typiques des AQL pour l'inspection

Criticité de défaut	Valeur d'AQL (%)
Critique	0,010 – 0,10
Majeure	0,10 – 0,65
Mineure	1,0 – 4,0

Autrement dit, ces valeurs représentent le nombre d'unités comportant un défaut retrouvés parmi l'échantillon prélevé durant l'inspection. Dans une grande majorité des entreprises, le nombre d'unité autorisé pour un défaut critique est de zéro.

Les critères d'acceptation sont constitués des spécifications du produit et des AQL avec un plan de prélèvement associé qui est nécessaire pour décider d'accepter ou de rejeter un lot comme décrit dans le Code Of Federal Regulation, partie 210.3 (20). Si les critères d'acceptation ne sont pas atteints, une investigation doit être réalisée. Selon la nature de l'échec, une identification/classification de particules peut être effectuée, mais également un examen du procédé, des matières premières, du contenant, etc... Si l'investigation démontre que le procédé d'inspection est capable de détecter le défaut en question, le lot peut être réinspecté. Il est également possible de choisir un autre procédé d'inspection plus adapté à la détection d'un défaut spécifique.

Si un lot est réinspecté, un nouveau prélèvement doit être effectué (il est recommandé d'avoir un plan de prélèvement resserré) afin de réaliser un nouveau contrôle.

Ainsi, le contrôle statistique, représentant l'inspection manuelle d'un échantillon prélevé statistiquement parmi les unités conformes durant l'inspection d'un lot, doit être réalisé après tout type de procédé d'inspection à 100%. C'est-à-dire pour l'inspection manuelle, semi-automatique et automatique. Ce test permet de mesurer la performance du processus d'inspection global mais aussi la qualité d'un lot.

3) Catégorisation manuelle

Sur la Figure 12, présentée précédemment, il est indiqué qu'une analyse et une tendance des rejets sont réalisées sur les unités rejetées durant l'inspection. C'est ce qu'on appelle la « catégorisation ».

Ainsi, après inspection d'un lot, les produits rejetés durant l'inspection sont réinspectés manuellement par des personnes habilitées afin d'analyser et de déterminer une tendance des rejets sur le lot. Cette activité a pour but d'identifier les lots atypiques.

Ce point est indiqué dans le paragraphe 8.33 de l'annexe 1 des BPF (version anglaise) (4) : *« Les taux de rejet pour les différents types de défauts doivent également être évalués sur la base de principes statistiques. Quand des tendances négatives sont observées, l'impact des produits mis sur le marché doit être évalué dans l'investigation ».*

La partie 3.1 « 100% Inspection » du chapitre 1790 de l'USP (8) précise que pour pouvoir réaliser cette étape, il faut préalablement avoir établi des limites « typiques » de rejets pour chaque criticité de défauts (critique, majeur, mineur) ou pour des défauts spécifiques. Ces limites sont établies par la revue de performance sur plusieurs lots ou mois. De plus, il est recommandé de réévaluer périodiquement ces limites *« pour prendre en compte les améliorations attendues du procédé et/ou les fluctuations normales du procédé ».*

Si une limite est dépassée, pour une criticité de défauts ou pour un défaut spécifique, une investigation doit être menée afin de déterminer les impacts sur le lot et également de déterminer s'il est nécessaire de réinspecter le lot. En effet, une limite dépassée signifie que le lot possédait beaucoup de produits avec le(s) défaut(s) en question. Or l'inspection étant un procédé probabiliste, il subsiste le risque que tous les produits présentant le(s) défaut(s), pour le(s)quel(s) la limite est dépassée, n'aient pas été détectés et retirés du lot.

La catégorisation est, pour commencer, totale, c'est-à-dire réalisée sur tous les rejets d'un lot. Mais après des mois ou années de données récoltées, il est possible, pour les entreprises, de rédiger des rationnels afin de mettre en place un plan de « prélèvement » des rejets qui soit représentatif d'un lot, en se basant sur des règles statistiques.

4) Méthode Knapp

La méthodologie « Knapp », développée par Mr.Knapp, a été présentée dans l'article *Automated particulate inspection systems : strategies and implication* (en français : Systèmes d'inspection automatique des particules : stratégies et implication) écrit par J. Knapp et L. Abramson. (21)

Cette méthode a été présentée au Parenteral Drug Association (PDA) annual meeting (Conférence annuelle de l'association des médicaments parentéraux) en 1979. C'est une nouvelle approche pour analyser les résultats de l'inspection visuelle.

Cette approche est basée sur l'enregistrement de l'acceptation ou de rejet de chaque contenant lors de plusieurs essais. Ces essais ont mis en évidence les choses suivantes :

- Les contenants qui étaient totalement propres n'ont jamais été rejetés
- Les contenants qui présentaient un ou plusieurs gros défauts ont toujours été rejetés
- Pour les autres contenants, la probabilité qu'ils soient rejetés était variable

Ainsi, cette méthode se base sur la probabilité de détection encore appelée PoD (Probability of Detection) des contenants possédant un défaut. A l'issue de ce constat, des catégories ont pu être créées (voir Tableau II) et sont définies comme :

- « Good-good » / « Bon » ou **zone d'acceptation** : Correspondant aux contenants ayant une probabilité de détection de moins de 30%.
- « Bad-Bad » / « Mauvais » ou **zone de rejet** : Sont retrouvés dans cette zone, les contenants qui ont une probabilité de détection supérieure à 70%.
- « Gray » / « Grise » ou **zone grise** : Cette zone correspond aux contenants ayant une probabilité de détection entre 30% et 70%.

Tableau II : Correspondance probabilité de détection et zone

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

Pour la majorité des entreprises utilisant la méthode Knapp, les probabilités de détection des défauts se situant dans la zone de rejet sont considérés comme robustes.

a. Mise en application de la méthode Knapp

Pour certains défauts, il est nécessaire de connaître la taille pour laquelle la zone de rejet est atteinte. Ainsi, il est recommandé de réaliser les tests sur plusieurs tailles de défauts. Par exemple pour la taille de particules, mais aussi la longueur des fissures, etc...

b. Utilisation des résultats du Knapp

Les résultats du Knapp permettent ainsi de déterminer la taille minimale des défauts de type particule, fêlure, et tout autre défaut comprenant une notion de taille et de hauteur, qui sont détectés à plus de 70% par les opérateurs et qui, par conséquent, peuvent être utilisés dans le set d'habilitation.

Une fois la probabilité de détection des contenants mesurée, J. Knapp et L. Abramson ajoutent une étape supplémentaire. En effet, d'après la citation suivante (21) : « *La validation d'un système d'inspection pour les particules visibles a pour exigence que le taux moyen de rejet de tous les contenants que l'inspection manuelle identifie comme « rejets » (ex : qui sont dans la zone de rejet) doit être atteint par la nouvelle méthode selon un intervalle de confiance* ».

Ce « taux moyen de rejet » s'appelle le Reject Zone Efficiency (RZE) ou en français « Zone de rejet efficace », ce RZE correspond à la moyenne de toutes les PoD étant supérieures à 70%.

A noter que cette stratégie est également étendue aux autres types de défauts.

Ce RZE calculé devient le critère d'acceptation et de qualification de l'inspection semi-automatique et automatique mais permet également d'évaluer l'efficacité du processus d'inspection.

5) Qualification de l'inspection automatique

Selon le chapitre 8.32 de l'annexe 1 des BPF (version anglaise) (4) : « *Quand des méthodes d'inspection automatiques sont utilisées, le procédé doit être validé pour détecter les défauts connus (pouvant impacter la qualité du produit et la sécurité) et doit être égal ou supérieur à la méthode d'inspection manuelle* ».

La qualification de l'inspection automatique est également citée dans le chapitre 1790 de l'USP partie 6.3 (8) : « *La qualification de l'équipement d'inspection automatique doit être basée sur la comparaison avec le procédé d'inspection manuelle avec l'attente que les méthodes d'inspection alternative démontre une performance équivalente ou supérieure* ».

Ainsi, pour qualifier l'équipement d'inspection automatique, il est nécessaire de réaliser un Knapp afin de comparer les résultats de détection de l'équipement aux résultats de l'humain. Pour cela, tous les défauts du kit de qualification sont inspectés entre trente et cinquante fois par l'humain puis sont inspectés dix fois par l'équipement. Les résultats par catégories de défauts sont mesurés et comparés à l'inspection manuelle.

La qualification est considérée conforme si le RZE automatique est supérieur ou égal au RZE manuel.

Certaines entreprises peuvent également ajouter des conditions supplémentaires à la qualification, notamment en limitant le taux de faux rejet.

Un faux rejet est considéré à partir du moment où l'équipement automatique évalue le produit comme présentant un défaut alors qu'il n'en possède aucun.

**Partie 3 : Projet « ALL IN NEST »
et ses impacts sur l'inspection
manuelle**

I. Contexte de l'entreprise et présentation du projet

En 2019, pour répondre à la demande croissante de son produit, le site LEO Pharma de Vernouillet envisage d'implanter une nouvelle ligne de remplissage des seringues. L'implémentation de cette ligne a été approuvée par le comité de direction en juin 2019.

Cette ligne de remplissage est conçue pour remplir les seringues directement dans leur contenant d'origine. Les seringues entrant dans la ligne de remplissage sont contenues dans un « nest » lui-même contenu dans un « tub » (voir Figure 13 et Figure 14) et cet ensemble est protégé par une enveloppe. Cette conception a été choisie car elle permet d'éviter les frictions entre les seringues et par conséquent de limiter les risques de casse et/ou la création de défaut sur le corps et la collerette (voir Figure 15) pouvant entraîner le rejet de celles-ci. De plus, grâce à ce support, la cadence de remplissage proposée par ce nouvel équipement est doublée par rapport aux lignes de remplissages actuelles.

