

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2024-2025

N° 56....

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Damien FOURNIER**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 27 août 2025

**Mise à jour de la stratégie de mirage semi-automatique sur les flacons en verre  
injectables pour perfusion dans le cadre d'un plan de remédiation :  
Étude de cas au sein des Laboratoires CDM Lavoisier**

JURY

Présidente : Mme ALLARD-VANNIER Emilie - Pharmacienne, Professeure des Universités - Université de Tours

Membres :

Mr GARDIC Renaud - Pharmacien, Directeur de Production - Laboratoires CDM Lavoisier La Chaussée-Saint-Victor

Mr VERGER Alexie - Pharmacien, Maître de conférence - Université de Tours

Mme GUERIEL Sandrine - Ingénieure Excellence Opérationnelle - Laboratoires CDM Lavoisier La Chaussée-Saint-Victor

**ANNEE : 2024 - 2025**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

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

## **ENSEIGNANTS**

### **16 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- |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                         |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                                       |
| MUNNIER             | Émilie       | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis       | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| 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                  |
| GIRAudeau | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|         |         |               |
|---------|---------|---------------|
| BARIN   | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **33 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |                |                                                     |
|-------------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| AUBREY                  | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| BESSON                  | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                         |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| BONNIER (disponibilité) | 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- |
| 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- |
| GLEVAREC     | Gaëlle        | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| HERVE-AUBERT | Katel         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| JUSTE        | Matthieu      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| 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                                   |
| 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 | <i>Filière Officine</i> |
|---------------|----------|-------------------------|

### 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |           |                                                |
|-------------------|-----------|------------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura     | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| FOUCAULT          | Amélie    | HEMATOLOGIE                                    |
| MARLET            | Julien    | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPIN            | Pierre    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| VEYRAT DUREBEX    | Charlotte | BIOCHIMIE CLINIQUE                             |

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|         |          |                     |
|---------|----------|---------------------|
| BOULARD | Pierre   | IMMUNOLOGIE         |
| DOUEZ   | Emmanuel | PHARMACIE GALENIQUE |
| TULOUP  | Vianney  | PHARMACIE CLINIQUE  |

### 1 PRAG

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

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

|         |         |         |
|---------|---------|---------|
| GERBIER | Soledad | ANGLAIS |
|---------|---------|---------|

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |



## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

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

Date : 27/08/2025

L'étudiant

Damien FOURNIER

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

# Remerciements

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, je tiens à remercier très sincèrement le Professeur Denys Brand, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Tours, ainsi que la Professeure Émilie Allard-Vannier, pour m'avoir offert l'opportunité de soutenir ma thèse, malgré le dépassement du délai réglementaire. Je leur suis infiniment reconnaissant pour leur confiance et leur bienveillance qui m'ont permis de finaliser mon parcours en pharmacie dans les meilleures conditions.

Je suis profondément reconnaissant envers mes deux directeurs de thèse, la Professeure Émilie Allard-Vannier et le Docteur Renaud Gardic. Votre accompagnement bienveillant, vos conseils avisés et votre exigence intellectuelle ont été déterminants tout au long de ce projet. Merci pour votre patience et votre confiance.

Je remercie l'ensemble des membres du jury, Pr Émilie Allard-Vannier, Dr Renaud Gardic, Dr Alexis Verger et Mme Sandrine Gueriel, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et pour l'intérêt que vous y avez porté.

Je tiens également à remercier l'ensemble de mes collègues au sein des Laboratoires CDM Lavoisier pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et toutes nos discussions enrichissantes. Un merci particulier au groupe de travail constitué pour ce projet : Hajer, Sandrine, Candice, Kévin, Édouard et Isabelle pour votre précieuse collaboration et votre expertise partagée. Votre implication, votre esprit d'équipe et nos échanges constructifs ont grandement contribué à l'avancement de cette étude. Je souhaite également remercier Monsieur Philippe Truelle, Président des Laboratoires CDM Lavoisier, et Monsieur Pascal Lefort, Directeur industriel, pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

Un grand merci à mes amis pour leur présence, leurs encouragements et les moments de partage qui ont rendu cette aventure plus agréable. Antoine et Charles-Vianney, je pense tout particulièrement à vous.

Je suis infiniment reconnaissant envers ma famille pour sa compréhension et sa patience. Votre soutien et vos encouragements ont été d'une grande valeur.

Enfin, je remercie de tout cœur ma conjointe, Caroline, pour sa patience, son aide précieuse et son soutien infaillible tout au long de ce parcours.

# Table des matières

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Remerciements .....                                                                   | 1         |
| Table des matières.....                                                               | 2         |
| Liste des abréviations .....                                                          | 6         |
| Liste des figures.....                                                                | 7         |
| Liste des tableaux.....                                                               | 8         |
| Introduction.....                                                                     | 9         |
| <b>I - Les médicaments injectables .....</b>                                          | <b>10</b> |
| <i>I - 1 Généralités .....</i>                                                        | <i>10</i> |
| I - 1.1 Caractéristiques des solutions injectables .....                              | 11        |
| I - 1.1.1. Isotonie.....                                                              | 11        |
| I - 1.1.2. Limpidité.....                                                             | 12        |
| I - 1.1.3. Stérilité .....                                                            | 12        |
| I - 1.1.4. Apyrogénicité.....                                                         | 12        |
| I - 1.1.5. Neutralité.....                                                            | 12        |
| I - 1.2 Les principales voies parentérales.....                                       | 13        |
| I - 1.2.1. La voie intraveineuse.....                                                 | 13        |
| I - 1.2.2. La voie intramusculaire .....                                              | 14        |
| I - 1.2.3. La voie sous-cutanée .....                                                 | 14        |
| I - 1.2.4. Les autres voies parentérales.....                                         | 14        |
| <i>I - 2 Les différentes formes galéniques des médicaments injectables.....</i>       | <i>15</i> |
| I - 2.1 Solution injectable.....                                                      | 15        |
| I - 2.2 Suspension injectable .....                                                   | 16        |
| I - 2.3 Émulsion injectable .....                                                     | 16        |
| <i>I - 3 Les différentes formes de conditionnement des produits injectables .....</i> | <i>16</i> |
| I - 3.1 Les ampoules .....                                                            | 17        |
| I - 3.2 Les flacons .....                                                             | 18        |
| I - 3.3 Les poches injectables .....                                                  | 20        |
| I - 3.4 Les carpules .....                                                            | 21        |
| I - 3.5 Les seringues préremplies .....                                               | 22        |

|             |                                                                                               |           |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I - 4       | Conclusion .....                                                                              | 23        |
| <b>II -</b> | <b>L'inspection visuelle des médicaments injectables dans l'industrie pharmaceutique.....</b> | <b>24</b> |
| II - 1      | Généralités sur l'inspection visuelle .....                                                   | 24        |
| II - 1.1    | Définition de l'inspection visuelle dans les BPF .....                                        | 24        |
| II - 1.2    | Définition de l'inspection visuelle dans la Pharmacopée Européenne .....                      | 25        |
| II - 1.2.1. | Matériel .....                                                                                | 25        |
| II - 1.2.2. | Méthode .....                                                                                 | 26        |
| II - 1.3    | Les différents modes de mirage.....                                                           | 27        |
| II - 1.3.1. | Description et fonctionnement du mirage manuel .....                                          | 28        |
| II - 1.3.2. | Description et fonctionnement du mirage semi-automatique .....                                | 29        |
| II - 1.3.3. | Description et fonctionnement du mirage automatique .....                                     | 30        |
| II - 1.3.4. | Avantages et inconvénients des trois modes de mirage.....                                     | 31        |
| II - 2      | Les différents référentiels disponibles sur les opérations d'inspection visuelle .....        | 32        |
| II - 2.1    | Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).....                                                | 32        |
| II - 2.1.1. | Historique.....                                                                               | 33        |
| II - 2.1.2. | Les modifications majeures de 2024.....                                                       | 34        |
| a)          | Le personnel .....                                                                            | 35        |
| b)          | Les autres modes de mirage.....                                                               | 35        |
| c)          | La traçabilité des données .....                                                              | 35        |
| d)          | La classification des défauts .....                                                           | 36        |
| II - 2.2    | Pharmacopée américaine (USP).....                                                             | 36        |
| II - 2.2.1. | Historique.....                                                                               | 36        |
| II - 2.2.2. | Définition d'une particule.....                                                               | 37        |
| II - 2.2.3. | Les activités d'inspection visuelle .....                                                     | 38        |
| II - 2.2.4. | Type de défaut autres que les particules .....                                                | 38        |
| II - 2.2.5. | Définition de la méthode Knapp .....                                                          | 38        |
| II - 2.2.6. | Classification des défauts et risque patient .....                                            | 40        |
| II - 2.2.7. | Tendance des rejets lors de l'inspection visuelle.....                                        | 41        |
| II - 2.2.8. | Description des processus d'inspection visuelle.....                                          | 41        |
| II - 2.2.9. | Qualification du personnel et des équipements .....                                           | 42        |
| a)          | Construction des kits test d'habilitation pratique .....                                      | 42        |
| b)          | Habilitation du personnel.....                                                                | 42        |
| c)          | La qualification des équipements.....                                                         | 43        |
| II - 2.3    | Association pour les produits propres et parentéraux (A3P) .....                              | 43        |
| II - 2.4    | Parenteral Drug Association (PDA).....                                                        | 44        |
| II - 2.5    | Autres référentiels .....                                                                     | 45        |

|              |                                                                                                                                                                     |           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| II - 3       | Conclusion .....                                                                                                                                                    | 46        |
| <b>III -</b> | <b>Stratégie des opérations d'inspection visuelle .....</b>                                                                                                         | <b>47</b> |
| III - 1      | Bloc 1 : Phase de qualification .....                                                                                                                               | 47        |
| III - 1.1    | La qualification des équipements.....                                                                                                                               | 47        |
| III - 1.1.1. | Criticité .....                                                                                                                                                     | 48        |
| III - 1.1.2. | Déroulement des qualifications équipements .....                                                                                                                    | 48        |
| III - 1.2    | Déroulement des habilitations du personnel .....                                                                                                                    | 50        |
| III - 2      | Bloc 2 : Production .....                                                                                                                                           | 50        |
| III - 2.1    | Déroulement de la formation du personnel .....                                                                                                                      | 51        |
| III - 2.2    | Déroulement des inspections visuelles comme des activités de production .....                                                                                       | 51        |
| III - 2.3    | Déroulement des inspections visuelles comme des activités de contrôle .....                                                                                         | 51        |
| III - 3      | Bloc 3 : Phase de traitement des données .....                                                                                                                      | 52        |
| III - 3.1    | Déroulement de l'édition des tendances de rejets .....                                                                                                              | 52        |
| III - 3.2    | Déroulement de la phase libératoire.....                                                                                                                            | 53        |
| III - 4      | Conclusion .....                                                                                                                                                    | 54        |
| <b>IV -</b>  | <b>Projet de remédiation sur la stratégie du mirage semi-automatique de flacon en verre pour perfusion : Cas pratique dans les Laboratoires CDM Lavoisier .....</b> | <b>55</b> |
| IV - 1       | Inspection par l'ANSM .....                                                                                                                                         | 55        |
| IV - 1.1     | Présentation de l'ANSM .....                                                                                                                                        | 55        |
| IV - 1.2     | Inspection des sites de fabrication .....                                                                                                                           | 57        |
| IV - 1.2.1.  | Les différents rôles de l'ANSM .....                                                                                                                                | 57        |
| IV - 1.2.2.  | Déroulement d'une inspection .....                                                                                                                                  | 57        |
| IV - 1.2.3.  | Les suites de l'inspection.....                                                                                                                                     | 58        |
| IV - 2       | Écarts de l'inspection de 2022 sur le mirage semi-automatique des flacons en verre pour perfusion chez CDM Lavoisier .....                                          | 59        |
| IV - 2.1     | Écart mineur E10 .....                                                                                                                                              | 59        |
| IV - 2.2     | Écart mineur E37 .....                                                                                                                                              | 61        |
| IV - 2.3     | Écart mineur E38 .....                                                                                                                                              | 62        |
| IV - 3       | Projet : Remédiation sur la stratégie de mirage flacons verre pour perfusion.....                                                                                   | 63        |
| IV - 3.1     | Coordination du projet .....                                                                                                                                        | 64        |
| IV - 3.1.1.  | Constitution du groupe de travail (Qui ?) .....                                                                                                                     | 64        |
| IV - 3.1.2.  | Objectifs (Quoi/Pourquoi ?) .....                                                                                                                                   | 64        |
| IV - 3.1.3.  | Organisation du projet (Où ? Quand ?) .....                                                                                                                         | 64        |
| IV - 3.2     | Déroulement du projet .....                                                                                                                                         | 65        |