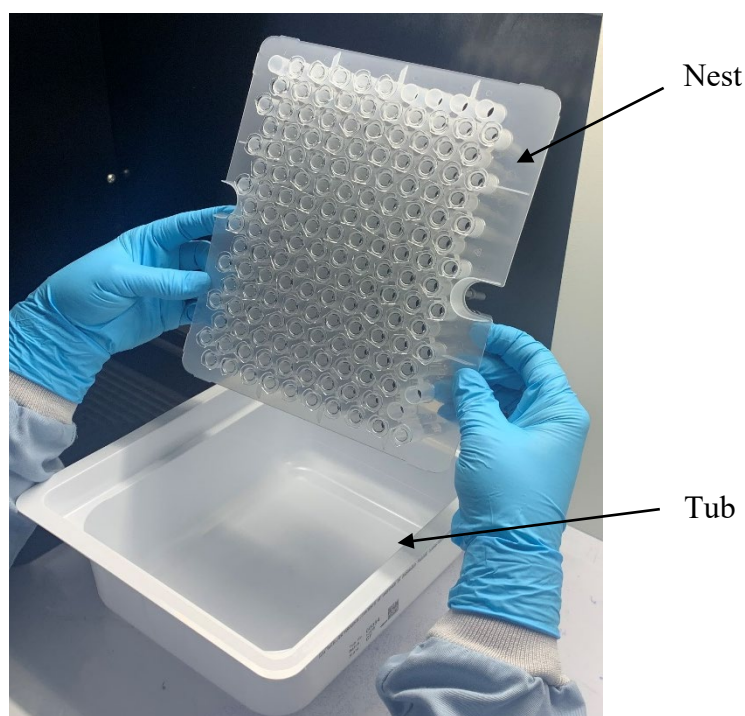


Figure 13 : Illustration de l'ensemble tub/nest



Figure 14 : Ensemble tub/nest

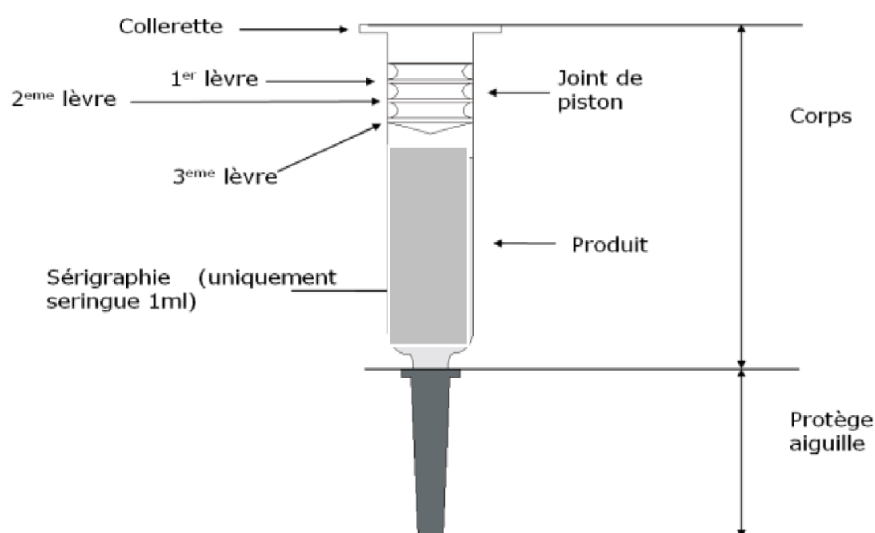


Figure 16 : Schéma d'une seringue complète

C'est donc à la suite de l'implantation de cette ligne que LEO Pharma a décidé d'utiliser ce nouveau support de seringues sur l'ensemble du site. En effet, aujourd'hui les seringues arrivant sur le site sont livrées en « vrac », remplies puis placées dans des rondos (voir Figure 16), ou directement livrées vides dans des rondos puis remplies. Après remplissage, les seringues circulent entre les différents secteurs (inspection et conditionnement) dans des rondos. Dorénavant, il a été décidé qu'elles devraient être contenues dans des tubs et nests (Figure 14).

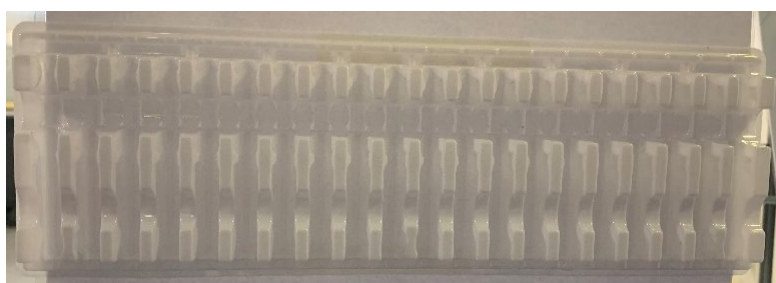


Figure 15 : Rondo

C'est ainsi qu'est né le projet « ALL IN NEST ».

Pour réaliser ce projet, des équipements doivent être installés sur les lignes de remplissages, de conditionnement mais également d'inspection existantes.

Parmi ces équipements sont retrouvés le dénesteur et le renesteur ayant respectivement pour but de retirer les seringues d'un nest et de les réintégrer. Également, un palettiseur et un dépalettiseur afin de placer les tubs dans une palette et de les retirer. Avec l'installation de ces équipements, la manutention des seringues et de leur support au sein d'une ligne de production est diminuée. Ceci entraîne un effet positif, en réduisant le nombre d'arrêts et d'accidents de travail.

Le sujet de cette thèse sera, donc, de traiter la mise en place et les impacts du projet « ALL IN NEST » au sein de l'inspection manuelle du site LEO Pharma.

II. Méthode de détermination des impacts

Au sein du site LEO Pharma, et plus généralement de tout site pharmaceutique, tout changement doit faire l'objet d'un Change Control (CC) autrement dit une maîtrise du changement. Cette maîtrise du changement fait partie intégrante du système qualité pharmaceutique.

D'après les BPF, chapitre 1 - Système qualité pharmaceutique (22), les termes « système qualité pharmaceutique », « assurance de la qualité », « gestion de la qualité » sont considérés comme interchangeables et désignent « l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés ».

Selon ICH Q10 (23), le contrôle du changement est « *une approche systématique pour proposer, évaluer, approuver, mettre en œuvre et réviser les changements* ».

Cette définition est approfondie dans l'annexe 15 « *Qualification et Validation* » des BPF (24), selon laquelle le contrôle des changements est un « *système formel par lequel les représentants habilités des disciplines concernées révisent les changements proposés ou réels susceptibles d'affecter le statut de validation des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés. L'objectif est de déterminer la nécessité de prendre des mesures pour garantir et documenter le maintien de l'état de validation du système* ».

Les changements et leur mise en place sont suivis et maîtrisés par le CC, dans le but de garantir en permanence la qualité et l'efficacité du produit ainsi que la sécurité pour le patient.

Ainsi lors d'un CC, le changement souhaité est évalué en fonction de son incidence sur la qualité, la sécurité et l'efficacité, puis examiné, autorisé et validé avant sa mise en œuvre par des « experts » ou personne habilitée de la discipline impactée, tel qu'indiqué dans les BPF. Cette évaluation et autorisation est réalisée lors du passage en comité CC au sein de LEO Pharma.

Au sein d'un CC, les impacts sont évalués selon les catégories suivantes :

- Produit / Patient : ensemble des impacts relatifs à l'efficacité, la sécurité et qualité du produit représentant un risque pour le patient.
- Qualification / Habilitation : concerne toute remise en cause de la qualification d'équipement et/ou de l'habilitation du personnel.
- Stabilité : tout changement interférant avec la stabilité du produit dans le temps.
- Réglementaire : un impact réglementaire est rencontré dès lors que le changement interfère, contredit, modifie un élément ou une affirmation présente dans les textes réglementaires, dans le dossier déposé et également dans toute réponse envoyée aux autorités de santé compétentes.
- Documentaire / Procédure : lorsque le changement implique de modifier des documents et/ou procédures sur le site.
- Méthode analytique : tout changement sur la méthode analytique du produit établie et validée.
- Spécification : toute modification des spécifications du produit et médicament établies.

La détermination des impacts a été réalisée dans la première partie du projet. En effet, le projet « ALL IN NEST » peut être divisé en quatre parties : « Plan – Do – Check – Act » signifiant « Planifier – Faire – Vérifier – Réagir », également connu sous le nom de « roue de Deming ».

La roue de Deming est largement utilisée dans les industries pour le management de projet dans un but d'amélioration continue. Le Dr. W. Edwards Deming a développé cet outil, en 1950, lors de sa quête pour comprendre et identifier les facteurs responsables de la non-satisfaction des clients dans les services et produits. (25)

Cette roue (Figure 17) est divisée en quatre parties :

- « Plan » ou « Planifier »
- « Do » ou « Faire »
- « Check » ou « Vérifier »
- « Act » ou « Réagir »

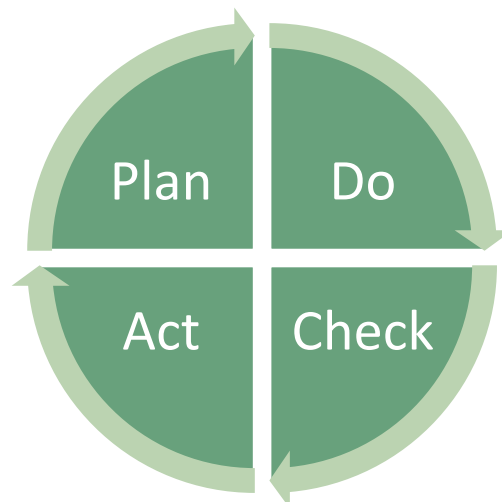


Figure 17 : Roue de Deming - PDCA

La première étape, « Plan » ou « Planifier », consiste à déterminer les items, les problèmes devant être abordés. Pour cela, il faut recueillir les données pertinentes, établir des objectifs et identifier les ressources nécessaires afin d'obtenir les résultats escomptés.

Cette étape est cruciale car c'est de celle-ci que découle le plan d'action à mettre en œuvre. Elle peut donc demander beaucoup de temps et de ressources.

La deuxième étape de la roue de Deming, « Do » ou « Faire », consiste à mettre en place les actions établies lors de l'étape « Plan ».

L'étape « Check » ou « Vérifier » est la troisième étape de cette roue. C'est une phase de contrôle importante pour déterminer si les objectifs sont atteints mais aussi pour identifier les éventuels éléments problématiques et ainsi pouvoir prendre des mesures correctives si besoin.

Lors de cette étape, si les résultats ne sont pas atteints, l'équipe projet peut revenir à la première étape afin de réévaluer le plan établi avec les nouvelles données obtenues. *A contrario*, si les résultats obtenus sont acceptables alors il est possible de passer à l'étape suivante.

Pour pouvoir évaluer et statuer de la réussite ou non du projet, il est impératif d'avoir préalablement établi une stratégie de recueil des données ainsi que des critères de réussite ou d'échec. Plusieurs méthodes sont possibles pour récupérer les données utiles comme l'analyse des résultats de production, la mesure du temps, ou encore la réalisation de confirmation de processus.

Une confirmation de processus est, selon la Gemba Academy (26) « *un moyen de vérifier que les standards et points de contrôles des processus critiques sont suivis. [...] Une confirmation de processus implique d'aller sur le lieu où l'activité est réalisée et confirmer qu'elle est réalisée selon les procédures validée* ».

La quatrième, et dernière étape de cet outil est « Act » ou « Réagir » encore appelée « Ajuster ». C'est dans cette étape que le processus est réellement amélioré, en effet si les données recueillies lors de la précédente étape sont satisfaisantes, le plan est adopté et le processus amélioré devient la nouvelle référence.

Au contraire, si les données obtenues lors de l'étape précédente ne sont pas satisfaisantes, c'est dans cette phase qu'il est possible de réagir, d'investiguer et de mettre en place des actions correctives.

III. « Plan »

La première étape dans cette phase de planification fut le recueil d'informations sur l'inspection manuelle et les activités annexes à ce processus.

Pour cela, une période de lecture et revue documentaire a été réalisée. Il y a d'abord eu la lecture des textes réglementaires :

- la Pharmacopée Américaine,
- la Pharmacopée Européenne,
- les Bonnes Pratiques de Fabrication

Cette recherche d'information a été complétée par la lecture de guides et notamment un support de formation réalisé par Roy T. Cherris qui possède plus de 30 ans d'expérience dans l'Assurance Qualité et qui est considéré comme un expert industriel dans le domaine de l'inspection visuelle. En effet, Roy T. Cherris est membre du groupe de travail de la PDA sur l'inspection visuelle et du comité de la Pharmacopée Américaine pour l'inspection visuelle. (27)

C'est durant cette phase que les informations se trouvant dans la partie 2 de ce document ont pu être relevées. Après la lecture de ces documents, une deuxième phase de lecture documentaire a débuté, cette fois-ci sur les procédures internes de l'entreprise liées à l'inspection visuelle manuelle.

1) Description de la situation avant la mise en place du changement

Cette première étape a permis d'établir la situation avant la mise en place du changement. En effet, il est important d'avoir une vision globale de la situation actuelle afin de ne rien omettre lors de la mise en place du changement.

Cette démarche entre dans le cadre du management du changement, selon « Le management du changement » écrit par Richard Sopernot (28) : *« Pour aborder la question du changement au sein d'un champ, il est tout d'abord essentiel de définir les contours de l'espace d'analyse, afin de saisir l'importance stratégique de la position des acteurs au regard du processus de changement ainsi que des caractéristiques du champ lui-même ».*

Avant le passage en nest, les seringues arrivant à l'inspection étaient contenues dans des rondos (voir Figure 16). Chaque rondo pouvant contenir vingt seringues horizontalement.

Le mode opératoire de l'inspection manuelle était le suivant (29) :

1. Première inspection sur rondo afin de détecter les défauts liés au protège aiguille (PA), au verre, au volume, à la solution et au joint
2. Après cette inspection, prendre quatre seringues maximums dans la main :
 - a. Les faire tourner sur elles-mêmes et observer la collerette, le joint et le protège-aiguille
 - b. Taper les seringues une fois sur le poignet afin de faire remonter la bulle et observer le corps des seringues cinq secondes sur chacun des fonds de la table de mirage afin de détecter les particules claires et sombres.

La cadence d'inspection manuelle (nombre de seringues que peuvent inspecter les opérateurs en un temps limité) est de maximum 125 seringues en 40 minutes. À LEO Pharma, le temps consécutif de mirage maximal est limité à 40 minutes. Après cette durée, les opérateurs doivent effectuer une pause de 10 minutes, cette pause est dite « documentée » car elle est réglementaire.

Une exception était présente pour les opérateurs du contrôle qualité (CQ) réalisant le contrôle statistique. Effectivement, le mode opératoire de l'inspection manuelle pour le contrôle statistique était un peu différent puisqu'il fallait procéder à l'inspection seringue par seringue et non par quatre seringues maximums.

La partie 2 (Inspection manuelle : utilisations et requis réglementaire) de ce document a permis de montrer que l'activité d'inspection manuelle était utilisée dans beaucoup d'activités et de procédés, et concernait ainsi beaucoup de personnes :

- | | |
|--|---|
| - Le support production du service Inspection | - Le service de formation |
| - Les opérateurs de production de l'Inspection | - Le support production du service remplissage |
| - Les superviseurs des équipes d'Inspection | - L'Assurance Qualité (AQ) |
| - Le Contrôle Qualité (CQ) | - L'Environnement, Hygiène et Sécurité (EHS ou HSE) |

Pour continuer de recueillir les informations nécessaires sur les activités liées à l'inspection manuelle, plusieurs réunions avec les personnes concernées de chaque activité ont été organisées (voir Tableau III) :

Tableau III : Planning des réunions de préparation du sujet

Semaine	Service	Actions à réaliser / Objectifs
S 11	EHS	- Explication du projet - Démonstration de la nouvelle méthode d'inspection - Discussion concernant les risques opérateurs et déterminer les actions à mettre en place si nécessaire
S 12	Inspection	- Présentation du projet et des changements aux superviseurs des équipes inspection avec présence d'opérateurs - Explication du projet, démonstration de la nouvelle méthode d'inspection, explication des changements entre les deux méthodes à la formatrice inspection manuelle - Élaboration des documents à mettre à jour
	Support production du service Remplissage	- Explication du projet - Présentation de la nouvelle méthode - Information sur des changements à prévoir dans la formation avec les formateurs
	AQ	- Présentation du projet et évaluation d'impact
	Contrôle statistique	- Présentation du projet et des changements - Démonstration de la nouvelle méthode d'inspection
S 13	Passage en comité CC	

Ces réunions ont permis d'obtenir des informations complémentaires sur chacune des activités concernées par l'inspection manuelle et qui seront, par conséquent, impactées par le changement. Mais elles ont également permis d'informer de la mise en place prochaine du changement, d'élaborer la nouvelle méthode étape par étape et ainsi discuter des impacts potentiels liés à ce changement.

Ces réunions font, également, partie du management du changement évoqué précédemment, puisque chaque acteur a pu apporter ses savoirs et tous ont pu s'aligner afin de trouver la méthode et identifier les impacts. Cela facilitera la mise en œuvre du changement.

2) Présentation du changement

Après la mise en place du changement, les seringues provenant du remplissage seront contenues dans un ensemble nest/tub (voir Figure 14). Chaque ensemble nest/tub pourra contenir 160 seringues.

Le nouveau mode opératoire de l'inspection manuelle sera le suivant :

1. Première inspection sur nest en soulevant le nest du tub à hauteur des yeux et observer les seringues pour détecter les défauts liés au verre, au joint et au PA
2. Placer le nest dans le réhausseur nest (voir Figure 18, Figure 19)
3. Prendre 4 seringues maximum dans la main :
 - a. Les faire tourner sur elles-mêmes pour observer (Figure 15) :
 - La collerette
 - Le volume et la couleur solution
 - Le joint
 - Le PA
4. Prendre une des 4 seringues dans l'autre main et l'agiter doucement/la renverser délicatement afin de mettre le liquide en mouvement sur chacun des fonds et observer le corps de la seringue :
 - a. 5 secondes minimum sur fond blanc (permettant la détection des particules foncées)
 - b. 5 secondes minimum sur fond noir (permettant la détection des particules claires)



Figure 18 : Réhausseur nest



Figure 19 : Seringues dans le réhausseur nest

À la suite de l'élaboration de cette nouvelle méthode, d'autres réunions ont été organisées afin de présenter ce nouveau mode opératoire, notamment à la formatrice inspection manuelle, aux opérateurs, aux superviseurs et à l'HSE, pour le confirmer et identifier des impacts potentiels.

Après ce changement, le mode opératoire de l'inspection manuelle sera standardisé entre toutes les activités puisque cette méthode pourra être appliquée au contrôle statistique.

En effet, la nouvelle méthode respecte les indications présentes dans la Pharmacopée Européenne et dans les autres textes réglementaires.

3) Quels sont les risques liés à un changement de support ?

Pour pouvoir identifier et évaluer les impacts du passage à l'inspection manuelle en nest, il est important de savoir quels sont les risques d'un changement de support.

Deux principaux risques peuvent être identifiés :

- Le premier risque concerne la détection des défauts. En effet, à la suite de ce changement il peut se poser la question de savoir si la détection des défauts est toujours possible mais également si l'habilitation du personnel et la qualification liée à l'inspection manuelle sont à remettre en cause.
- Le second risque, concerne l'état de la seringue. Effectivement, il peut y avoir d'une part un risque que le nouveau support abime les seringues, en créant des défauts sur celles-ci, et d'autre part, que des défauts soient créés lors de la manipulation du tub et nest.

4) Gestion de ces risques

Les risques et les impacts liés à ce changement ont pu être identifiés et évalués lors des différentes réunions réalisées avec chaque acteur concerné.

a) Risque lié à la détection des défauts

Le premier risque indiqué précédemment est la détection des défauts pouvant impliquer une remise en cause de l'habilitation du personnel et de la qualification.

La détection des défauts :

La nouvelle méthode établie est basée sur l'ancienne et permet l'observation de toutes les parties de la seringue et par conséquent la détection de tous les défauts connus.

De plus, il n'y a aucune modification des conditions au poste de travail (ni de changement de la température de la salle, ni de l'intensité lumineuse requise pour l'inspection).

L'habilitation du personnel :

L'habilitation du personnel du contrôle statistique est remise en cause par le changement car l'habilitation doit être réalisée de façon « worst-case » pour l'opérateur (signifiant que l'opérateur doit se trouver dans le cas le plus défavorable pour détecter les défauts) ; les conditions étant moins favorables à la détection lors de la manipulation de quatre seringues que d'une seule.

Les opérateurs du contrôle statistique devront donc être réhabilités à l'inspection manuelle. Ce qui n'est pas le cas des opérateurs de l'inspection manuelle, car leur habilitation initiale et réhabilitation périodique sont réalisées dans les conditions les moins favorables à l'opérateur (pas d'inspection sur rondo et inspection par quatre seringues).

La qualification (ou Knapp)² :

L'habilitation initiale n'étant pas remise en cause, il n'y pas d'impact sur les qualifications. Par ailleurs, les Knapp étant réalisés en « best case » patient (c'est-à-dire dans les conditions permettant une détection optimale des défauts : seringues inspectées une par une), les précédents Knapp validés ne sont pas à reconduire.

La cadence d'inspection :

La cadence n'est pas impactée par le changement car lors de sa qualification, l'étape d'inspection sur rondo n'a pas été réalisée afin de se placer dans des conditions défavorables pour les opérateurs.

b) Risque lié à l'état de la seringue

Le deuxième risque évoqué concernait l'état de la seringue lié au support en lui-même mais également à sa manipulation.

Création de défauts par le support :

Le support tub/nest est conçu de manière qu'aucune seringue ne soit en contact avec une autre, limitant ainsi le risque de générer des défauts. Par conséquent la sécurité et l'efficacité du produit ne sont pas remis en cause.

Par ailleurs, le changement n'a aucun impact sur le système d'administration du produit.

Génération de défauts lors de la manipulation :

Le risque de générer des défauts en manipulant le support est maîtrisé car des sessions de formation et de manipulation seront dispensées aux opérateurs afin qu'aucun défaut ne soit créé lors de la manipulation.

En conclusion de cette analyse de risque, selon les catégories citées précédemment dans le système de maîtrise d'un changement, ce changement a un impact :

- **Produit / Patient** : lié au risque de générer des défauts lors de la manipulation du tub et nest.
- **Qualification / Habilitation** : lié à la nécessité de réhabiliter les opérateurs du contrôle statistique.
- **Documentaire / Procédure** : en effet, dans le cadre de ce projet, tous les documents évoquant le rondo et l'inspection manuelle doivent être mis à jour. Après états des lieux des procédures et documents, quatre doivent être modifiés. Le reste des documents nécessitant une mise à jour sont pris en compte dans d'autres sous- changements liés au projet « ALL IN NEST ».

Chacun des impacts mentionnés est maîtrisé par la mise en place d'actions.

² Au sein de LEO Pharma, les qualifications liées à l'inspection manuelle sont aussi appelées Knapp dû à l'utilisation de la méthode Knapp.