|               |                                                                                                                 |           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| IV - 3.2.1.   | Définition des particules.....                                                                                  | 65        |
| IV - 3.2.2.   | Classification des défauts identifiés au mirage .....                                                           | 66        |
| IV - 3.2.3.   | Évaluation Pharmaco-toxico-clinique des défauts.....                                                            | 67        |
| IV - 3.2.4.   | Association criticité / niveau de qualité acceptable .....                                                      | 70        |
| IV - 3.2.5.   | Habilitation pratique au mirage semi-automatique des flacons .....                                              | 71        |
| IV - 3.2.6.   | Comparaison des performances entre mirages manuel et semi-automatique .....                                     | 72        |
|               | a) Méthodologie d'évaluation .....                                                                              | 73        |
|               | b) Déroulement de la nouvelle étude comparative .....                                                           | 73        |
|               | c) Calculs et résultats .....                                                                                   | 74        |
| IV - 3.3      | Clôture du projet .....                                                                                         | 75        |
| <i>IV - 4</i> | <i>Réponses apportées par CDM Lavoisier aux écarts relevés par l'ANSM.....</i>                                  | <i>75</i> |
| IV - 4.1      | Réponses à l'écart E10 : renforcement de la procédure d'habilitation et intégration du<br>facteur fatigue ..... | 78        |
| IV - 4.2      | Réponses à l'écart E37 : contrôle statistique et validation du mirage semi-automatique                          | 79        |
| IV - 4.3      | Réponses à l'écart E38 : nouvelle classification de la criticité des défauts .....                              | 79        |
| <i>IV - 5</i> | <i>Conclusion .....</i>                                                                                         | <i>80</i> |
|               | Conclusion générale.....                                                                                        | 81        |
|               | Références bibliographiques .....                                                                               | 82        |
|               | Liste des annexes .....                                                                                         | 84        |

# Liste des abréviations

**AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**AR** : Analyse de Risques

**aRZE** : *automatic Reject Zone Efficiency*

**BFS** : *Blow Fill Seal*

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**CEIP-A** : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

**CRPV** : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**CSP** : Code de la Santé Publique

**DDL** : Dossier de Lot

**ECA** : *European Compliance Academy*

**EPDM** : Éthylène-propylène-diène monomère

**FFS** : *Form Fill Seal*

**GIC** : Groupe d'Intérêt Commun

**GMP** : *Good Manufacturing Practices*

**IA** : Intra-artérielle

**IC** : Intracardiaque

**ID** : Intradermique

**IM** : Intra-musculaire

**IPA** : *Indian Pharmaceutical Association*

**IR** : Intrarachidienne

**IV** : Intraveineux

**MITM** : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

**mRZE** : *Manual Reject Zone Efficiency*

**NQA** : Niveau de Qualité Acceptable

**PDA** : *Parental Drug Association*

**Ph.Eur.** : Pharmacopée Européenne

**PoD** : *Probability of Detection*

**SC** : Sous-cutanée

**USP** : *United States Pharmacopeia*

**USP-NF** : *United States Pharmacopeia and National Formulary*

# Liste des figures

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Image d'une ampoule en verre.....                                                 | 17 |
| Figure 2 : Image d'une paraison de 5 ampoules en polypropylène.....                          | 18 |
| Figure 3 : Image de flacons en verre. ....                                                   | 19 |
| Figure 4 : Illustration d'un flacon en verre et ses accessoires.....                         | 19 |
| Figure 5 : Image d'un flacon en polyéthylène.....                                            | 20 |
| Figure 6 : Image d'une poche injectable en polyéthylène.....                                 | 21 |
| Figure 7 : Schéma d'une seringue avec carpule prête à l'emploi.....                          | 22 |
| Figure 8 : Schéma représentant une table Pharmacopée. ....                                   | 26 |
| Figure 9 : Les différents modes d'inspection visuelle.....                                   | 28 |
| Figure 10 : Image d'une table Pharmacopée. ....                                              | 29 |
| Figure 11 : Image d'une mireuse semi-automatique. ....                                       | 30 |
| Figure 12 : Image d'une mireuse Automatique. ....                                            | 31 |
| Figure 13 : Point 124 extrait des Bonnes Pratiques de Fabrication. ....                      | 33 |
| Figure 14 : Points 8.30, 8.31, 8.32, 8.33 extraits des Bonnes Pratiques de Fabrication. .... | 34 |
| Figure 15 : Bloc 1 La phase de qualification.....                                            | 47 |
| Figure 16 : Bloc 2 Phase de production. ....                                                 | 50 |
| Figure 17 : Bloc 3 Phase d'exploitation des données.....                                     | 52 |
| Figure 18 : Les différents rôle de l'ANSM sur le cycle de vie du médicament. ....            | 56 |

# Liste des tableaux

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau I : Définition des différentes zones d’inspection visuelle en fonction des PoD. ....                           | 39 |
| Tableau II : Concordance entre les niveaux de criticité et les niveaux de qualité acceptable. .                        | 40 |
| Tableau III : Les paramètres critiques des différents modes de mirage. ....                                            | 41 |
| Tableau IV : Liste des opérations de qualification des équipements et du personnel de mirage.<br>.....                 | 49 |
| Tableau V : Rapport détaillé de l’écart mineur E10. ....                                                               | 60 |
| Tableau VI : Rapport détaillé de l’écart E37. ....                                                                     | 61 |
| Tableau VII : Rapport détaillé de l’écart E38. ....                                                                    | 63 |
| Tableau VIII : Liste des défauts et leurs niveaux d’occurrence. ....                                                   | 66 |
| Tableau IX : Extrait de l’analyse de risque effectuée sur les défauts pour définir leurs niveaux<br>de criticité. .... | 68 |
| Tableau X : Les différents niveaux de qualité acceptables en fonction de la criticité du défaut.<br>.....              | 70 |
| Tableau XI : Comparaison des performances du personnel habilité au mirage manuel ou semi-<br>automatique. ....         | 75 |
| Tableau XII : Détail des réponses de CDM Lavoisier aux écarts relevés par l’ANSM. ....                                 | 76 |

# Introduction

L'inspection visuelle des unités injectables constitue à la fois une étape cruciale de la production pharmaceutique, telle que décrite dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et une méthode de contrôle définie par la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.), au chapitre 2.9.20. Imposée depuis la première version de la Ligne Directrice 1 des BPF en 1978, cette exigence réglementaire a été intégrée dans le cadre d'une harmonisation avec les *Good Manufacturing Practices* (GMP) à l'échelle européenne.

Depuis, l'inspection visuelle (ou mirage) a connu une évolution continue, portée par les avancées technologiques et le partenariat entre les industriels du médicament et les fabricants de machines. Toutefois, les exigences formulées par les autorités compétentes lors des inspections encadrant cette activité demeurent souvent imprécises ou partiellement établies dans les textes réglementaires. L'inspection visuelle reste donc un domaine en cours de structuration, nécessitant un encadrement plus précis afin d'offrir aux industriels des repères clairs, garants d'un niveau d'exigence qualité homogène entre les différents acteurs du secteur.

Du mirage manuel aux systèmes automatisés, les moyens techniques et les attentes réglementaires ont évolué. Ces vingt dernières années, plusieurs référentiels ont été publiés, permettant de considérer le mirage non plus comme une simple étape mais comme un processus global intégré au système qualité. Ainsi, le développement de stratégies de mirage robustes est aujourd'hui essentiel pour les industriels, tant pour prévenir les écarts lors des inspections des autorités de santé que pour garantir un haut niveau de qualité et de sécurité des médicaments injectables mis à disposition des patients.

L'objectif de ma thèse est de proposer une définition structurée des activités de mirage et d'en faire une revue critique à travers les référentiels disponibles. Par la suite, un cas pratique portant sur une entreprise pharmaceutique française (les Laboratoires CDM Lavoisier), spécialisée dans la production de solutions injectables en flacons en verre, sera présenté. Cette étude s'appuie sur un projet de remédiation initié à la suite d'une inspection menée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en septembre 2022.

## **I - Les médicaments injectables**

Les médicaments sont définis par l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » (1). Cette définition précise les critères nécessaires pour qu'une substance soit considérée comme un médicament, en soulignant la diversité de leurs actions.

Les médicaments sont des produits complexes composés généralement de deux éléments : le principe actif, responsable de l'effet thérapeutique recherché et les excipients qui se présentent comme des substances non actives mais essentielles pour assurer la stabilité, l'efficacité et la tolérance du médicament. La pharmacie galénique, une discipline qui mêle science et art de la formulation des médicaments, vise à préparer, conserver et délivrer les médicaments de manière à assurer leur sécurité dans l'organisme tout en optimisant les voies d'administration pour le patient, qu'il s'agisse de comprimés, de solutions injectables ou d'autres formes pharmaceutiques.

### **I - 1 Généralités**

En pharmacologie, on distingue deux principaux types d'effets des médicaments selon le mode d'acheminement de la molécule active jusqu'à sa cible thérapeutique : l'effet local et l'effet général. L'effet local se limite à un site spécifique de l'organisme tandis que l'effet général implique la diffusion de la substance active à travers tout l'organisme pour agir sur sa cible thérapeutique.

Les médicaments peuvent être administrés par diverses voies d'administration notamment les voies orales, transdermique ou intraveineuse. Les médicaments injectables sont principalement utilisés par voie intraveineuse, privilégiée pour son efficacité immédiate. En effet, l'injection intraveineuse permet à la substance active de pénétrer directement dans la circulation sanguine, assurant ainsi une distribution rapide et efficace à travers l'organisme.

## **I - 1.1 Caractéristiques des solutions injectables**

Les solutions injectables sont directement administrées dans l'organisme, généralement par effraction de la peau, ce qui les soumet à des exigences de qualité extrêmement strictes. Ces médicaments doivent répondre à plusieurs critères fondamentaux pour garantir leur sécurité :

- L'isotonie
- La limpidité
- La stérilité
- L'apyrogénicité
- La neutralité

Ces propriétés sont essentielles pour limiter les réactions secondaires potentielles liées à la solution injectée.

### **I - 1.1.1. Isotonie**

Une solution injectable est dite isotonique lorsqu'elle ne provoque pas de mouvements d'eau à travers les membranes cellulaires car sa tonicité est équivalente à celle du plasma sanguin. Cela permet de prévenir des effets indésirables tels que l'hémolyse (destruction des globules rouges) ou la déshydratation cellulaire. Une solution peut être iso-osmotique (même pression osmotique que le plasma) sans pour autant être isotonique si les solutés qu'elle contient traversent librement les membranes cellulaires.

Les solutions hypertoniques (pression osmotique effective supérieure à celle du plasma) attirent l'eau hors des cellules, pouvant entraîner leur rétrécissement, tandis que les solutions hypotoniques provoquent une entrée d'eau dans les cellules avec un risque de gonflement, voire d'hémolyse. C'est pourquoi en cas d'injection d'une solution non isotonique, il est recommandé d'administrer la solution lentement ou dans une veine de gros calibre afin de permettre une dilution progressive dans le sang et limiter les effets osmotiques brutaux sur les cellules sanguines.

#### I - 1.1.2. Limpidité

La limpidité est une caractéristique essentielle des solutions injectables, désignant leur transparence totale et l'absence de particules visibles. Les solutions doivent être exemptes de toute impureté afin d'éviter l'introduction de substances potentiellement dangereuses dans l'organisme qui pourraient compromettre la sécurité du patient. C'est cette propriété qui est directement contrôlée lors de l'opération d'inspection visuelle.

#### I - 1.1.3. Stérilité

La stérilité est l'absence totale de micro-organismes dans la solution injectable. Cette caractéristique est primordiale car l'introduction de germes dans l'organisme peut provoquer des infections graves. Lors de la production et de la manipulation de ces solutions, des conditions aseptiques strictes sont mises en place pour éviter toute contamination microbienne tout au long de la chaîne de fabrication et d'administration. Certains produits peuvent atteindre la stérilité à travers une étape de stérilisation.