5) Élaboration d'un plan d'actions

À la suite de la détermination des impacts de ce changement, un plan d'actions doit être établi afin d'en maîtriser la mise en place.

Chaque action est rattachée à un service et possède un responsable et une date d'échéance. Ce plan a été établi suivant des priorités de production, en effet selon la mise en place des équipements liés au projet « ALL IN NEST » et les délais de production, certaines actions sont à réaliser en priorité. Ainsi, un rétroplanning (Tableau IV) a été réalisé afin de planifier les actions et proposer un délai optimal pour chacune d'elle.

Tableau IV : Rétroplanning des actions

Semaine	Plan d'actions	Délai <i>(Après passage devant le comité CC)</i>
S 17	- Mise à jour des documents concernant l'inspection manuelle - Réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique	4 semaines
S 35	- Présentation de la méthode aux opérateurs	22 semaines
S 37	- Mise à jour des documents liés à une activité réalisée au remplissage - Mise à jour des documents et support de formation	24 semaines
S 39	- Clôture du CC	26 semaines

La première action est la mise à jour des documents et procédures reliés à l'Inspection, et notamment celles concernant la description de la méthode d'inspection et de l'habilitation à l'inspection manuelle. Cette étape doit être suivie par la prise de connaissance des documents modifiés par toutes les personnes concernées.

Une fois ces documents mis à jour et placés dans le système, la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique devra être réalisée.

L'étape suivante est la présentation de la méthode à tous les opérateurs de l'Inspection suivi de sessions de manipulation. Cette étape doit être réalisée avant leur réhabilitation annuelle afin que tous soient familiers de cette méthode. Le délai alloué à cette action est plus long car l'inspection manuelle de lots contenu en tub et nest n'est pas prévu avant la réhabilitation annuelle des opérateurs.

Il sera également nécessaire de modifier des documents du secteur Remplissage qui mentionnent l'inspection manuelle. Il faut aussi, revoir la méthode et mettre à jours les documents et support de formation.

Ce plan d'action a également été validé lors du passage en comité CC.

6) Détermination des outils de suivi

Comme indiqué dans l'introduction du paragraphe II. Méthode de détermination des impacts, des outils de suivi et de recueil de données sont nécessaires à la phase « Check » du PDCA.

Certains outils présentés dans le Tableau V seront utilisés pour la planification des actions et le suivi de la réalisation et mise en place de celles-ci, et d'autres pour l'évaluation de la mise en place de ces actions.

Tableau V : Présentation des outils de suivi, de leurs objectifs et de leur application attendue

Outil	But - Objectif	Application attendue dans le PDCA
Rétroplanning	Recueillir les informations de tous les secteurs concernés (présenté en Tableau III : Planning des réunions de préparation du sujet).	« Plan »
	Planifier les dates d'échéance des actions dans le but de respecter les délais prévus.	« Do », « Check »
Réunion de suivi	Suivre l'avancée de la réalisation des actions afin de connaître des potentiels points de blocage mais également respecter les délais.	« Do »
Questionnaire / recueil d'avis et opinion	Connaitre le ressenti des opérateurs sur la gestion et mise en place du CC dans un but d'amélioration continue.	« Check »
Confirmation de processus	Vérifier la conformité de l'étape d'inspection sur nest Trois confirmations seront réalisées : une pour le contrôle statistique et deux pour l'inspection.	« Check »

Le dernier outil présenté sera déroulé trois mois après la clôture du CC. Cet outil correspond à l'« effectiveness check » ou vérification de l'efficacité du changement.

Du fait du nombre d'actions et de délai les séparant, plusieurs étapes « Do » et « Check » seront réalisées au cours du projet. En effet, une étape « Check » sera réalisée la semaine suivant la planification d'une action afin de réagir le plus rapidement possible dès qu'un écart est observé. Ainsi si une action est prévue pour la semaine S alors semaine S+1 une étape « Check » sera réalisée.

IV. « Do »

Cette partie sera découpée en sous partie selon les actions planifiées lors de la phase « Plan » décrite précédemment.

1) Mise à jour des documents d'inspection

La première étape a été la mise à jour et modification des procédures et documents de l'inspection manuelle.

La première procédure concernait l'organisation de l'inspection manuelle lors du mirage d'un lot ou du mirage de seringues fournies au contrôle statistique. Dans celle-ci, les modifications suivantes ont été apportées :

- Changement de la mise en page de la procédure avec création d'un code couleur pour chaque activité (production, contrôle statistique, catégorisation et cas général) dans le but de faciliter la lecture et la compréhension de celle-ci
- Ajout de la méthode d'inspection sur tub et nest
- Suppression de la spécificité de la méthode d'inspection pour le contrôle statistique
- Ajout de recommandations du service EHS
- Retrait des éléments faisant référence à une ligne d'inspection automatique ne faisant plus partie du site

La deuxième concernait l'habilitation à l'inspection manuelle, la modification suivante a été réalisée : Remplacement du mot « rondo » par les mots « tub/nest » ou « nest » selon les cas de figure

Avant de lancer les procédures modifiées en approbation, une relecture a été demandée pour la fin de la semaine 13 aux personnes suivantes :

- Responsable de l'équipe support inspection
- Responsable de l'action du support inspection
- Responsable de l'équipe du contrôle statistique et un membre de son équipe
- Superviseurs des équipes de production inspection
- Formatrice inspection
- AQ système

Après relecture, les deux procédures ont pu être approuvées en semaine 14.

Afin de pouvoir les mettre en application (également appelé « statut effectif » au sein de LEO Pharma) pour le 24 avril (semaine 17, délai souhaité), toutes les personnes impactées par la modification de ces procédures devaient en prendre connaissance avant cette date.

Ainsi, durant les semaines 15 et 16, un suivi de la prise de connaissance des procédures a été réalisé grâce à l'extraction du rapport de prise de connaissance (Figure 20) disponible sur le logiciel VeevaVault du site LEO Pharma. Ce logiciel permet notamment la traçabilité des documents de formation et des procédures.

Celui-ci nous permet de savoir qui a pris connaissance de la procédure sélectionnée, de quelle version, à quelle date etc...

Task Owner	Local Title	Document Number	Version	Document Status	Workflow Doc Version	Task Status	Task Assignment Date	Task Due Date	Task Completion Date
▼ Task Name: Read & Understood (880)									
[REDACTED]	INSPECTION MANUELLE DES SERINGUES REMPLIES	SOP [REDACTED]	39.0	Effective	39.0	Completed	17 Apr 2023 11:04 AM EDT	09 May 2023	08 May 2023 3:47 PM EDT
[REDACTED]	INSPECTION MANUELLE DES SERINGUES REMPLIES	SOP [REDACTED]	39.0	Effective	39.0	Completed	13 Apr 2023 4:52 AM EDT	24 Apr 2023	25 Apr 2023 2:09 PM EDT
[REDACTED]	INSPECTION MANUELLE DES SERINGUES REMPLIES	SOP [REDACTED]	39.0	Effective	39.0	Completed	13 Apr 2023 4:52 AM EDT	24 Apr 2023	24 Apr 2023 9:56 PM EDT

Figure 20 : Extraction rapport de prise de connaissance

Pour les personnes n'ayant pas accès à VeevaVault, des fiches de formations ont été renseignées afin de tracer la prise de connaissance. Les procédures ont été mises en application la semaine 17.

2) Réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique

Au cours des semaines 15 et 16, plusieurs actions ont été réalisées avant la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique :

- Une session de formation aux procédures et une autre de manipulation du tub et nest ont été réalisées pour les opérateurs du contrôle statistique afin de leur permettre d'appréhender plus sereinement leur réhabilitation (qui se déroulera sur nest).
- Une session de manipulation avec sensibilisation aux changements effectués dans les procédures à la formatrice inspection.

Durant la semaine 19, à la demande de la production, une réunion de suivi et de définition stratégique a été planifiée afin de faire un point sur le planning d'habilitation en rapport avec la mise en place du projet.

Les opérateurs du contrôle statistiques ont été réhabilités en semaine 20.

3) Présentation de la méthode aux opérateurs de l'inspection

En semaine 22, à la suite d'un besoin de la production, les formations à la manipulation du tub et nest ont débutées pour les opérateurs de deux des trois équipes de l'inspection. La suite des formations a eu lieu en semaine 31 et en semaine 34 dû aux congés estivaux.

Ainsi tous les opérateurs d'inspection ont reçu la formation de la nouvelle méthode d'inspection.

4) Mise à jour des documents du Remplissage et mise à jour des documents de formation

A partir de la semaine 24, des réunions de suivies ont été programmées tous les quinze jours avec le secteur Formation et Remplissage afin de suivre la mise en place des actions.

La première réunion a notamment servi à remettre le contexte en place afin de planifier les modifications à implémenter, la manière de les faire et également rappeler les dates d'échéance.

Les réunions ont été réalisées durant plusieurs semaines. Puis par suite d'une décision du site, les actions ont été décalées.

5) Clôture du CC

L'action de clôture du CC a été repoussée pour suivre le report de la date d'échéance de l'action concernant la mise à jour des documents liés au service Remplissage, reportée à la suite d'un changement de stratégie du site.

Ci-dessous, le Tableau VI synthétise toutes les actions réalisées durant la phase « Do » :

Tableau VI : Tableau synthèse des actions réalisées au cours des semaines

Semaine	Actions réalisées
S 13	- Mise à jour des deux procédures - Envoie en relecture à tous les responsables des services concernés
S 14	- Approbation des procédures - Envoi des procédures à toutes les personnes impactées pour prise de connaissance afin de permettre la mise en effectivité de celles-ci
S 15 et S16	- Suivie de la prise de connaissance de chaque personne à l'aide du rapport extrait du logiciel - Pour les personnes n'ayant pas accès au logiciel, formation aux procédures en présentiel - Session de manipulation du tub et nest pour les opérateurs du contrôle statistique - Session de manipulation et sensibilisation aux procédures à la formatrice inspection
S 17	- Mise en application des procédures
S 19	- Réunion stratégique sur le planning d'habilitation
S 20	- Réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique
S 22	- Formation à la manipulation du tub et nest suivant la nouvelle méthode d'inspection à deux équipes de production
S24	- Début des réunions de suivi (toutes les deux semaines)
S31 et 34	- Formation à la manipulation du tub et nest suivant la nouvelle méthode d'inspection aux dernières personnes
S37	- Changement de stratégie entraînant : - o La clôture de l'action de mise à jour de la documentation formation - o L'extension de la date d'échéance de la mise à jour de la documentation du Remplissage

V. « Check »

L'étape « Check » ou « Vérifier », comme présentée précédemment dans la partie *II.Méthode de détermination des impacts* est une phase de contrôle ayant pour but de vérifier que les objectifs ont été atteints mais aussi pour identifier tout élément problématique.

1) Analyse des actions réalisées

La première étape est donc de vérifier si les actions réalisées sont bien celles qui étaient demandées et prévues dans le CC mais également de s'assurer que ces actions ont bien été effectuées dans les temps.

Ainsi, pour chaque semaine où une action devait être réalisée selon le plan d'actions une vérification des actions réalisées était effectuée la semaine suivante. Cette vérification est présentée dans le Tableau VII montrant les écarts observés.

Tableau VII : Analyse des écarts entre le plan d'actions et les actions réalisées

Plan d'action		Vérification		
Plan d'actions	Semaine	Semaine +1	Actions réalisées	Ecart
- Mise à jour des documents de l'Inspection - Réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique	S 17	S18	- Documents de l'Inspection mis à jour et approuvés en S14. Documents applicables en S17.	La réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique n'a pas été réalisée en S17
- Présentation de la méthode aux opérateurs	S 35	S 36	- La nouvelle méthode d'inspection a été présentée à tous les opérateurs (avec manipulation de l'ensemble tub/nest) entre S22 et S34.	L'action a été réalisée dans les temps, et de surcroît avec une semaine d'avance
- Mise à jour des documents du Remplissage - Mise à jour des documents de formation	S 37	S 38	- Réunion de suivi toutes les deux semaines débutées en S24 À la suite d'un changement de stratégie : - L'action de mise à jour des documents du Remplissage a été décalée - L'action de mise à jour des documents de formation a été clôturée car non nécessaire	Décalage des actions
- Clôture de CC	S 39	S 40	- L'action de clôture du CC a été décalée en S50 pour suivre l'action de mise à jour de la documentation du Remplissage	Décalage de l'action pour la semaine 50

Lors de la vérification effectuée semaine 18 pour les actions prévues en semaine 17, il a été observé que les opérateurs du contrôle statistique n'avaient pas été réhabilités.

2) Analyse des outils utilisés

Le Tableau VIII permet la comparaison et l'analyse des outils utilisés en reprenant ceux planifiés dans l'étape « Plan » (Tableau IV) avec leur objectifs et leur application attendue dans le PDCA et ceux utilisés durant la mise en place du projet.

Tableau VIII : Analyse des outils utilisés

Outil	But - Objectif	Application attendue dans le PDCA	Résultats
Rétroplanning	Recueillir les informations de tous les secteurs concernés (présenté en Tableau III : Planning des réunions de préparation du sujet).	« Plan »	Les informations nécessaires ont été obtenues et ont permis la définition des actions à mettre en place.
	Planification des dates d'échéance des actions dans le but de respecter les délais prévus.	« Do », « Check »	Le rétroplanning des actions (Tableau IV : Retroplanning des actions) a été utilisé dans la phase « Do », en tant que fil conducteur, et dans l'étape « Check » afin de vérifier le respect des délais.
Réunion de suivi	Suivre l'avancée de la réalisation des actions afin de connaître des potentiels points de blocage mais également pour respecter les délais.	« Do »	Les réunions de suivi ont bien été effectuées durant l'étape « Do » pour le suivi de l'avancée des actions mais également pour aider à solutionner des points de blocage, comme la réunion réalisée en semaine 19 pour les habilitations des opérateurs du contrôle statistique.
Rapport de prise connaissance (Logiciel VeevaVault)	S'assurer que les opérateurs ont pris connaissance des procédures modifiées	<u>Non planifié</u>	L'étape « Check » réalisée en semaine 18 a été effectuée grâce à l'extraction du rapport de prise de connaissance du logiciel VeevaVault. Cet outil a été mis en place car il a fallu diminuer le temps de mise en application des procédures pour respecter les délais d'échéance des actions. Ceci n'est possible que s'il est prouvé que tous les opérateurs sont formés et informés du changement de procédure et de ce qu'il en retourne.
Questionnaire / recueil d'avis et opinions	Connaitre le ressenti des opérateurs sur la gestion et mise en place du CC dans un but d'amélioration continue	« Check »	Le questionnaire sur la gestion et mise en place du CC a été donné semaine 33 aux opérateurs du contrôle statistique. Les réponses sont disponibles en annexe 1 . Seuls les opérateurs du contrôle statistique ont dû répondre au questionnaire car ce sont eux les plus impactés par le changement. En effet, ils ont déjà commencé à utiliser la méthode d'inspection sur nest contrairement aux opérateurs de l'inspection.
Confirmation de processus	L'objectif de cette confirmation de processus sera de vérifier que l'étape d'inspection sur nest est réalisée conformément à la procédure. Trois confirmations seront réalisées : une pour le contrôle statistique et deux pour l'inspection.	« Check »	Planifié en janvier 2024, cette action doit être réalisée 3 mois après la clôture du CC.

Pour conclure cette analyse, tous les outils prévus ont été utilisés comme attendus (à l'exception de la confirmation de processus qui ne pourra être effectuée la clôture du CC). Un outil supplémentaire a été nécessaire : le rapport de prise de connaissance des procédures du logiciel VeevaVault qui a permis de s'assurer que les opérateurs aient bien pris connaissance des modifications de procédures. Cet outil n'avait pas été envisagé dans l'étape « Plan ».

Ainsi, d'après les résultats obtenus, les outils planifiés ont été efficaces.

VI. « Act »

L'étape « Act » ou « Réagir » constitue la dernière partie du PDCA. Cette étape permet de réagir et d'ajuster le processus en cours d'implémentation si les étapes précédentes n'ont pas été maîtrisées ou sont suffisantes. Si, au contraire, les étapes précédentes ont permis d'obtenir les effets escomptés, le processus/changement devient la nouvelle référence.

Lors de l'étape « Check », l'analyse entre les résultats obtenus / actions réalisées et les objectifs définis dans la première étape a révélée l'écart suivant : la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique n'a pas été réalisée dans les délais.

À la suite de cette découverte une déviation a été ouverte.

1) Qu'est-ce qu'une déviation ?

À LEO Pharma, la définition d'une déviation est la suivante : « *Un incident est défini comme une déviation si des procédures ou des spécifications écrites approuvées telles que des descriptions de processus, des masters de production, des protocoles ou des programmes de maintenance ne sont pas suivies ou respectées. Parfois appelé non-conformité dans la littérature et la législation.* » (30)

Chaque entreprise pharmaceutique possède sa propre gestion des incidents ou déviations, mais usuellement la méthode de gestion des déviations se présente comme illustrée dans la Figure 21.

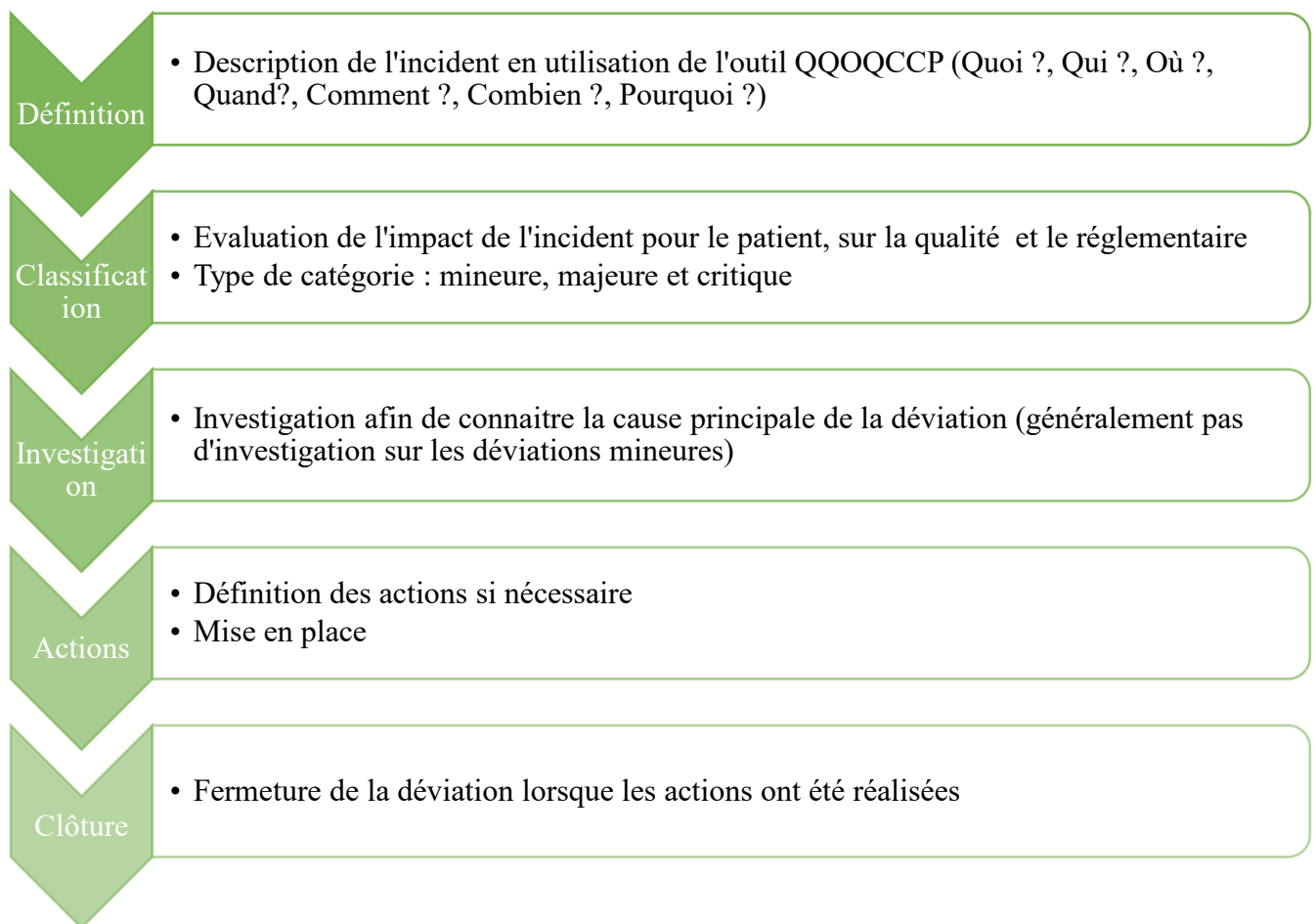


Figure 21 : Méthode générale de gestion de déviation

La déviation concernant la non-réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique a donc été traitée selon cette méthode.

2) Application à l'écart observé

a) Définition

Quoi ?

À la suite du passage en tubs et nest effectif au 26/04/2023, les opérateurs du contrôle statistique non pas été réhabilités à l'inspection manuelle selon la procédure d'habilitation à l'inspection manuelle en vigueur et le CC-All in nest : impacts on manual inspection (traduit par CC-All in nest : impacts sur l'inspection manuelle).

Quand ?

Date d'observation : le 03/05/2023.

Date d'occurrence : entre le 26/04/2023 et le 14/05/2023

Où ?

Dans le local du contrôle statistique.

Qui ?

Les opératrices du contrôle statistique.

Combien ?

X lots *impactés*.

Comment ?

Information donnée par l'équipe du contrôle statistique à la formatrice inspection.

Pourquoi ?

N'étant pas habilitées à la méthode d'inspection par quatre seringues, les opérateurs du contrôle statistique ont inspecté des lots selon l'ancienne méthode : une seringue à la fois.