#### I - 1.1.4. Apyrogénicité

L'apyrogénicité fait référence à l'absence de pyrogènes dans la solution injectable. Les pyrogènes, souvent d'origine bactérienne, sont des substances qui peuvent induire une fièvre chez le patient lorsqu'elles sont introduites dans le corps. C'est pourquoi les solutions injectables doivent être soigneusement contrôlées pour s'assurer qu'elles ne contiennent pas ces substances potentiellement dangereuses.

#### I - 1.1.5. Neutralité

La neutralité des solutions injectables se réfère à leur pH qui doit être aussi proche que possible de celui du plasma sanguin, c'est-à-dire autour de 7,4. Un pH trop acide ou trop basique peut causer des irritations voire des dommages aux tissus. Cependant, le corps humain possède un certain pouvoir tampon qui permet l'administration de solutions dont le pH varie entre 4 et 10 sans effets néfastes, à condition que cette variabilité soit maîtrisée et compatible avec la sécurité du patient.

## I - 1.2 Les principales voies parentérales

Les médicaments injectables peuvent être administrés par diverses voies parentérales, chacune ayant des spécificités en termes de vitesse d'action, d'efficacité et d'indications. Parmi les principales voies parentérales, on distingue les voies :

- Intraveineuse (IV)
- Intramusculaire (IM)
- Sous-cutanée (SC)

### I - 1.2.1. La voie intraveineuse

La voie intraveineuse est l'une des plus utilisées en milieu hospitalier. Elle permet une diffusion rapide de la substance active dans la circulation sanguine garantissant une action immédiate et une absorption maximale. Le médicament est directement administré dans une veine à l'aide d'une aiguille ou d'un cathéter.

Il existe deux types de voies intraveineuses en fonction du calibre de la veine :

- **La voie intraveineuse périphérique** : Cette méthode consiste à injecter directement le médicament dans une veine superficielle de petit calibre, généralement au niveau du bras ou de la main. Elle est rapide et facile à installer mais présente des limitations notamment en termes de durée d'utilisation et de débit d'administration. Elle est plus adaptée aux perfusions de courte durée, c'est-à-dire à l'administration lente et continue d'une solution injectable directement dans la circulation sanguine.
- **La voie intraveineuse centrale (ou profonde)** : Cette voie implique l'injection dans une veine plus profonde et de plus gros calibre à l'aide d'un cathéter central. Elle est utilisée pour les médicaments nécessitant un débit important ou pour les traitements à long terme. Grâce à son débit élevé, elle permet de diluer rapidement les solutions hypertoniques ou les substances toxiques, protégeant ainsi l'endothélium vasculaire.

La voie intraveineuse est essentielle en situation d'urgence car elle garantit une action rapide et la possibilité de doser précisément la quantité de médicament administrée. Cependant, elle reste la plus invasive avec des risques accrus de complications telles que des infections (par exemple une septicémie) ou des thromboses. Cette voie est donc principalement utilisée pour des périodes relativement courtes, de quelques heures à quelques jours.

### I - 1.2.2. La voie intramusculaire

Concernant la voie intramusculaire, le médicament est injecté directement dans un muscle, par exemple le quadrant supéro-externe de la fesse, à l'aide d'une longue aiguille. Le muscle étant fortement vascularisé, le médicament pénètre rapidement dans la circulation sanguine.

Cette voie est souvent utilisée pour l'administration de médicaments nécessitant une absorption lente et prolongée, généralement sous forme d'émulsions huileuses comme c'est le cas pour certains neuroleptiques. C'est une voie relativement simple à administrer et qui permet des injections de plus grands volumes par rapport à la voie sous-cutanée. Cependant, elle n'est pas utilisée comme une voie d'urgence, l'injection étant souvent douloureuse et contre indiquée chez les patients sous traitement anticoagulant notamment en raison du risque d'hématome au point d'injection. Il existe également des risques de lésions nerveuses, vasculaires ou musculaires si l'injection est mal réalisée et l'efficacité peut être modifiée par des facteurs tels que le site d'injection ou la viscosité du médicament.

### I - 1.2.3. La voie sous-cutanée

La voie sous-cutanée consiste à injecter le médicament dans le tissu conjonctif situé sous la peau à l'aide d'une aiguille fine généralement dans les zones de la cuisse, du ventre ou des bras. Cette voie est relativement simple à administrer et permet une absorption plus lente du médicament comparée aux deux autres voies.

Elle est couramment utilisée en dehors du cadre hospitalier notamment pour les patients nécessitant des injections régulières à domicile comme pour l'insuline ou les anticoagulants injectables. Elle peut être réalisée en autonomie par le patient mais reste douloureuse si l'injection est mal réalisée ou si le médicament est trop irritant.

### I - 1.2.4. Les autres voies parentérales

En plus des voies mentionnées ci-dessus, il existe plusieurs autres voies parentérales utilisées dans des situations cliniques spécifiques :

- **La voie intradermique (ID)** : Elle consiste à injecter le médicament dans l'épaisseur du derme, juste sous la surface de la peau. Cette voie est principalement utilisée pour tester les réactions immunologiques (tuberculine, test allergique).

- **La voie intra-artérielle (IA) :** Cette méthode d'administration implique l'injection directement dans une artère. Elle est utilisée dans des cas spécifiques notamment en cancérologie lors de certains traitements de chimiothérapie ou dans des situations d'urgence pour un accès direct au flux sanguin.
- **La voie intrarachidienne (IR) ou intrathécale :** Elle permet d'injecter un médicament directement dans l'espace sous-arachnoïdien où circule le liquide céphalo-rachidien. Cette voie est utilisée pour des traitements ciblant le système nerveux central comme les anesthésies rachidiennes ou l'administration de certains analgésiques.
- **La voie intracardiaque (IC) :** Cette voie consiste à injecter le médicament directement dans le muscle cardiaque ou dans les cavités cardiaques. Elle n'est pas recommandée en France car traumatique pour l'organe.
- **La voie intra-articulaire :** Elle consiste à injecter le médicament dans une articulation et est souvent utilisée en rhumatologie pour des traitements anti-inflammatoires, en particulier dans les pathologies articulaires comme l'arthrite.
- **La voie épidurale :** L'injection se fait dans l'espace épidural situé entre la dure-mère et la paroi du canal rachidien. Elle est principalement utilisée pour des anesthésies locales lors d'interventions chirurgicales ou pour soulager la douleur chronique.

## **I - 2 Les différentes formes galéniques des médicaments injectables**

Les médicaments injectables existent sous différentes formes galéniques, qui sont adaptées en fonction des propriétés du médicament et de l'effet thérapeutique recherché. Les principales formes sont : solution, suspension et émulsion.

### **I - 2.1 Solution injectable**

Les solutions injectables sont des mélanges homogènes dans lesquels les principes actifs sont dissous dans un solvant. Elles sont faciles à administrer avec une biodisponibilité rapide. Ces solutions peuvent être prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément en dissolvant des poudres solubles dans un solvant approprié. Elles sont généralement transparentes et respectent

les cinq caractéristiques essentielles présentées précédemment (isotonie, limpidité, stérilité, apyrogénicité et neutralité).

### **I - 2.2 Suspension injectable**

Les suspensions injectables sont des préparations dans lesquelles des particules solides insolubles sont dispersées dans un liquide. Cette forme est principalement utilisée pour prolonger la durée d'action du principe actif car la dispersion lente des particules permet une libération prolongée. Cette forme respecte les différentes caractéristiques des médicaments injectables, à l'exception de la limpidité, puisque les deux composants ne sont pas solubles l'un dans l'autre.

### **I - 2.3 Émulsion injectable**

Les émulsions injectables sont des préparations non miscibles dans lesquelles une phase huileuse est dispersée dans une phase aqueuse. Ces formes galéniques sont principalement utilisées pour les principes actifs lipophiles (solubles dans les graisses). Comme les suspensions, elles ne sont pas limpides et peuvent présenter une certaine turbidité en raison de la non-miscibilité des deux liquides. Les émulsions peuvent offrir une libération lente et prolongée du principe actif avec une durée d'action pouvant aller de 24 heures à plusieurs mois selon la formulation.

## **I - 3 Les différentes formes de conditionnement des produits injectables**

Les médicaments injectables sont conditionnés sous plusieurs formes primaires qui varient en fonction de la nature du produit et de son utilisation clinique. Ces formes de conditionnement, tout en garantissant la sécurité et l'intégrité des produits, peuvent compliquer certaines activités telles que l'inspection visuelle.

Il existe cinq grandes catégories :

- Les ampoules
- Les flacons
- Les poches injectables
- Les carpules
- Les seringues préremplies

### I - 3.1 Les ampoules

Les ampoules sont largement utilisées pour les médicaments injectables en raison de leur capacité à protéger les produits contre les contaminations externes, assurant ainsi leur stabilité et leur stérilité. Les ampoules en verres sont les plus couramment retrouvées et offrent plusieurs avantages (*Figure 1*) :

- **Stabilité dans le temps** : L'inertie chimique du verre minimise les réactions entre le contenant et le médicament, réduisant ainsi les risques d'altération du principe actif au fil du temps.
- **Protection optimale** : Le verre protège le médicament de l'humidité et des contaminants. Il peut également être teinté pour limiter l'exposition des substances actives à la lumière.

Néanmoins, les ampoules en verre présentent également certaines contraintes. Leur fragilité les rend sensibles aux chocs et augmente les risques de casse, ce qui peut entraîner une perte de stérilité. L'ouverture nécessite souvent un système de rupture (système *One Cut Point* ou col prédécoupé) qui peut générer des brisures ou éclats, présentant un risque pour les professionnels de santé. Enfin, elles sont souvent à usage unique ce qui limite leur emploi dans certaines situations cliniques nécessitant des doses fractionnées.



**Figure 1 : Image d'une ampoule en verre.**

Cette image représente une ampoule en verre de 10 ml de Bicarbonate de Sodium 1,4% produite par les Laboratoires Chaix du Marais à la Chaussée Saint Victor. Source : [www.lavoisier.com](http://www.lavoisier.com).

Les avancées technologiques ont permis l'introduction d'ampoules en plastique qui sont de plus en plus utilisées et particulièrement adaptées pour les produits à usage unique (*Figure 2*). Elles représentent une alternative aux ampoules en verre pour les médicaments injectables

notamment dans les contextes où la sécurité, la légèreté et la résistance sont prioritaires. Ces ampoules en plastique peuvent être fabriquées par des procédés tels que le *Blow Fill Seal* (BFS) ou le *Form Fill Seal* (FFS) qui garantissent une production aseptique et une fermeture étanche. Les plastiques utilisés pour ces ampoules sont souvent des polyéthylènes ou polypropylènes. Contrairement au verre, le plastique est résistant aux chocs ce qui réduit considérablement le risque de casse, d'éclats ou de blessures lors de la manipulation ou du transport des unités mais il reste perméable à l'environnement ce qui nécessite par exemple des études supplémentaires d'interaction contenant/contenu, notamment dans le cas des étiquettes d'identification des ampoules.



**Figure 2 : Image d'une paraison de 5 ampoules en polypropylène.**

Cette image représente une paraison de 5 ampoules de 10ml d'eau pour préparation injectable des Laboratoires Chaix du Marais produite à la Chaussée Saint Victor. Source : [www.lavoisier.com](http://www.lavoisier.com).

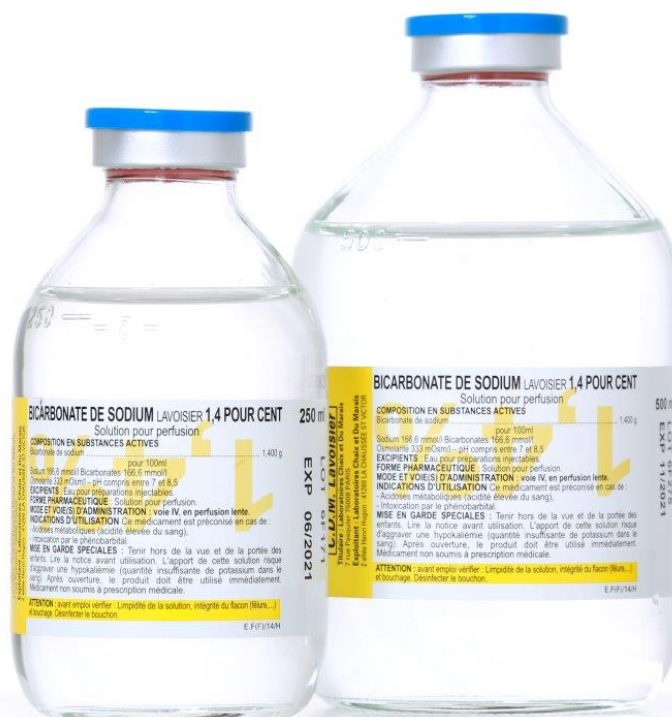
### **I - 3.2 Les flacons**

Les flacons sont aussi fréquemment utilisés pour les médicaments injectables et peuvent être en verre ou en plastique, chacun ayant des caractéristiques spécifiques adaptées à différents types de produits.

Tout comme les ampoules, les flacons en verre bénéficient de la stabilité chimique du matériau, ce qui en fait un choix privilégié pour les médicaments sensibles (**Figure 3**).

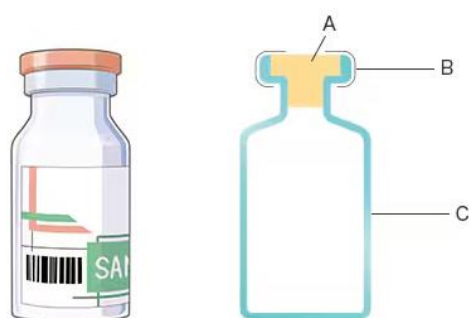
Ils sont fabriqués à partir de moules réalisés par des verriers. Une fois le flacon rempli, il est généralement fermé par un bouchon en caoutchouc (inertie chimique vis-à-vis du médicament)

maintenu par un système de sertissage et souvent complété par un *flip-off* pour garantir une ouverture facile (**Figure 4**). Ce système assure l'étanchéité et la stérilité du flacon qui reste hermétiquement scellé jusqu'à son utilisation par les professionnels de santé.



**Figure 3 : Image de flacons en verre.**

Cette image représente deux flacons en verre de 250 ml (gauche) et 500 ml (droite) de Bicarbonate de Sodium produits par les Laboratoires Chaix du Marais à la Chaussée Saint Victor. Source : [www.lavoisier.com](http://www.lavoisier.com).



A: Bouchon en caoutchouc B: Capsule d'aluminium C: Contenant en verre stérile

**Figure 4 : Illustration d'un flacon en verre et ses accessoires.**

Représentation schématique d'un flacon en verre avec les différents accessoires assurant son étanchéité. Le bouchon en caoutchouc (A) est maintenu par une capsule en aluminium (B) pour assurer la stérilité du contenant (C). Cette capsule est souvent accompagnée d'un *flip-off* protégeant la partie en caoutchouc et pouvant être transpercée par une aiguille. Source : [www.keyence.fr](http://www.keyence.fr).

Les flacons en plastique sont fabriqués selon le même procédé que les ampoules à la différence des moules utilisés (**Figure 5**). Les flacons en plastique sont utilisés dans des situations similaires à celles des flacons en verre, notamment pour les perfusions ou les traitements nécessitant des volumes plus importants. Ils sont également souvent utilisés en laboratoire de recherche.



**Figure 5 : Image d'un flacon en polyéthylène.**

Cette image représente un flacon en polyéthylène de 1000 ml de Chlorure de Sodium 0.9% des Laboratoires Chaix du Marais produit en Europe. Source : [www.lavoisier.com](http://www.lavoisier.com).

### I - 3.3 Les poches injectables

Les poches injectables en plastique sont principalement utilisées pour des perfusions (**Figure 6**). Elles peuvent être remplies à posteriori ou sur les lignes de production *via* des systèmes de scellage aseptique garantissant leur étanchéité. Ces poches sont utilisées pour des solutions de perfusion comme les fluides intraveineux, les électrolytes ou encore la nutrition parentérale.

Elles sont couramment utilisées dans les milieux hospitaliers et offrent plusieurs avantages :

- **Praticité et flexibilité** : Les poches sont légères et peuvent être facilement suspendues ce qui les rend pratiques pour les perfusions longues et continues.
- **Facilité d'utilisation** : Elles permettent une administration plus fluide du médicament avec un meilleur contrôle du débit par rapport à d'autres systèmes comme les flacons.

Les poches en plastique sont faciles à manipuler et réduisent les risques de contamination tout en offrant une alternative plus économique et plus légère aux flacons en verre.



**Figure 6 : Image d'une poche injectable en polyéthylène.**

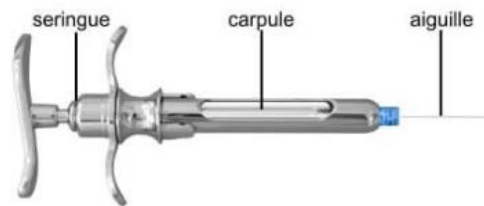
Cette image représente une poche en polyéthylène de 50 ml de Glucose 5% des Laboratoires Chaix du Marais produite en Europe. Source : [www.lavoisier.com](http://www.lavoisier.com).

### I - 3.4 Les carpules

Les carpules sont des petits récipients, généralement en verre, qui contiennent des médicaments sous forme de liquide ou de gel. Elles sont souvent utilisées avec des seringues auto-aspirantes en inox (réutilisables après nettoyage) qui permettent de pousser le médicament vers l'aiguille

par l'action d'un piston (**Figure 7**). Les carpules sont faciles d'utilisation et souvent employées pour des médicaments nécessitant un contrôle extrêmement précis de la dose administrée comme les anesthésiques locaux.

Les carpules sont également dotées d'un bouchon et d'un système de sertissage pour garantir leur étanchéité et maintenir la stérilité du produit. Lors de l'injection, l'aiguille perce le bouchon de la carpule, permettant ainsi au médicament d'être poussé dans la seringue et injecté.



**Figure 7 : Schéma d'une seringue avec carpule prête à l'emploi.**

Représentation schématique d'une seringue couplée avec une carpule et une aiguille, permettant ainsi l'injection du produit. Source : <https://dr-benichou-bernard.chirurgiens-dentistes.fr>.

### I - 3.5 Les seringues préremplies

Les seringues préremplies sont des dispositifs médicaux prêts à l'emploi qui contiennent déjà le médicament avec l'aiguille fixée au bout de la seringue. Cette forme de conditionnement est particulièrement utilisée pour des traitements nécessitant une dose unique ou pour les vaccins. Elles présentent plusieurs avantages :

- **Facilité d'utilisation** : Elles sont prêtes à l'emploi ce qui simplifie le processus d'injection, particulièrement dans le cas d'injections rapides ou des situations où le temps est un facteur de risque.
- **Diminution du risque d'erreur** : Le dosage est prédéfini ce qui réduit les risques de surdosage ou de sous-dosage.
- **Praticité et stérilité** : L'aiguille étant déjà fixée et protégée, le risque de contamination est réduit et la seringue est directement disponible sans nécessiter d'autres étapes de préparation.

## **I - 4 Conclusion**

Les médicaments injectables occupent une place centrale dans les stratégies thérapeutiques, notamment en milieu hospitalier où leur rapidité d'action et leur facilité d'administration sont cruciales. Leur efficacité repose non seulement sur la nature du principe actif mais aussi sur le respect rigoureux des critères qualité lors de leur production telles que la stérilité, l'isotonie ou encore la neutralité. Le choix de la voie d'administration ainsi que du conditionnement est déterminé lors de la phase de développement des médicaments en fonction des besoins thérapeutiques. Grâce aux évolutions technologiques et à une réglementation toujours plus stricte, les formes injectables garantissent aujourd'hui un niveau élevé de sécurité et d'efficacité.

Après avoir examiné les caractéristiques essentielles des produits injectables ainsi que les critères de qualité associés à leur fabrication, il convient désormais de s'intéresser aux opérations d'inspection visuelle qui s'appliquent en particulier aux médicaments injectables. En effet, cette étape est d'une importance capitale tant pour la sécurité du patient que pour la conformité des produits.

## **II - L'inspection visuelle des médicaments injectables dans l'industrie pharmaceutique**

L'inspection visuelle (ou mirage) constitue une activité spécifique et réglementaire des produits injectables dans l'industrie pharmaceutique. Elle est un élément essentiel de la qualité des médicaments stériles et fait partie intégrante du processus de fabrication qui garantit que les produits répondent aux exigences strictes de sécurité, de qualité et d'efficacité. Cette étape vise à détecter toute contamination visible (particules, défauts d'intégrité, etc.) avant que les produits n'atteignent le marché.

Le chapitre 2.9.20 « *Contamination particulière : Particules visibles* » de la Pharmacopée Européenne définit la notion de contamination particulière comme toute « *particule étrangère, non dissoute et mobile, autre que des bulles de gaz, qui se trouve involontairement dans ces solutions [préparations parentérales]* » (2).

### **II - 1 Généralités sur l'inspection visuelle**

Pour définir les opérations d'inspection visuelle, il convient de se référer aux deux principaux référentiels de l'industrie pharmaceutique française, à savoir les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la Pharmacopée Européenne (Ph.Eur.) qui dictent les exigences de cette activité (2,3).

#### **II - 1.1 Définition de l'inspection visuelle dans les BPF**

Les opérations d'inspection visuelle des produits injectables sont définies dans la Ligne Directrice 1 des BPF comme un contrôle individuel des unités parentérales afin de détecter tout corps étranger, toute particule ou tout autre défaut visuel susceptible de compromettre la qualité du médicament (3).

En pratique, le terme mirage est souvent utilisé pour désigner ces opérations d'inspection visuelle dans le domaine pharmaceutique. L'objectif principal est de garantir l'absence de contamination particulière pour les médicaments injectables, un critère fondamental pour assurer la sécurité des patients. Cette exigence d'absence de contamination particulière visible

est cruciale car toute particule peut entraîner des risques de complications pour le patient lors de l'administration du médicament.

Jusqu'en 2023, les BPF définissaient succinctement les résultats attendus des opérations d'inspection visuelle, sans préciser les moyens et méthodes utilisés pour atteindre ces objectifs (4). La mise à jour de 2024 a pu étoffer le cadre autour de ces activités avec le rajout de trois nouveaux paragraphes que nous verrons en détail dans la **Partie 2.1.2** de la thèse.

Les BPF encadrent l'inspection visuelle en tant qu'activité de production tandis que la Ph.Eur à travers le chapitre 2.9.20 décrit opérationnellement l'essai de contrôle qualité à réaliser après l'inspection visuelle (2,3).

## **II - 1.2 Définition de l'inspection visuelle dans la Pharmacopée Européenne**

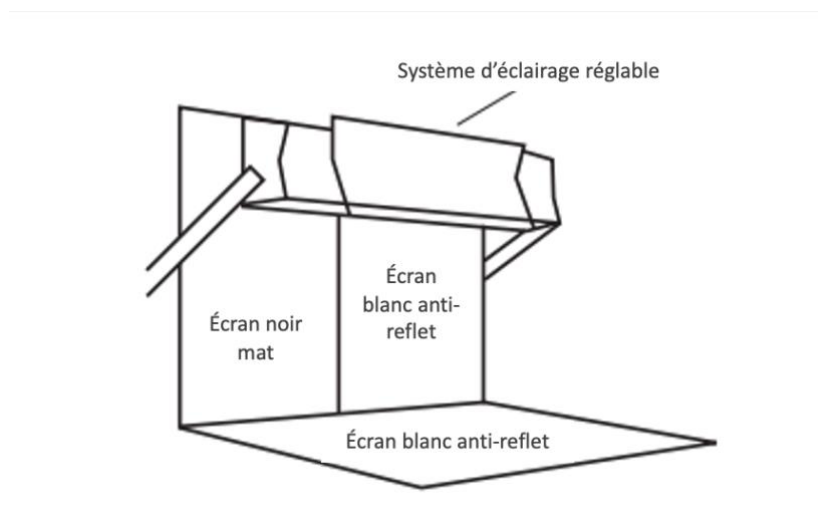
Dans la Pharmacopée Européenne, l'inspection visuelle est abordée de manière plus pratique et opérationnelle tel un essai de contrôle qualité sur les particules visibles à travers le chapitre 2.9.20 intitulé « *Contamination particulaire : Particule visible* » (2). Ce chapitre est le seul qui précise les exigences et les modalités de l'inspection visuelle des produits injectables. En plus des modalités pratiques, la Ph.Eur. introduit également la spécification « *quasi exempt de particules* » qu'elle fixe comme une condition à respecter pour garantir la sécurité des produits injectables.