Cependant, cela constitue un écart à la procédure d'inspection manuelle en vigueur modifiée à la suite du CC-All in nest : impacts on manual inspection. En effet, la méthode d'inspection seringue par seringue, spécifique au contrôle statistique, a été retirée de la procédure. Ainsi, les opérateurs ont inspecté des lots selon une méthode ne figurant pas dans les procédures.

b) Classification

Pour aider le personnel à classer la déviation, un logigramme (annexe 2) est disponible. Ce logigramme est construit sous forme de questions auxquelles il faut répondre. Les questions sont les suivantes :

- La qualité du produit est-elle impactée ?
- Le produit est-il hors du contrôle de l'entreprise ?
- Les enregistrements réglementaires sont-ils impactés ?
- La Qualification et/ou Validation est-elle impactée ?
- Y a-t-il un impact sur le système de pharmacovigilance et/ou sur le système de management de la qualité ?

En fonction des réponses (« Oui » ou « Non »), la déviation pourra être classifiée comme :

- Mineure : Si aucun impact n'est à signaler pour chacun des items abordés ;
- Majeure : Dès lors qu'il y a un impact à l'un des items proposés ;
- Critique : Si le produit est hors de contrôle de l'entreprise (sous-entendu qu'il est mis sur le marché) et/ou s'il y a un impact critique sur le système de pharmacovigilance et/ou sur le système de management de la qualité.

La classification initiale détermine le niveau d'investigation attribué à la déviation. Celle-ci suit généralement le niveau de risque pour les patients. Ainsi, pour les déviations majeures et critiques, le niveau d'investigation sera plus approfondi que pour les déviations mineures.

Dans le cadre de notre écart observé, la déviation a d'abord été classifiée comme majeure par le service responsable de la déviation puisque l'inspection n'a pas été effectuée selon la méthode décrite dans la procédure d'inspection manuelle. Un risque patient a été estimé avec remise en cause de la détection des défauts et également par le risque de générer des défauts sur les seringues en manipulant le tub et nest.

Après études des informations obtenues lors de l'investigation et d'échanges entre le service Support production et MSAT (Manufacturing Science and Technology, traduit par les sciences et technologie de production), les points suivants ont pu être mis en évidence :

1/ Comparaison des deux méthodes d'inspections (pour rappel : dans l'ancienne méthode, les opérateurs du contrôle statistique devaient inspecter les seringues une par une) :

- Celle-ci a montré que les deux méthodes d'inspection quatre seringues par quatre seringues et une seringue par une seringue permettaient toutes deux la recherche de l'ensemble des défauts figurant dans le catalogue de défauts.

Ainsi la détection des défauts n'est pas remise en cause.

2/ Les opérateurs ont tous été formés à la nouvelle méthode d'inspection sur nest.

3/ Les deux méthodes d'inspection ne génèrent pas de défauts lors de la manipulation, donc la sécurité et l'efficacité du produit ne sont pas remis en cause.

Ainsi l'état des seringues lié à la manipulation du tub et nest n'est pas remis en cause

En conséquence, l'analyse d'impact a été revue, et il a été déterminé qu'il n'y avait pas d'impact :

- Sur le produit
- Sur la qualification et/ou validation,
- Réglementaire,
- Sur la pharmacovigilance
- Sur le système de management de la qualité

Ainsi la déviation a été reclassée comme mineure.

c) Investigation

L'investigation d'une déviation permet de déterminer la cause racine du problème rencontré. La cause racine est définie, à LEO Pharma, comme « *la raison de l'apparition ou du risque d'apparition d'un écart ou d'une situation non désirée* ». De plus, « *l'élimination de la cause racine supprimera la situation non désirée* ». (30)

En outre, une cause racine peut être appuyée par des facteurs contributifs, se définissant comme « *les autres causes identifiées durant l'investigation qui sont liées à la cause racine* » (30). A noter que le facteur contributif seul ne peut pas amener à l'apparition du problème, c'est ce qui le différencie de la cause racine.

Pour réaliser l'investigation, le diagramme d'Ishikawa a été utilisé. Le diagramme d'Ishikawa, encore appelé 6M (Figure 22), permet d'émettre des hypothèses quant à la cause racine d'une déviation selon 6 paramètres : le Milieu, la Méthode, la Main-d'œuvre, le Matériel, la Mesure, et la Machine.

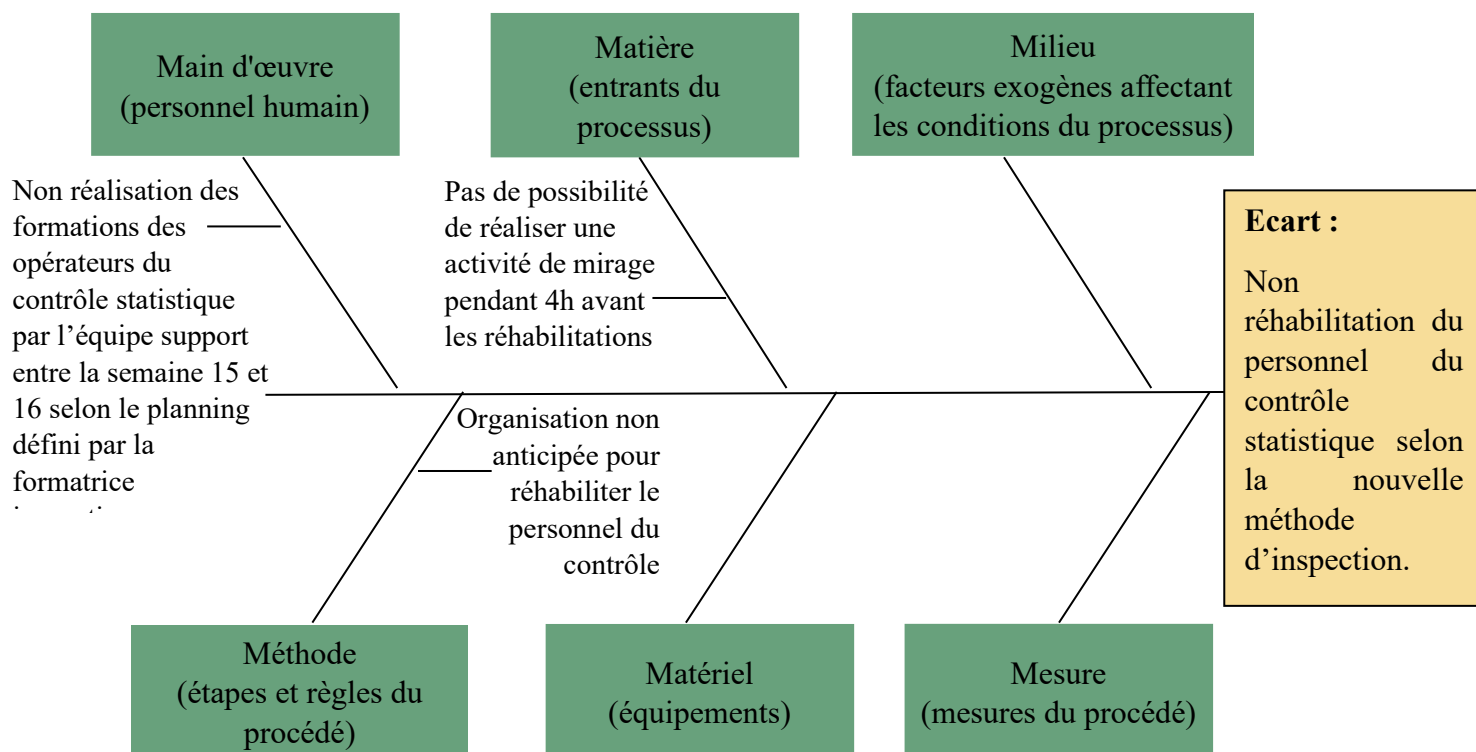


Figure 22 : Diagramme d'Ishikawa (ou 6M)

L'utilisation de cet outil a entraîné l'investigation de trois hypothèses pour notre incident. Les investigations sont présentées dans le Tableau IX :

Tableau IX : Investigation de la déviation

Paramètre – Hypothèse	Investigation	Conclusion
Matériel – Pas de possibilité de réaliser une activité de mirage pendant 4h avant les réhabilitations	L'hypothèse émise est que les opérateurs du contrôle statistique n'ont pas eu la possibilité d'inspecter des seringues pendant 4h avant de réaliser les réhabilitations comme défini dans la procédure d'habilitation à l'inspection manuelle. Après interview d'un opérateur du contrôle statistique, celui-ci affirme que cette tâche aurait pu être effectuée, que ce n'était pas un point bloquant pour réaliser les habilitations.	Non retenue
Méthode – Organisation non anticipée pour réhabiliter le personnel du contrôle statistique	L'hypothèse est que l'organisation des réhabilitations des opérateurs du contrôle statistique n'a pas été anticipée. La planification de la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique était prévue dans l'organisation du CC entre la semaine 15 et 16, afin d'être certain que le personnel serait habilité pour la semaine 17. La formatrice inspection a été informée et accompagnée par l'équipe MSAT sur cette opération.	Non retenue
Main d'œuvre – Non réalisation des formations des opérateurs du contrôle statistique par l'équipe support entre la semaine 15 et 16 selon le planning défini par la formatrice inspection.	Pour statuer de cette hypothèse, l'outil des « 5 Pourquoi ³ » a été utilisé. Celui-ci a montré que la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique n'avait pas été effectuée en semaine 15, 16 et 17 car la formatrice inspection pensait que les seringues devaient absolument être en tub et nest pour le mirage de 4h et qu'ainsi en l'absence de seringue en tubs et nest cela ne pouvait être réalisé. Ceci montre qu'il s'agissait d'une <u>mauvaise interprétation de la procédure.</u>	Retenue

Ainsi l'investigation a montré que la cause racine de la déviation était une mauvaise interprétation de la procédure d'habilitation.

d) Actions

Les actions définies dans le cadre des déviations sont nommées CAPA pour « Corrective action, Preventive Action » signifiant respectivement « Action corrective » et « Action préventive ».

³ Le « 5 Pourquoi » est un outil d'investigation permettant d'établir la cause racine d'une déviation. Il consiste à partir de l'hypothèse retenue et d'utiliser et répondre à la question « Pourquoi » plusieurs fois pour déterminer la cause.

La partie III des BPF « Système de qualité Pharmaceutique (ICH Q10) » (22,23) donne les définitions suivantes des CAPA :

- Action corrective : *« Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. NOTE : une action corrective est entreprise pour éviter la récurrence alors qu'une action préventive est entreprise pour éviter l'occurrence. (ISO 9000 :2005) »*
- Action préventive : *« Action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable. NOTE : une action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence tandis qu'une action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence. (ISO9000 :2005) »*

Dans le cadre de l'écart observé ici, l'action corrective définie est la réhabilitation des opérateurs du contrôle statistique.

L'approbation de cette action a été réalisée le 15/05/2023 (semaine 20) par la Responsable qualité du laboratoire.

e) Clôture / Conclusion

À la suite du passage en tubs et nest effectif au 26/04/2023, les opérateurs du contrôle statistique n'ont pas été réhabilités à l'inspection manuelle selon la procédure d'habilitation à l'inspection manuelle et le CC-All in nest : impacts on manual inspection. Il s'agit d'un écart à la procédure d'habilitation en vigueur et au CC gérant le changement.