### **II - 1.2.1. Matériel**

Dans le cadre de l'essai de présence de particules visibles, la Ph.Eur. fournit des recommandations précises concernant les équipements nécessaires aux activités d'inspection visuelle (2). L'inspection doit se réaliser sous une lumière adéquate et à l'aide d'écrans blanc et noir placés côte à côte permettant de faire ressortir les particules selon leur coloration (**Figure 8**). Par exemple, une particule noire sera plus visible sur un écran blanc tandis qu'une particule blanche sera plus visible sur un écran noir.

L'éclairage doit être réglé avec des niveaux de luminosité compris entre 2000 et 3750 lumens, bien qu'aucun seuil limite supérieur ne soit établi. En effet, des éclairages plus puissants sont

même conseillés pour certains types de conditionnements, tels que les flacons teintés ou en polyéthylène, pour garantir une détection optimale des particules visibles.



**Figure 8 : Schéma représentant une table Pharmacopée.**

*Représentation schématique d'une table Pharmacopée d'inspection visuelle manuelle composée d'un système d'éclairage ajustable, de deux panneaux verticaux blanc et noir et d'une surface blanche horizontale. Cette table est décrite dans le chapitre 2.9.20 de la Ph.Eur. pour réaliser le contrôle de présence de particule visible (2).*

## II - 1.2.2. Méthode

La Ph.Eur. encadre le contrôle qualité de présence de particule visible à travers deux aspects complémentaires : les modalités pratiques de mise en œuvre et les spécifications qualitatives à respecter.

La Ph.Eur. décrit de manière succincte la méthode de mirage, en précisant que chaque unité doit être examinée pendant au moins 5 secondes sur l'écran blanc, puis au moins 5 secondes sur l'écran noir. L'opérateur doit rechercher la présence de particules ou de tout autre défaut visuel. En l'absence d'anomalie détectée, l'unité est jugée conforme.

Elle introduit également la notion de « *quasi exempt de particules* », fixant ainsi un critère qualitatif pour les médicaments injectables. Toutefois, elle ne précise pas directement un seuil quantitatif de particules tolérées par lot. En pratique, les industriels se réfèrent souvent aux normes de l'*International Standard Organisation* (ISO) 2859-1, relatives aux règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs, afin de déterminer le nombre d'unités à prélever et les critères d'acceptation applicables à un lot donné (5).

Ces deux référentiels (BFP et Ph.Eur.) établissent donc un premier cadre législatif permettant de standardiser les pratiques en production concernant les activités d'inspection visuelle et les méthodes de contrôle qualité pour la présence de particule visible (2,3). Cependant, ce cadre reste pauvre en directives, se limitant à quelques paragraphes, ce qui représente aujourd'hui une difficulté majeure pour les industriels français concernant l'inspection visuelle des produits injectables.

Malgré l'imprécision des textes réglementaires, l'industrie pharmaceutique a su faire évoluer ces pratiques en développant de nouvelles méthodes d'inspection visuelle pour améliorer les performances de mirage et en collaborant autour de guides communs afin d'harmoniser les standards.

C'est dans ce contexte que différents modes d'inspection visuelle ont été développés, chacun avec ses spécificités.

## **II - 1.3 Les différents modes de mirage**

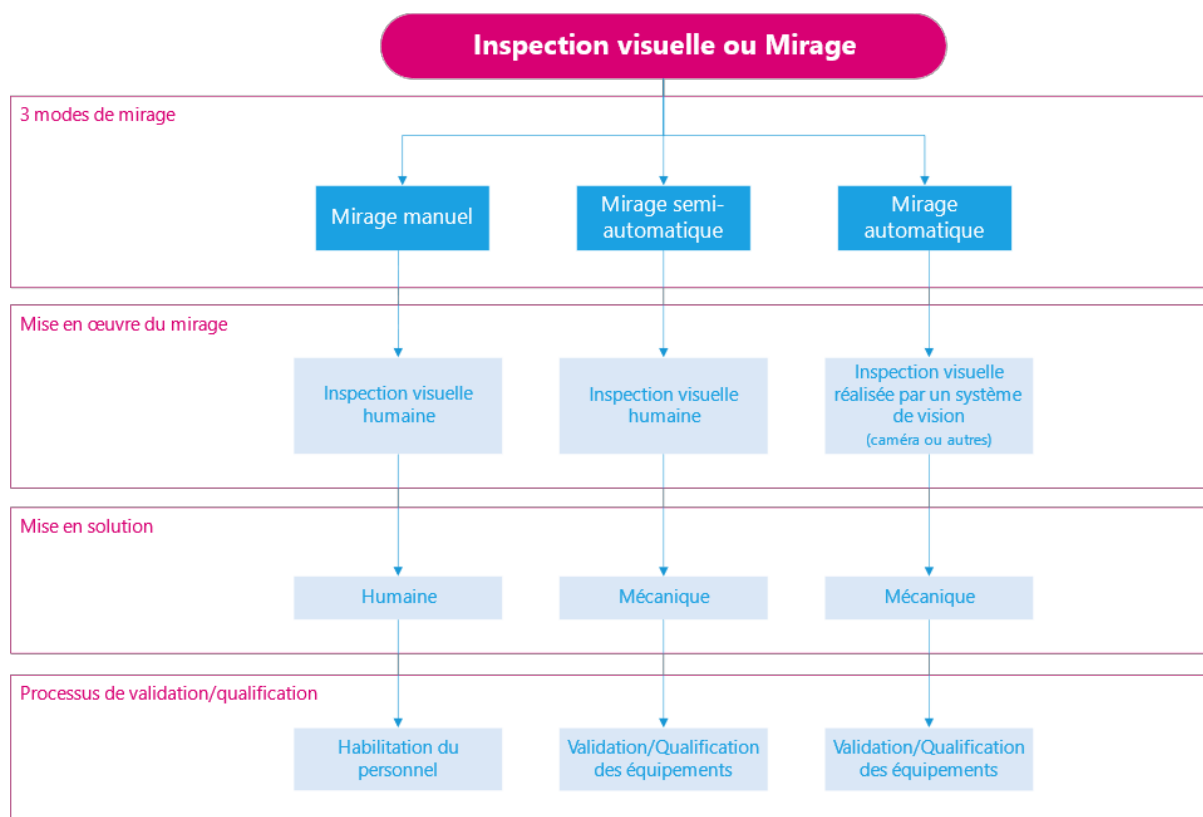
Le mirage manuel a été concurrencé par d'autres modes de mirage développés par les industriels au fil des années. En 2014, ces nouvelles méthodes représentaient plus de 50% des méthodes de mirage utilisées dans l'industrie (6).

Il existe trois modes d'inspection visuelle des unités parentérales dans l'industrie pharmaceutique :

- Le mirage manuel
- Le mirage semi-automatique
- Le mirage automatique

Chaque mode de mirage se distingue par son mode de fonctionnement qui repose sur deux paramètres : la mise en solution et la mise en œuvre du mirage des unités à contrôler. De plus, le processus de validation des procédés d'inspection visuelle et de qualification des

équipements peuvent également constituer une différence importante entre ces méthodes (**Figure 9**).



**Figure 9 : Les différents modes d'inspection visuelle.**

Cette figure illustre les trois modes d'inspection visuelle utilisés dans l'industrie pharmaceutique : manuel, semi-automatique et automatique. Ces modes se distinguent par trois critères : la réalisation de l'inspection visuelle, la mise en solution qui peut être mécanique ou humaine, et le processus de validation du personnel ou des équipements.

Contrairement au mode d'inspection visuelle manuel, les inspections semi-automatique ou automatique soulagent les équipes habilitées puisque la mise en solution est réalisée par la machine. En revanche, ces équipements doivent au préalable être validés pour s'assurer de la robustesse du processus.

#### II - 1.3.1. Description et fonctionnement du mirage manuel

Le mirage manuel est la méthode de référence pour l'inspection visuelle comme le stipule le chapitre 2.9.20 de la Pharmacopée Européenne (2). Il se réalise sur une table spécifique, appelée table Pharmacopée, où le personnel qualifié examine les unités une à une (**Figure 10**).



**Figure 10 : Image d'une table Pharmacopée.**

*Représentation d'une table Pharmacopée industrielle utilisée pour les contrôles d'inspection visuelle. Elle est composée d'un système d'éclairage (en haut) avec deux panneaux noir et blanc (verticaux) ainsi qu'une surface blanche horizontale. Source : <https://sterigene.com>.*

L'objectif est de détecter les particules mobiles dans les unités parentérales. Le contrôle est effectué pendant un minimum de 5 secondes sur chaque écran pour augmenter leur détection (10 secondes au total). Le contrôle de la luminosité de la table à l'aide d'un luxmètre est également une étape essentielle de cette méthode pour garantir des conditions d'inspection optimales. Bien que cette méthode soit considérée comme la référence, elle présente des limitations importantes en termes de cadence de production. De plus, la validation du procédé de mirage manuel repose uniquement sur la formation et l'habilitation du personnel à détecter les défauts sur la table Pharmacopée et peut impliquer une variabilité inhérente aux performances de l'opérateur. C'est pourquoi le mirage manuel est principalement utilisé pour qualifier les autres modes de mirage (automatique et semi-automatique). Il sert également aux essais de contrôle qualité de la présence de particules visibles, appelés contrôles statistiques, réalisés selon la norme ISO 2859-1 (5).

La traçabilité de ces opérations est assurée par des documents appropriés tels que le cahier de route de l'équipement (ici la table Pharmacopée) et le dossier de lot (DDL).

#### II - 1.3.2. Description et fonctionnement du mirage semi-automatique

Le mirage semi-automatique combine l'inspection humaine avec un processus d'automatisation de la mise en solution devant un système d'éclairage adapté. Ce système utilise des équipements spécifiques tels que des écrans de grossissement ou des écrans rétroéclairés qui augmentent les

performances de détection des particules mobiles. La mise en solution des unités peut être effectuée par rotation ou retournement de l'unité ce qui permet d'améliorer la détection des particules (**Figure 11**).



**Figure 11 : Image d'une mireuse semi-automatique.**

*Cette figure représente un écran de contrôle de flacons en verre mis en rotation par des système de rouleaux accompagnés d'un système d'éclairage installé en hauteur. Un écran grossissant (en haut à gauche) permet une meilleure détection des particules ou des autres défauts par le personnel qualifié. Source : [www.cmp-pharma.it/](http://www.cmp-pharma.it/).*

Le processus de qualification pour les systèmes semi-automatiques consiste à démontrer que ces équipements ont des performances au moins équivalentes à celles du mirage manuel sur les mêmes kits de défauts testés. Cette comparaison est cruciale dans la qualification de l'équipement de mirage semi-automatique. Comme pour le mirage manuel, la luminosité doit être régulièrement contrôlée pour garantir la qualité de l'inspection. La traçabilité des opérations d'inspection visuelle reste identique à celle utilisée pour le mirage manuel.

### II - 1.3.3. Description et fonctionnement du mirage automatique

Le mirage automatique est une inspection visuelle entièrement réalisée par la machine (**Figure 12**). La mise en solution des unités et l'inspection visuelle sont intégralement automatisées. Ce système se compose d'une série de caméras et de capteurs associés à un traitement informatique des images pour fiabiliser la détection des particules visibles dans les unités parentérales. Selon les technologies utilisées, le principe de fonctionnement peut varier mais il s'agit souvent d'une mise en solution mécanique à l'aide d'une tourelle permettant aux unités de tourner sur elles-

mêmes. Ainsi, la création d'un vortex favorise la mise en mouvement des particules dans les fenêtres de détection du système de vision, où elles sont détectées par la caméra.



**Figure 12 : Image d'une mireuse Automatique.**

*Cette figure représente le modèle AIM3000 de Syntegon, une mireuse automatique. Cet équipement inspecte les unités à l'aide de quatre caméras qui contrôlent différentes zones. L'équipement a deux fonctions : la première consiste à mettre en rotation les unités à l'aide d'une tourelle et la seconde à prendre des images pour les superposer et détecter les différents défauts. Source : [www.syntegon.com](http://www.syntegon.com).*

La validation de ces systèmes automatisés repose sur le même principe que pour les systèmes semi-automatiques. L'objectif est toujours de démontrer que les performances de la machine égalent ou surpassent celles de la méthode de référence : le mirage manuel sur table Pharmacopée. Le contrôle du système d'éclairage est souvent une fonction intégrée, avec des spécifications définies lors de la qualification avec le fournisseur de la machine. La traçabilité des opérations de mirage automatique est assurée par le cahier de route de l'équipement et le DDL.

#### II - 1.3.4. Avantages et inconvénients des trois modes de mirage

Le mirage manuel constitue la méthode de référence. Il présente l'avantage d'être peu coûteux et de ne nécessiter qu'un équipement minimal. Il est particulièrement adapté aux petites séries ou aux formes galéniques spécifiques. Toutefois, cette méthode reste très dépendante de l'opérateur : elle impose des pauses visuelles régulières pour limiter la fatigue, offre une cadence de production limitée et engendre une variabilité importante des performances, notamment en raison de la subjectivité humaine.

Le mirage semi-automatique représente une alternative intermédiaire. Il permet d'augmenter la vitesse de contrôle tout en améliorant l'ergonomie pour l'opérateur. Son coût reste modéré par rapport à une ligne entièrement automatisée. Néanmoins, il requiert également des pauses visuelles pour l'opérateur et le processus de qualification des équipements s'avère plus long que pour le mirage manuel.

Le mirage automatique est la solution la plus performante en termes de cadence et d'ergonomie. Il permet un contrôle continu des unités, indépendant de la fatigue humaine. Cependant, cette technologie implique un investissement élevé, un temps de qualification long et une faible flexibilité vis-à-vis de certaines formes de conditionnement. Enfin, cette méthode peut entraîner des faux rejets, c'est-à-dire que des unités conformes sont éjectées par la mireuse automatique.

## **II - 2 Les différents référentiels disponibles sur les opérations d'inspection visuelle**

De nombreux guides internationaux sont disponibles pour encadrer les activités d'inspection visuelle. Bien que des avancées notables aient été réalisées au cours des vingt dernières années, les textes réglementaires européens tels que les BFP et la Ph.Eur. (2,4) restent encore aujourd'hui relativement succincts. Toutefois, les BPF ont récemment été actualisées, en 2024, apportant un cadre plus détaillé sur le contrôle de l'inspection visuelle (3). Pour pallier le manque de recommandations précises, les industriels français s'appuient également sur d'autres référentiels internationaux tels que ceux de la Pharmacopée américaine (7–9), de la *Parenteral Drug Association* (PDA) (10,11) ou encore des guides d'associations françaises comme ceux publiés par l'Association pour les produits propres et parentéraux (A3P) (12). Ces différents textes ainsi que la mise à jour des BFP seront détaillés dans cette partie.

### **II - 2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**

Le premier cadre réglementaire majeur pour les industriels français demeure les BPF qui sont la traduction des *Good Manufacturing Practices* (GMP) européennes régulièrement mises à jour (13). Elles constituent le référentiel qualité applicable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans le cadre de leurs inspections.

### II - 2.1.1. Historique

Depuis leur mise en place fin des années 1970, plusieurs nouvelles versions des BPF ont été publiées, notamment en 2023, mais sans modification significative des exigences concernant les activités d'inspection visuelle (4). Le paragraphe 124 de la Ligne Directrice 1, relatif aux médicaments injectables reste donc inchangé (**Figure 13**).

124. Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir un contrôle individuel destiné à détecter tout corps étranger ou autre défaut. Lorsque ce contrôle est effectué visuellement, il doit être fait dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les opérateurs effectuant ce contrôle subissent des examens oculaires réguliers, avec leurs verres correcteurs s'ils en portent, et ont droit à des pauses répétées. Lorsque l'on utilise d'autres méthodes de contrôle, le procédé doit être validé et le bon fonctionnement de l'appareillage contrôlé régulièrement. Les résultats des contrôles doivent être enregistrés.

***Figure 13 : Point 124 extrait des Bonnes Pratiques de Fabrication.***

*Le point 124 de la Ligne Directrice 1 des BPF sur les médicaments injectables donne les premières indications concernant les opérations d'inspection visuelle (4).*

En août 2022, une nouvelle révision des GMP européennes concernant la Ligne Directrice 1 dédiée aux médicaments injectables a été publiée (13). Elle introduit notamment le concept de stratégie de contrôle de la contamination et précise davantage les exigences liées aux activités d'inspection visuelle. La version française officielle de cette mise à jour a été rendue publique en mai 2024, enrichissant les BPF de trois paragraphes supplémentaires sur ce sujet (8.31, 8.32, 8.33) (**Figure 14**) (3).

- 8.30** Après la répartition, les produits à usage parentéral doivent subir une inspection individuelle destinée à détecter tout corps étranger ou autre défaut. La classification et la criticité des défauts doivent être déterminées pendant la qualification et établies sur la base d'une gestion des risques et de l'historique. Les facteurs à prendre en compte incluent, sans toutefois s'y limiter, la voie d'administration et l'impact potentiel du défaut sur le patient. Les différents types de défauts doivent être catégorisés et les résultats d'inspection du lot analysés. Les lots présentant des niveaux atypiques de défauts, par rapport aux nombres de défauts définis en routine (basés sur des données de routine et de tendance), doivent faire l'objet d'une investigation. Une défauthèque doit être créée et maintenue, qui inclut toutes les catégories connues de défauts. La défauthèque doit être utilisée pour la formation du personnel de production et d'assurance qualité. Les défauts critiques ne doivent pas être identifiés lors de tout échantillonnage et inspection ultérieure des contenants acceptés. Tout défaut critique identifié par la suite doit déclencher une investigation car il indique une éventuelle défaillance du processus d'inspection initiale.
- 8.31** Lorsque l'inspection visuelle est effectuée manuellement, elle doit être faite dans des conditions appropriées de lumière et d'arrière-plan préalablement déterminées. Les taux de détection doivent être maîtrisés et qualifiés de manière appropriée. Les opérateurs effectuant l'inspection doivent être qualifiés (avec leurs verres correcteurs/ lentilles, s'ils en portent) au moins une fois par an. La qualification doit être effectuée à l'aide d'échantillons appropriés provenant de la défauthèque du fabricant, en tenant compte des examens oculaires et des scénarios les plus défavorables (par exemple, le temps de l'inspection, la vitesse de la ligne lorsque le produit est transféré à l'opérateur par un système de convoyage, la taille du contenant ou la fatigue). Les causes d'inattention de l'opérateur doivent être réduites et des pauses fréquentes, d'une durée appropriée, doivent être prises durant l'inspection.
- 8.32** Lorsque des méthodes d'inspection automatisées sont utilisées, le procédé doit être validé pour détecter les défauts connus (qui peuvent avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité du produit) et être égal ou supérieur à des méthodes d'inspection manuelle. La performance de l'équipement doit être vérifiée en utilisant des défauts représentatifs avant le démarrage et à intervalles réguliers tout au long du lot.
- 8.33** Les résultats de l'inspection doivent être enregistrés et des tendances sur le nombre et les types de défauts doivent être établies. Des tendances sur les niveaux de rejet pour les différents types de défauts doivent également être établies sur la base de principes statistiques. L'incidence pour le produit sur le marché doit être évaluée dans le cadre de l'investigation lorsque des tendances défavorables sont observées.

**Figure 14 : Points 8.30, 8.31, 8.32, 8.33 extraits des Bonnes Pratiques de Fabrication.**  
*Les points 8.30, 8.31, 8.32, 8.33 de la Ligne Directrice 1 des BPF sur les médicaments injectables précise davantage les attentes pour les opérations d'inspection visuelle (3).*

## II - 2.1.2. Les modifications majeures de 2024

La dernière version des BPF (2024) est plus détaillée et intègre trois nouveaux paragraphes qui précisent davantage les moyens à mettre en œuvre dans le cadre de l'inspection visuelle (3). Des ajouts notables, notamment des informations supplémentaires concernant la qualification du personnel, les autres modes de mirage (semi-automatique et automatique), ainsi que la traçabilité des opérations de production sont décrites. Le point 8.33 relatif à la classification des

défauts de mirage a également été ajouté afin de clarifier les critères à prendre en compte pour évaluer les défauts de qualité en industrie (*Figure 14*).

En revanche, aucun ajout spécifique n'a été apporté dans la section traitant de la définition et de l'environnement par rapport à la version de 2023.

#### a) Le personnel

La section relative au personnel de mirage a été étoffée, précisant une fréquence de contrôle oculaire pour les opérateurs affectés à l'inspection visuelle. De plus, une notion de kit d'habilitation pratique est introduite, précisant que des critères d'habilitation du personnel doivent être définis au préalable pour ces activités. Il est désormais reconnu que la performance du personnel en inspection visuelle peut être affectée par la durée de l'activité. Ainsi, des pauses répétées sont désormais recommandées pour maintenir la concentration et améliorer la qualité des inspections visuelles.

#### b) Les autres modes de mirage

La version actuelle des BPF apporte également des précisions sur la qualification et validation des autres modes de mirage. Le maintien de l'état qualifié des équipements est désormais obligatoire, ce qui garantit que les mireuses automatiques ou semi-automatiques respectent les exigences de qualité tout au long de leur utilisation.

#### c) La traçabilité des données

Concernant la traçabilité des opérations d'inspection visuelle, la nouvelle version des BPF met l'accent sur l'analyse des tendances. Une surveillance régulière des types de défauts détectés doit être mise en place afin d'identifier des évolutions significatives et établir des seuils de tolérance. En cas de dépassement de ces seuils, une évaluation de risques accompagnée d'une déclaration de déviation et d'une investigation approfondie est systématiquement effectuée. Cette approche vise à renforcer la démarche d'amélioration continue appliquée au processus d'inspection visuelle.

#### d) La classification des défauts

Une innovation apportée par cette nouvelle version des BPF est l'ajout d'un paragraphe traitant de la classification des défauts en fonction du risque pour le patient (3). Le point 8.33 (**Figure 14**) précise désormais les critères permettant de classer les défauts en fonction de leur niveau de criticité. Ces critères doivent inclure au moins deux éléments : la voie d'administration et le risque pour la santé du patient. Cette classification permet de fixer des seuils de tolérance, en particulier pour les défauts critiques et majeurs, qui entraînent une déviation suivie d'une évaluation de risques lorsqu'ils sont dépassés. Aucun défaut critique ne doit être accepté lors du contrôle statistique. Dans le cas contraire, une investigation approfondie est immédiatement déclenchée pour déterminer les causes de l'anomalie et en limiter l'impact sur la sécurité des patients.

D'autres référentiels internationaux qui encadrent les activités d'inspection visuelle sont disponibles. C'est notamment le cas de la Pharmacopée américaine (*United States Pharmacopeia*, USP), qui a publié des documents de référence précurseurs en matière d'inspection visuelle des médicaments injectables (7–9).

## II - 2.2 Pharmacopée américaine (USP)

L'USP est une organisation scientifique indépendante à but non lucratif chargée de l'élaboration de normes de qualité portant sur les médicaments (principes actifs et excipients). Ces normes sont publiées sous forme de monographies regroupées dans le recueil *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP-NF) mis à jour régulièrement au cours de l'année (7–9). Les recommandations de l'USP sont largement suivies par l'industrie pharmaceutique et constituent un prérequis essentiel pour l'exportation vers les États-Unis.

### II - 2.2.1. Historique

Les activités d'inspection visuelle sont initialement abordées de façon sommaire dans l'USP <1> « *Injections* » (7). Face aux limites de ces premières indications, l'USP a développé deux chapitres complémentaires en 2014 et 2017 : l'USP <790> et l'USP <1790>, apportant des précisions techniques et une vision globale du processus d'inspection visuelle (8,9). Ces textes sont régulièrement mis à jour mais ne sont toujours pas traduits dans la Pharmacopée

européenne, ce qui oblige les industriels à se référer directement à la Pharmacopée américaine pour structurer leurs pratiques. Cette situation complexifie l'harmonisation des standards et exigences à prendre en compte pour garantir la conformité des produits injectables.

Le chapitre de l'USP <790> (9) définit les conditions nécessaires du contrôle qualité pour considérer un produit injectable comme « *pratiquement exempt de particules visibles* » sur la base de trois critères :

- Méthode stable et reproductible : une inspection d'environ 5 secondes sur chaque écran sous une luminosité comprise entre 2000 et 3750 lux.
- Niveaux de qualité acceptables (NQA) fixés à 0,65% ou moins pour les particules en solution (considérées comme défauts majeurs).
- NQA pour les autres défauts selon leur criticité (mineur, majeur, critique).

L'USP <1790> (8) approfondit les éléments à prendre en compte pour construire une stratégie d'inspection visuelle robuste et conforme en production. Il est pertinent de détailler les différentes sections de l'USP <1790> afin d'obtenir des informations complémentaires sur la stratégie de mirage à adopter. Dans l'USP <1790>, de nombreuses notions sont clairement définies et les activités d'inspection visuelle sont précisées.