La cause racine est une mauvaise interprétation de la procédure d'habilitation manuelle, il n'est pas demandé de réaliser l'entraînement avec des seringues en tub et nest. Celui-ci permet de mettre les opérateurs en condition de fatigue des yeux.

Les trois opérateurs du contrôle statistique ont été réhabilités le 15/05/2023 par la formatrice à l'inspection manuelle et la responsable qualité.

Au vu des éléments et de l'analyse d'impact, la criticité de la déviation est reclassifiée en mineure, cette déviation est non récurrente. Cette déviation peut donc être clôturée.

VII. Discussion

Bien que la majeure partie du projet « ALL IN NEST » à l'Inspection soit réalisée, celui-ci n'est pas encore totalement implémenté puisque certaines actions ont été reportées par suite de décisions stratégiques du groupe LEO Pharma.

Cependant, si un état des lieux devait être fait concernant la réalisation des actions définies dans le CC (présentées dans l'étape « Do »), celle-ci s'est bien déroulée puisque les actions ont été réalisées dans les temps, parfois même en avance, à une exception près.

L'étape « Do » a été réalisée sans problèmes en majeure partie grâce à l'efficacité de la planification du projet. En effet, il est important de souligner l'intérêt de la partie « Plan » d'un projet. Cette étape a été réalisée sur plusieurs mois afin d'avoir toutes les informations nécessaires, d'informer tous les intervenants concernés par le changement et d'ainsi pouvoir prévenir le plus possible l'apparition de potentiels problèmes. Il a été possible d'anticiper certains points bloquants et d'allouer du temps pour la réalisation de certaines actions.

De plus, le management du changement est important dans un projet, d'autant plus quand celui-ci implique beaucoup d'intervenants. Pour cela, de nombreuses réunions ont été effectuées dans la partie « Plan » pour présenter et expliquer le changement. Par ailleurs, la planification de toutes ces réunions avec chacun des acteurs concernés a été grandement appréciée par le personnel et notamment par les opérateurs. Ils ont eu le sentiment d'être impliqués dans la stratégie de mise en place et non de subir celle établie par d'autres personnes. Cela a donc eu un effet positif sur la mise en place du projet.

Ces réunions ont également permis de repérer les personnes qui seraient réfractaires au changement ou pour lesquelles la mise en place de celui-ci serait difficile et celles qui, au contraire, seraient moteurs du changement. Du temps a été consacré pour les personnes « réfractaires » afin d'organiser des réunions supplémentaires pour leur réexpliquer, être à leur écoute et répondre à leurs questions.

Malgré cela, un problème a tout de même été rencontré. Celui-ci aurait pu être évité car il avait été pré-identifié avec une mise en place d'actions préventives (réunions supplémentaires) sans que cela ne soit suffisant. Pour réellement prévenir ce problème, il aurait, premièrement, fallu mettre en place un accompagnement individuel pour la personne rencontrant des difficultés et aussi mettre l'accent sur la boucle de rétroaction de l'information. En effet, lors de la mise en place d'un projet les informations doivent être descendantes mais également ascendantes. Il aurait donc fallu davantage insister sur le fait que tout problème, toute question ou toute incompréhension soit remontée afin de réagir le plus rapidement possible.

Pour conclure, ce projet, grâce aux questionnaires distribués aux opérateurs du contrôle statistique, a permis de mettre en évidence des problèmes au sein du service Inspection. Un nouveau projet a donc vu le jour dans le service : la réévaluation de la stratégie de qualification de la cadence d'inspection manuelle.

Conclusion

Dans le monde, il y a de plus en plus de patient à soigner, de maladie à traiter et chaque industrie pharmaceutique a le devoir de s'adapter à ces nouvelles demandes. Ainsi, un des enjeux majeur des laboratoires pharmaceutiques est l'amélioration continue en vue d'optimiser leurs procédés afin de répondre aux attentes, toujours plus grandes, des instances réglementaires et des demandes du marché.

Les instances réglementaires, en imposant une qualité grandissante, encouragent l'amélioration continue des procédés de fabrication. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, quant à elles, permettent une liberté d'innovation pour améliorer la qualité des produits et réduire les potentielles sources de variabilité d'un procédé de fabrication.

Cette amélioration continue est, notamment, facilitée par l'innovation constante des technologies. Effectivement, celles-ci évoluent en permanence et sont de plus en plus intégrées dans la fabrication des produits de santé.

L'amélioration des procédés revêt également un versant économique. Chaque entreprise pharmaceutique vise une meilleure productivité pour satisfaire la demande croissante du marché. L'optimisation des procédés représente donc un intérêt majeur pour celle-ci. Entre autres, les entreprises incitent à la réduction des coûts et des déchets de fabrication.

Pour cela, au sein d'un laboratoire pharmaceutique, toute amélioration doit être évaluée par un système de gestion du changement. Ce système de gestion et de maîtrise du changement est une composante cruciale du système qualité pharmaceutique. Le changement proposé doit garantir la maîtrise du procédé de fabrication afin de maintenir un niveau de qualité satisfaisant, un produit efficace et assurer la sécurité pour le patient.

Aujourd'hui, avec l'évolution des technologies, un des grands sujets d'actualité dans les laboratoires pharmaceutiques est l'implémentation de l'intelligence artificielle. En effet, l'intelligence artificielle, déjà utilisée dans d'autres secteurs d'activités industriels, présente des avantages. Par exemple, dans l'inspection visuelle automatique, ceux-ci peuvent être économiques, avec la réduction des faux rejets, mais également relatif à la qualité, en palliant les limites de détection de l'inspection visuelle. Cependant, des réticences et des interrogations peuvent être soulevées. Notamment en ce qui concerne son implémentation et sa qualification sur une ligne d'inspection automatique mais surtout son respect de l'intégrité des données.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire sur la mise en place du projet « ALL IN NEST » à l'inspection manuelle

Questionnaire sur la mise en place du projet « ALL IN NEST » à l'inspection manuelle

Le projet « ALL IN NEST » a eu beaucoup d'impacts au sein du site, dont la modification de la méthode d'inspection manuelle. Ce questionnaire anonyme a pour but d'évaluer la mise en place et la gestion du projet et notamment du changement de la méthode d'inspection.

1/ Comment vous a-t-on informé du changement et de sa mise en place ?

lors d'une réunion et de l'annonce de notre
changement de processus

2/ Quel a été votre ressenti à la suite de l'annonce et de la présentation de ce changement ?

Au début, comme chaque changement un peu stressant, mais
au final grâce à ce changement de méthode nous avons
pu passer d'un mirage à la réalité au lieu d'1

3/ Avez-vous le sentiment d'avoir pu exprimer librement votre opinion à la suite de l'annonce ? Avez-vous le sentiment d'avoir été écouté ?

Oui tout à fait

4/ Auriez-vous aimé que le changement vous soit annoncé et/ou présenté d'une autre façon ? Si oui, comment ?

Non, je ne pense pas qu'une autre façon aurait
été meilleure que celle-ci

5/ Après plusieurs semaines de pratique de la nouvelle méthode d'inspection, avez-vous des recommandations ou retours à faire part ?

Oui, le qui concerne "le contrôle stat" que l'accès
soit augmenté pour pouvoir mixer une bousquette
de 165 secondes en 10 min

Questionnaire sur la mise en place du projet « ALL IN NEST » à l'inspection manuelle

Le projet « ALL IN NEST » a eu beaucoup d'impacts au sein du site, dont la modification de la méthode d'inspection manuelle. Ce questionnaire anonyme a pour but d'évaluer la mise en place et la gestion du projet et notamment du changement de la méthode d'inspection.

1/ Comment vous a-t-on informé du changement et de sa mise en place ?

Par une formatrice MSAT lors d'un réunion d'information

2/ Quel a été votre ressenti à la suite de l'annonce et de la présentation de ce changement ?

Au début nous étions réticente à la présentation de ce changement mais Tiffany nous a prouvé le contraire avec ses nombreuses explications et pratique.

3/ Avez-vous le sentiment d'avoir pu exprimer librement votre opinion à la suite de l'annonce ? Avez-vous le sentiment d'avoir été écouté ?

Oui

4/ Auriez-vous aimé que le changement vous soit annoncé et/ou présenté d'une autre façon ?

Si oui, comment ?

Non

5/ Après plusieurs semaines de pratique de la nouvelle méthode d'inspection, avez-vous des recommandations ou retours à faire part ?

Oui la cadence devrait être augmentée pour nous permettre de finir une bousquette de 160 seringue en 40 minutes pour le contrôle statistique

Questionnaire sur la mise en place du projet « ALL IN NEST » à l'inspection manuelle

Le projet « ALL IN NEST » a eu beaucoup d'impacts au sein du site, dont la modification de la méthode d'inspection manuelle. Ce questionnaire anonyme a pour but d'évaluer la mise en place et la gestion du projet et notamment du changement de la méthode d'inspection.

1/ Comment vous a-t-on informé du changement et de sa mise en place ?

Par une formatrice MSAT lors d'une réunion d'information

2/ Quel a été votre ressenti à la suite de l'annonce et de la présentation de ce changement ?

Au début nous étions réticente à la présentation de ce changement mais Tiffany nous a prouvé le contraire avec ses nombreuses explications.

3/ Avez-vous le sentiment d'avoir pu exprimer librement votre opinion à la suite de l'annonce ? Avez-vous le sentiment d'avoir été écouté ?

Oui

4/ Auriez-vous aimé que le changement vous soit annoncé et/ou présenté d'une autre façon ?