#### II - 2.2.2. Définition d'une particule

L'USP <1790> définit les particules comme des éléments étrangers mobiles, non dissous, autres que des bulles de gaz et présents de manière non intentionnelle dans les solutions. Dans la partie 4.1 de l'USP <1790>, ces particules sont classées en trois catégories selon leur origine :

- **Particules inhérentes** : générées par la formulation elle-même, par exemple *via* la cristallisation.
- **Particules intrinsèques** : issues du processus de remplissage lors de la fabrication, comme des fragments de bouchons en éthylène-propylène-diène monomère (EPDM).
- **Particules extrinsèques** : introduites par un composant extérieur au processus, telles que des fibres de cellulose.

### II - 2.2.3. Les activités d'inspection visuelle

L'USP <1790> considère l'inspection visuelle comme une activité probabiliste visant à améliorer la sécurité des produits injectables. La capabilité du processus est définie comme la probabilité de détection d'un défaut en fonction de plusieurs facteurs :

- **Caractéristiques de la particule** : taille, forme, densité, couleur.
- **Type de conditionnement** : volume, opacité, état (poudre ou liquide).
- **Conditions opératoires** : luminosité, mise en solution, ergonomie.

Tous ces paramètres influencent la probabilité de détection des particules. Pour donner des ordres de grandeur, le guide décrit quelques valeurs indicatives à partir de la résolution de l'œil (11 µm) afin de guider les industriels sur le niveau de précision à atteindre. Par exemple, pour une ampoule translucide de 10 ml contenant une solution claire (dans des conditions conformes à la Pharmacopée, avec une luminosité oscillante entre 2000 et 3750 lux) :

- Une particule de 50 µm est rarement détectée.
- Une particule de 150 µm est détectée dans 70% des cas.

Une particule est considérée statistiquement visible si son taux de détection est  $\geq 70\%$ .

### II - 2.2.4. Type de défaut autres que les particules

L'USP <1790> décrit de manière plus précise les types de défauts qui doivent être détectés lors des activités d'inspection visuelle, comme un changement de couleur de solution, des défauts d'étanchéité sous toutes leurs formes et des défauts de volume. Ces informations sont intégrées dans les modules de formation et les kits d'habilitation pratique du personnel de mirage.

### II - 2.2.5. Définition de la méthode Knapp

Dans les années 1980, le duo Knapp et Kushner a été le premier à décrire une méthode appelée aujourd'hui la méthode Knapp (14,15). Elle propose une approche statistique pour évaluer la probabilité de détection (*Probability of Detection*, PoD) de chaque défaut *via* des inspections visuelles répétées.

Afin de déterminer une PoD, la même unité est visuellement contrôlée 30 à 50 fois par 5 personnes habilitées différentes. La probabilité de détection se calcule à partir du nombre de fois où l'unité est jugée non conforme (défaut correctement identifié) sur le nombre total de contrôles réalisés. Par exemple, si un défaut est détecté 42 fois sur 50 contrôles, la PoD est de 84%. Cette valeur permet d'objectiver la performance d'un défaut à être détecté lors de l'inspection visuelle.

La méthode Knapp définit trois zones distinctes en fonction de la PoD du défaut (**Tableau I**) :

- Une zone d'acceptation, avec des valeurs de PoD inférieures ou égales à 0,3.
- Une zone grise, avec des valeurs de PoD entre 0,3 et 0,7.
- Une zone de rejet, avec des valeurs de PoD entre 0,7 et 1.

**Tableau I : Définition des différentes zones d'inspection visuelle en fonction des PoD.**

Ce tableau illustre les trois zones définies par l'USP <1790> en fonction des PoD. Pour une PoD inférieure ou égale à 0,3 (30%), l'unité concernée est considérée comme statistiquement conforme. Cette zone est appelée zone d'acceptation. Pour une PoD comprise entre 0,3 (30%) et 0,7 (70%) (excluant ces valeurs), l'unité est considérée dans la zone grise. Elle est contaminée, mais le défaut n'est pas détectable de manière assez robuste pour confirmer sa présence. Pour une PoD supérieure ou égale à 0,7 (70%), l'unité est considérée comme non conforme selon l'USP <1790> (8). Cette zone est appelée zone de rejet.

| Zone d'acceptation             | Zone grise                                                                                              | Zone de rejet                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Valeur : $\leq 0.3$            | Valeur : $]0.3;0.7[$                                                                                    | Valeur : $\geq 0.7$                               |
| Absence statistique de défaut. | La probabilité de détection du défaut est moyenne et le défaut n'est pas détectable de manière robuste. | La probabilité de détection du défaut est fiable. |

L'USP <1790> définit des prérequis de qualité clairs concernant la catégorisation des niveaux de criticité des défauts et l'édition de tendances des rejets lors de l'inspection visuelle.

## II - 2.2.6. Classification des défauts et risque patient

Les NQA pour chaque niveau de criticité des défauts sont basés sur l'ISO 2859-1 (5). Des exemples cliniques sont également donnés par l'USP <1790> pour renforcer la compréhension du risque (8).

L'USP <1790> catégorise les défauts en fonction de leur risque pour le patient en trois niveaux de criticité, associés à une plage de qualité acceptable définie dans l'ISO 2859-1 (5,8). Il décrit trois niveaux de criticité différents :

- **Mineur** : défaut esthétique, sans impact sur la conformité ou la sécurité du produit.
- **Majeur** : altération temporaire du produit, réaction réversible ou à risque modéré pour le patient.
- **Critique** : risque sévère ou léthal pour le patient, en particulier en cas de contamination microbiologique du produit stérile (perte d'intégrité du contenant).

En fonction de ces niveaux de criticité, l'USP <1790> précise les niveaux de qualité acceptable souhaitées (**Tableau II**).

**Tableau II : Concordance entre les niveaux de criticité et les niveaux de qualité acceptable.**  
*Ce tableau illustre les trois niveaux de criticité définis par l'USP <1790> : critique, majeur et mineur. En fonction de ces niveaux de criticité, elle recommande les niveaux de NQA spécifiés par l'ISO 2859-1 (5,8) pour l'échantillonnage lors des opérations de production, notamment pour l'inspection visuelle. NQA, niveau de qualité acceptable ; USP, Pharmacopée américaine.*

| Niveau de criticité | Plage de NQA recommandée par l'USP <1790> |
|---------------------|-------------------------------------------|
| Critique            | 0.01-0.1                                  |
| Majeur              | 0.10-0.65                                 |
| Mineur              | 1.0-4.0                                   |

## II - 2.2.7. Tendance des rejets lors de l'inspection visuelle

L'USP <1790> souligne l'importance de l'extrapolation des données issues des opérations d'inspection visuelle à travers l'établissement de courbes de tendance, différenciées selon le type de défauts observé (8). Ces tendances sont des indicateurs puissants du fonctionnement et de la stabilité du processus de fabrication des médicaments injectables. Elles sont associées à des seuils d'alerte permettant de détecter les dérives potentielles, d'identifier les lots non conformes et de déclencher, le cas échéant, des actions de maîtrise des risques sur ces lots.

## II - 2.2.8. Description des processus d'inspection visuelle

L'USP <1790> précise la nécessité de contrôler visuellement 100% des unités en différenciant les trois modes de mirages : manuel, semi-automatique et automatique (voir **Partie II 1.3**). Pour rappel, les performances des systèmes semi-automatique et automatique doivent être au moins égales à celles du mirage manuel. Il intègre avec ces trois modes de mirage leurs paramètres critiques ainsi que des informations complémentaires (**Tableau III**).

### ***Tableau III : Les paramètres critiques des différents modes de mirage.***

*Ce tableau présente les paramètres critiques et les informations complémentaires spécifiques pour les trois modes d'inspection visuelle décrits dans l'USP <1790> (8). Que ce soit pour le mirage manuel, semi-automatique ou automatique, le contrôle de la luminosité est un critère déterminant à prendre en compte pour la bonne détection des particules.*

| Mode de mirage       | Manuel                                                                                                                                                               | Semi-automatique                                                                                                                                                                                                                                                              | Automatique                                                                                                           |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paramètres critiques | Luminosité<br>Contraste<br>Temps d'inspection<br>Mise en solution<br>Grossissement                                                                                   | Vitesse de fonctionnement<br>Luminosité<br>Vitesse de rotation                                                                                                                                                                                                                | Luminosité spécifique par caméra<br>Vitesse de rotation<br>Système d'éjection<br>Mode réflexion/transmission          |
| Autres informations  | Notions d'ergonomie et de performance à travers la fatigue des opérateurs.<br>Température, humidité, condition indépendante de la luminosité extérieure à contrôler. | Inspection présentant automatiquement les unités à contrôler aux opérateurs de mirage qui décident du rejet ou pas. La décision finale est toujours humaine comme le mirage manuel.<br>Température, humidité, condition indépendante de la luminosité extérieure à contrôler. | 2 technologies peuvent être mises en avant : les méthodes d'obscurisation de la lumière et les méthodes par imagerie. |

## II - 2.2.9. Qualification du personnel et des équipements

L'USP <1790> consacre une section importante aux modalités de qualification du personnel dans le cadre du mirage manuel, également appelée habilitation. Pour plus de clarté, cette partie peut être résumée en trois volets principaux :

- La construction des kits test d'habilitation pratique
- L'habilitation du personnel
- La qualification des équipements

### a) Construction des kits test d'habilitation pratique

L'USP <1790> indique que la première étape consiste à établir une liste exhaustive des défauts de mirage (8). Cette liste doit prendre en compte les défauts liés aux produits eux-mêmes ainsi qu'à leur conditionnement primaire pouvant générer des particules (exemple : les particules de verre, d'élastomère de bouchon, etc.). Il est recommandé d'inclure en priorité les types de défauts générés sur le site de production. Toutefois, des défauts générés artificiellement peuvent également être acceptés s'ils sont représentatifs d'un risque et n'ont pu être isolés en routine au sein de l'entreprise. Chaque défaut est ensuite classé selon son niveau de criticité puis évalué par la méthode de Knapp (voir **Partie II 2.2.5**) afin d'en déterminer la PoD.

Seuls les défauts présentant une  $PoD \geq 70\%$  sont retenus pour la construction du kit test standard. Il est vivement conseillé de constituer une réserve de mêmes défauts afin de pouvoir remplacer les unités qui pourraient être détruites de manière involontaire. La durée de vie d'un kit est soumise à la péremption des produits contenu dans les unités.

Le kit d'habilitation pratique est ensuite constitué à partir du kit standard, en veillant à ce que les défauts n'excèdent pas 10% de la totalité des unités à inspecter afin d'éviter les biais de référence. Cette précaution vise notamment à éviter une sur-représentation des défauts par rapport aux unités conformes présentant une  $PoD < 30\%$  (zone d'acceptation) ou comprises entre 30 et 70% (zone grise) (**Annexe 1, Partie A**).

### b) Habilitation du personnel

Avant toute formation du personnel, l'USP <1790> insiste sur la vérification de l'acuité visuelle et de la perception des couleurs des opérateurs destinés à réaliser l'inspection visuelle.

La formation comprend deux volets :

- **Formation théorique** : présentation des défauts et classification selon les niveaux de criticité, amélioration de la compréhension par un support pédagogique enrichi (photos, vidéos des défauts) puis évaluation des connaissances.
- **Formation pratique** : apprentissage encadré par tutorat, mise en situation réelle, acquisition des gestes techniques pour manipuler les unités (concentration, dextérité), compréhension des différents composants de l'unité et de leur temps d'observation. Le parcours pratique doit être décrit dans la documentation qualité.

À l'issue du parcours, le personnel passe un test d'habilitation pratique. Une réhabilitation annuelle est exigée. En cas d'échec, des actions de reformation doivent être mises en place, accompagnées d'une analyse des causes potentielles (*Annexe 1, Partie B*).

#### c) La qualification des équipements

La qualification des équipements débute après la constitution du kit d'habilitation. Elle s'applique aussi bien au mode de mirage semi-automatique qu'automatique (*Annexe 1, Partie C*).

Une phase de développement permet de définir précisément les conditions optimales d'inspection visuelle pour détecter l'ensemble des défauts inclus dans le kit test. Une fois ces conditions validées, le kit est inspecté par l'équipement. Les performances sont comparées à celles obtenues par la méthode manuelle de référence : la table Pharmacopée. La méthode ne peut être qualifiée que si ses performances sont au moins équivalentes, voire supérieures, à la méthode manuelle.