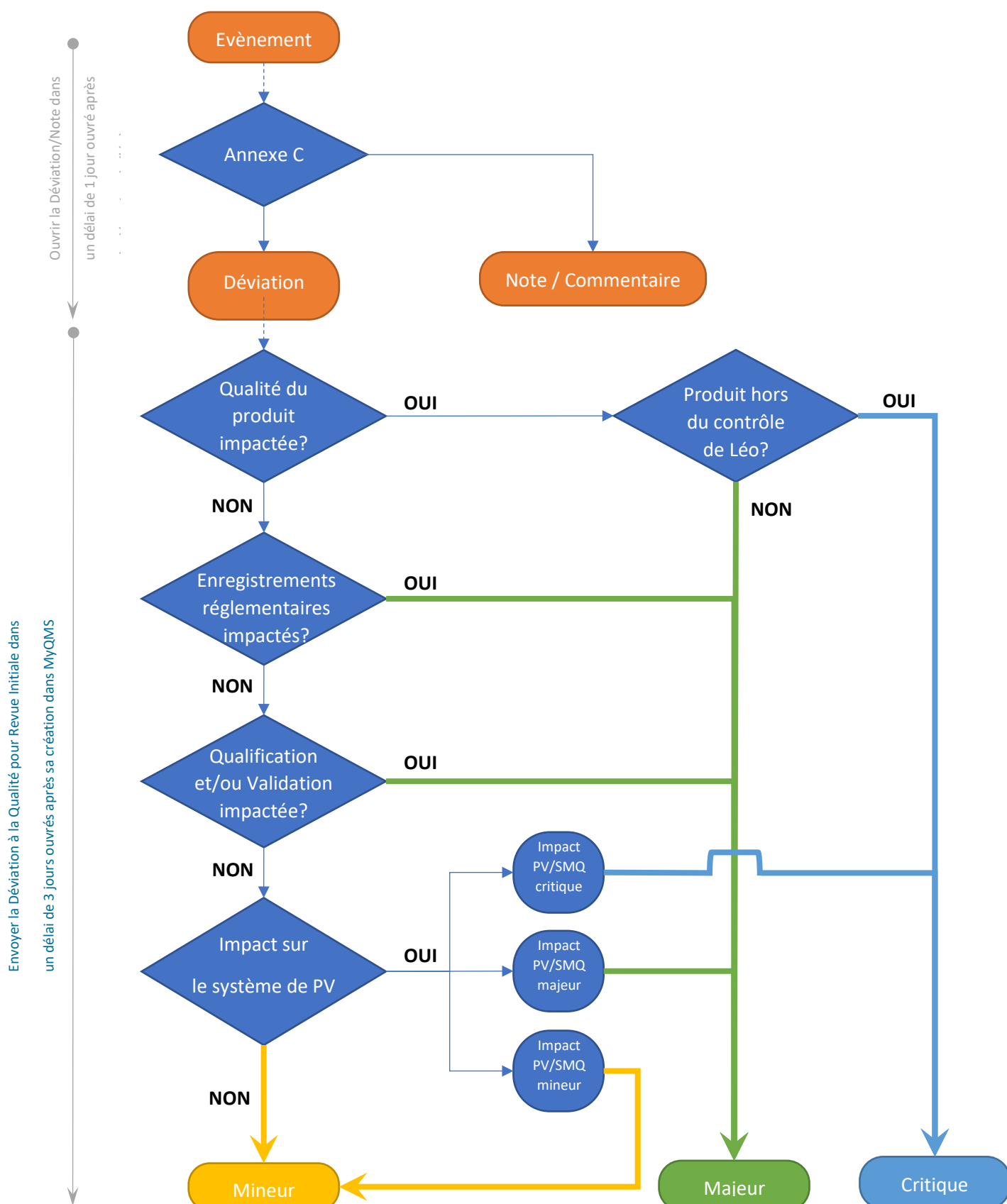
Si oui, comment ?

NON, le changement nous a bien été présenté.

5/ Après plusieurs semaines de pratique de la nouvelle méthode d'inspection, avez-vous des recommandations ou retours à faire part ?

Oui, augmentation de la cadence

Annexe 2 : Logigramme d'aide à la classification des déviations de LEO Pharma



Bibliographie

1. Russell E. Madsen,^a Roy T. Cheris,^b John G. Shabushnig,^a and Desmond G. Hunt,^{c,d} Pharmacopeial Forum, Vol.35, Visible Particulates in Injections—A History and a Proposal to Revise USP, General Chapter Injections (1). Sept-Oct 2009.
2. Direction Européenne de la qualité du médicament et des soins de santé "Pharmacopée Européenne 11.0 : Préparations parentérales". 2023.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, "Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication", Annexe 1. 2023 [En ligne] Disponible sur : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM \(sante.fr\)](#)
4. EudraLex, Volume 4, "Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines", Annex 1 "Manufacture of sterile medicinal products". 2022. [En ligne] Disponible sur : [EudraLex - Volume 4 - European Commission \(europa.eu\)](#)
5. Direction Européenne de la qualité du médicament et des soins de santé "Pharmacopée Européenne 11.0 : Chapitre 5.1.1. Méthode de préparation des produits stériles". 2023
6. Food and Drug Administration, Guidance for Industry "Inspection of Injectables Products for Visible Particulates". Dec 2021.
7. Direction Européenne de la qualité du médicament et des soins de santé "Pharmacopée Européenne 11.0 : Chapitre 2.9.20 : Contamination particulière : particules visibles". 2023.
8. United States Pharmacopeia, General chapter <1790> : Visual Inspection of Injections". Mai 2022.
9. Cheris RT. Training support - Visual Inspection Lifecycle. Mai 2019.
10. BioPhorum, Article "100% inspection does not mean 100% defect detection". 2023.
11. A3P- Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie, La Vague n°38, "Revue des pratiques d'inspection visuelle".2013. [En ligne] Disponible sur : [Revue des Pratiques d'Inspection Visuelle - A3P](#)
12. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie, La Vague n°75, " Un expert en inspection visuelle doit-il être un expert technique en système de vision ? " 2022 [En ligne] Disponible sur : [expert en inspection visuelle = expert technique en systeme de vision \(a3p.org\)](#)
13. HVLD | MicroCurrent HVLD – High Voltage Leak Detection – E-Scan Series [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: [HVLD | MicroCurrent HVLD – High Voltage Leak Detection | CCIT](#)
14. Rich AN, Kunar MA, Van Wert MJ, Hidalgo-Sotelo B, Horowitz TS, Wolfe JM., Journal of Vision "Why do we miss rare targets? Exploring the boundaries of the low prevalence effect". 1 nov 2008.

15. Group OO. The Different Types of Eye Charts and 20/20 Vision [Internet]. Eyecare. 2015 [En ligne, consulté en oct 2023]. Disponible sur: [The Different Types of Eye Charts and 20/20 Vision - Eyecare \(optometristoakville.ca\)](https://www.optometristoakville.ca/The-Different-Types-of-Eye-Charts-and-20-20-Vision-Eyecare)
16. Haute Autorité de Santé, Recommandations "Propositions portant sur le dépistage individuel chez l'enfant de 7 à 18 ans, destinées aux médecins généralistes, pédiatres et médecins scolaires" Sept 2025 [En ligne] Disponible sur : [Dépistages individuels 7-18 ans - Argumentaire \(has-sante.fr\)](https://has.sante.fr/Depistages-individuels-7-18-ans-Argumentaire)
17. Guide A3P, Scientifique & Technique, Vol 12, "Bonnes pratiques pour la mise en oeuvre d'un procédé d'inspection visuelle automatique pour des produits injectables". Sept 2022.
18. American Society for Quality, AMERICAN NATIONAL STANDARD "Sampling Procedures and tables for inspection by attributes", Z.1.4, 2003.
19. International Organization for Standardization, ISO 2859-1 : « Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs – Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA) ». 1999.
20. Code of Federal Regulation, Title 21, Chapter I, Subchapter C, Part 210.3 Definition [En ligne, consulté en oct 2023]. Disponible sur: [eCFR :: 21 CFR 210.3 -- Definitions.](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-210/subpart-3/section-210.3)
21. Knapp JZ, Kushner HR. Parenteral Drug Association, Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 34, « Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures ». 1980.
22. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, "Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication", Chapitre 1 - Système qualité pharmaceutique. 2023 [En ligne] Disponible sur : [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain-ANSM)
23. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products, « ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 2015.
24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, "Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication", Annexe 15. 2023 [En ligne] Disponible sur: [Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.sante.fr/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain-ANSM)
25. Article "What is the Plan-Do-Check-Act (PDCA) Cycle?" [En ligne, consulté en août 2023]. Disponible sur: [What is the Plan-Do-Check-Act \(PDCA\) Cycle? \(thomasnet.com\)](https://thomasnet.com/what-is-the-plan-do-check-act-pdca-cycle/)
26. Gemba Academy, "Process Confirmation", [En ligne, consulté en août 2023] Disponible sur : [Process Confirmation | Gemba Academy](https://www.gembaacademy.com/process-confirmation/)
27. Bridge Associates International, Managing Partner, Roy T. Cherris, [En ligne] Disponible sur : [Profile \(baipharma.com\)](https://www.baipharma.com/profile/)
28. Soparnot R. "Le management du changement", Edition Vuibert.2010.
29. LEO Pharma, Vernouillet. Procédure interne : "Inspection manuelle des seringues remplies" [Consulté en août 2023].

30. LEO Pharma, Vernouillet. Procédure interne : "Gestion des déviations sur le site de LEO Pharma Vernouillet". [Consulté en août 2023].

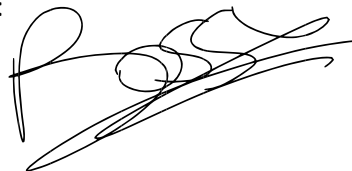
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné (e) Tiffany BOSSY

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

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

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21603635

N° Thèse : ...116...

Nom et Prénom : Tiffany BOSSY

Sujet :

Projet « ALL IN NEST » : Impacts sur l'inspection manuelle au sein de l'entreprise LEO
Pharma

Tours, le : ...13/03/2024.....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

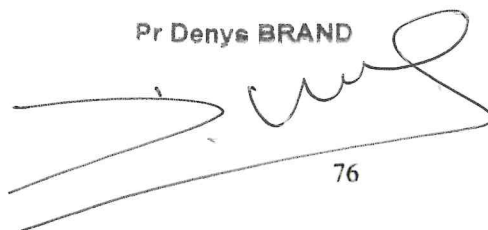
Mme Vergote


Sabrina Di Vito



Vu et Transmis : Le directeur de la Faculté
Le Doyen des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant	Tiffany BOSSY	N° 116
TITRE DE LA THÈSE Projet « ALL IN NEST » : Impacts sur l'inspection manuelle au sein de l'entreprise LEO Pharma		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE « ALL IN NEST » est le projet phare de l'entreprise LEO Pharma à Vernouillet, à la suite de l'implémentation d'une nouvelle ligne d'inspection et de remplissage de seringues. Ce projet consiste à changer le support des seringues dans tout le site. Tous les services sont donc concernés par ce changement. Le but de cette thèse est de traiter la gestion et les impacts de ce projet au sein d'un service particulier : l'inspection manuelle. Pour gérer ce projet, la roue de Deming a été utilisée. Cet outil est également connu sous le nom PDCA (Plan - Do - Check- Act) pour Planifier, Réaliser, Vérifier et Réagir. Cet outil a permis d'avoir un bon aperçu de l'ensemble du projet. En effet, l'étape Plan a permis de déterminer les impacts et également d'établir un plan d'actions pour correctement mettre en place le projet. Cette étape a révélé que le projet aurait des impacts sur le produit/patient, sur l'habilitation du personnel, et sur la documentation du site. Pour gérer ces impacts, des actions ont dû être déterminées et mises en place. La méthode d'inspection a été révisée et présentée aux opérateurs. Les documents d'inspection, de formation et de remplissage ont été modifiés. Et certains opérateurs ont dû être réhabilités.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY <i>Inspection visuelle, Inspection manuelle, requis réglementaires, gestion de projet, maîtrise de changement</i>		
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Laurence DOUZIECH-EYROLLE – Maitre de conférences, Université de Tours MEMBRES : Jackie VERGOTE – Maitre de conférences, Université de Tours Sabrina DI VICO – Pharmacien et ingénieure, Entreprise LEO Pharma à Vernouillet		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Le 20 décembre 2023 – Université de Tours, Faculté de pharmacie		