### **II - 2.3 Association pour les produits propres et parentéraux (A3P)**

L'Association pour les produits propres et parentéraux (A3P) est une association française de référence dans le domaine pharmaceutique et biotechnologique. Depuis sa création en 1986, elle contribue à l'amélioration continue de la production de médicaments et de matériels propres et stériles, en s'appuyant sur un réseau d'experts industriels qui partagent leur savoir-faire et leurs retours d'expérience. Ainsi, pour traiter des problématiques spécifiques, l'A3P s'appuie

sur des Groupes d'Intérêt Commun (GIC) constitués autour de thématiques techniques. Ces groupes publient un guide technique tous les deux ans, destiné à fournir des recommandations pratiques directement applicables sur le terrain. La dernière publication (volume 12, septembre 2022) porte sur les bonnes pratiques de mise en œuvre de l'inspection visuelle automatique pour les produits injectables (12). Ce guide aborde la constitution de la liste des défauts de mirage nécessaires à l'élaboration du kit de qualification, qui sera utilisée pour comparer les performances de la méthode de référence et du mirage automatique. D'autres thématiques sont évoquées, telles que la gestion des faux rejets sur le mirage automatique et le suivi des tendances des rejets lors de l'inspection visuelle.

Ces guides, rédigés par les industriels et pour les industriels, visent à rendre les référentiels opposables plus accessibles et opérationnels, en les traduisant en recommandations concrètes directement applicables dans un contexte industriel.

## **II - 2.4 Parenteral Drug Association (PDA)**

La *Parenteral Drug Association* (PDA) est une organisation mondiale à but non lucratif, reconnue pour son rôle de premier plan dans l'accompagnement de l'industrie pharmaceutique, notamment dans les domaines des médicaments injectables et des biotechnologies (10,11).

Sa mission principale est de promouvoir l'excellence opérationnelle à travers le développement des bonnes pratiques industrielles, la formation continue des professionnels du secteur, la publication d'articles scientifiques spécialisés en fabrication stérile et l'organisation d'événements favorisant l'échange et le partage de connaissances entre pairs. Elle est également un interlocuteur privilégié auprès des décideurs politiques, en représentant les intérêts de l'industrie.

La PDA a publié de nombreux travaux scientifiques, soulignant l'importance des kits de qualification dans la validation des nouvelles méthodes d'inspection visuelle pour garantir la qualité des médicaments injectables (16–18). Elle propose également des stratégies concrètes pour limiter la contamination particulaire, notamment par l'intégration d'une approche collaborative entre les fournisseurs de composants et les fabricants. Une attention particulière est portée à la classification des défauts selon leur niveau de criticité, basée sur des critères multiples (nature, taille, origine et nombre de particules) et en fonction du risque pour le patient.

Outre ces publications, la PDA édite des référentiels techniques majeurs dans des domaines spécifiques, comme :

- le document “*Particulate Matter Control in Difficult to Inspect*” (10), qui détaille les méthodes adaptées aux produits difficiles à inspecter (en raison de leur conditionnement ou de leurs caractéristiques),
- le *Technical Report TR43 (11)*, qui répertorie les défauts des composants primaires pour enrichir les kits de formation et d’habilitation.

Par l’ensemble de ses travaux, la PDA s’impose comme un acteur incontournable dans l’harmonisation et l’amélioration continue des pratiques d’inspection visuelle à l’échelle internationale.

## **II - 2.5        Autres référentiels**

En complément des initiatives portées par les BPF, la Ph.Eur., l’USP, l’A3P et la PDA, d’autres organismes internationaux contribuent activement à l’encadrement des pratiques d’inspection visuelle dans l’industrie pharmaceutique.

Le groupe de travail de l’*European Compliance Academy* (ECA) a publié le guide « *Visual Inspection of Medicinal Products for Parenteral Use* », une référence en Europe (19). Ce document fournit des recommandations concrètes pour la mise en œuvre d’un processus d’inspection visuelle efficace et conforme aux attentes réglementaires.

De son côté, l’*Indian Pharmaceutical Association* (IPA) a adopté une démarche pragmatique en s’appuyant sur les principes établis par la pharmacopée USP <1790>. Elle a proposé une version simplifiée et opérationnelle en clarifiant les exigences liées à la qualification des mureuses semi-automatiques, présentées sous forme de logigrammes facilitant la compréhension et l’application sur le terrain (20).

Ces référentiels témoignent de la volonté des acteurs internationaux de standardiser les pratiques tout en tenant compte des réalités opérationnelles des sites de production.

## **II - 3 Conclusion**

La définition des opérations d'inspection visuelle à travers les deux référentiels européens suivis aujourd'hui par les autorités compétentes n'est pas toujours complète, malgré une mise à jour récente des BPF en mai 2024. C'est pourquoi les industriels s'appuient sur d'autres guides et textes de référence pour compléter leurs connaissances sur l'inspection visuelle. Parmi ces autres référentiels, l'USP 1790 tiré de la Pharmacopée américaine aborde de nombreux sujets encore inexplorés dans les référentiels européens. L'ensemble de ces connaissances permet finalement d'établir une stratégie globale concernant les activités d'inspection visuelle, destinée aux industriels souhaitant démarrer ou optimiser ce type d'opération. Cette stratégie est détaillée dans la partie suivante.

### **III - Stratégie des opérations d'inspection visuelle**

À l'appui des référentiels évoqués précédemment, il est possible de définir une stratégie globale d'inspection visuelle structurée en cycle continu. Celui-ci se compose de trois grandes phases (ou blocs) qui s'enchaînent : qualification, production et traitement des données (*Annexe 2*). Les données générées sont exploitées dans la phase de traitement qui permet notamment d'établir des tendances de rejets et de libérer le lot, avant de recommencer le cycle par une nouvelle qualification.

#### **III - 1 Bloc 1 : Phase de qualification**

La phase de qualification comprend la qualification des équipements (pour les mirages semi-automatique et automatique) et l'habilitation du personnel. Cette étape vise à encadrer rigoureusement les conditions d'inspection visuelle et poser les bases des exigences qualité à respecter, en conformité avec les référentiels cités précédemment (BPF, Ph.Eur., USP, PDA, A3P).

La requalification des équipements ainsi que la réhabilitation du personnel sont obligatoires, respectant une fréquence définie dans le système qualité, généralement annuelle (*Figure 15*).



**Figure 15 : Bloc 1 La phase de qualification.**

*Le premier bloc de la stratégie des activités d'inspection visuelle est composé de 4 sous catégories que sont la qualification des équipements, l'habilitation du personnel, la requalification périodique des équipements et la réhabilitation du personnel.*

#### **III - 1.1 La qualification des équipements**

La qualification des équipements permet de définir les paramètres critiques du processus d'inspection visuelle, notamment la liste des défauts à détecter, leur niveau de criticité et les

niveaux de qualité acceptables (NQA). Elle constitue un prérequis essentiel à toute activité d'inspection.

### III - 1.1.1. Criticité

Les niveaux de criticité sont généralement définis dans le système qualité qui précise les différentes catégories ainsi que leurs critères. En règle générale, trois niveaux sont utilisés : critique, majeur et mineur (voir **Partie II 2.2.6**). Une définition claire et détaillée de ces niveaux est cruciale pour garantir leur compréhension opérationnelle.

- **Criticité Critique** : Un défaut est qualifié de critique lorsqu'il peut avoir un impact direct sur l'identité, l'efficacité ou la pureté du produit et/ou engendrer des risques pour la santé du patient. Ce niveau de criticité est attribué aux défauts susceptibles de compromettre l'intégrité du médicament, notamment ceux pouvant entraîner des risques de contamination microbiologique ou croisée.
- **Criticité Majeure** : Un défaut est considéré comme majeur lorsqu'il peut entraîner des effets importants mais temporaires et réversibles sur la santé du patient, une diminution de l'efficacité du produit ou rendre celui-ci inutilisable.
- **Criticité Mineure** : Un défaut est dit mineur lorsqu'il n'affecte ni la santé du patient ni l'efficacité du médicament. Il s'agit généralement de défauts cosmétiques ou esthétiques, susceptibles de faire l'objet de réclamations par les patients et/ou ternir l'image de l'entreprise.

Ces définitions et classifications sont fréquemment intégrées dans les kits de formation d'inspection visuelle destinés à sensibiliser les équipes à la gestion des risques et à la qualité des produits.

### III - 1.1.2. Déroulement des qualifications équipements

La première étape consiste à établir une liste de défauts, à les classer selon leur niveau de criticité *via* une Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC) ou toute autre méthode d'analyse de risque et à effectuer une étude de Knapp pour évaluer leur PoD (voir **Partie II 2.2.5**).

Ces défauts sont ensuite intégrés dans un kit de qualification constitué selon une proportion de 1 défaut pour 9 unités conformes. Après développement des conditions de mirage (dans le cas du mirage semi-automatique), ce kit est utilisé pour évaluer la performance de l'équipement qui doit être au moins équivalente à celle obtenue en mirage manuel (**Tableau IV**).

**Tableau IV : Liste des opérations de qualification des équipements et du personnel de mirage.** Ce tableau présente les différentes opérations à réaliser pour le bloc qualification, en précisant les référentiels associés. Toutes les opérations sont communes à la qualification des équipements d'inspection visuelle et à l'habilitation du personnel, à l'exception des deux dernières qui sont spécifiques à chaque activité. La phase de développement concerne uniquement la qualification des équipements (partie bleue), tandis que l'habilitation pratique ne concerne que la qualification du personnel de mirage (partie orange). PoD, probabilité de détection ; AMDEC, Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leur Criticité.

| Opérations                                                      | Détails                                                                                                                                                                                                     | Référentiels |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Lister les défauts                                              | Lister tous les types de défaut au mirage                                                                                                                                                                   | (3,8)        |
| Catégoriser les défauts en fonction de leur niveau de criticité | Utilisation d'une analyse de risque de type AMDEC                                                                                                                                                           | (3,8,21)     |
| Déterminer pour chaque défaut une PoD                           | Déterminer les PoD en utilisant la méthode de Knapp                                                                                                                                                         | (8)          |
| Constituer un kit de qualification                              | Kit basé sur les défauts ayant une PoD >70%<br><br>Intégration de tous les niveaux de criticité dans le kit mais en priorité les risques critiques (Contamination croisée, particulière, perte d'intégrité) | (8)          |
| Phase de développement                                          | Une phase de développement pour les autres modes de mirage afin de déterminer les meilleures conditions de détection des défauts                                                                            | (12)         |
| Habilitation pratique du personnel de mirage                    | Passage du kit de qualification<br><br>Un parcours de requalification est prévu en cas d'échec, avec une analyse des erreurs, une reformation ciblée et une nouvelle tentative de qualification             | (8)          |

### III - 1.2      Déroulement des habilitations du personnel

Le processus d'habilitation suit une logique similaire à celle des équipements, jusqu'à la constitution du kit de qualification (voir **Partie II 2.2.9**). La phase de développement est uniquement nécessaire pour le mirage semi-automatique car dans le cas du mirage manuel les conditions sont prédéfinies dans l'USP<1790> (8) :

- Utilisation d'une table Pharmacopée à deux écrans (noir et blanc)
- Luminosité comprise entre 2 000 et 3 750 lux
- Inspection de chaque unité durant 5 secondes par écran (plus si nécessaire pour les contenants opaques)

La requalification des équipements et la réhabilitation annuelle du personnel s'effectuent selon le plan de validation défini par le système qualité.

### III - 2    Bloc 2 : Production

La phase de production regroupe les activités opérationnelles quotidiennes d'un service d'inspection visuelle, incluant la formation du personnel, les activités de production et les contrôles réglementaires (**Figure 16**).



**Figure 16: Bloc 2 Phase de production.**

*Le deuxième bloc concerne la phase de production de la stratégie des activités d'inspection visuelle. Elle est composée de trois sous catégories : la formation et l'habilitation du personnel, l'inspection visuelle en tant qu'activité de production, et l'inspection visuelle en tant qu'activité de contrôle au sein du système qualité.*

### **III - 2.1      Déroulement de la formation du personnel**

Les activités de formation, d'habilitation et de réhabilitation du personnel sont des opérations quotidiennes indispensables, à définir dès la mise en place du processus d'inspection visuelle dans l'entreprise afin d'anticiper le temps de disponibilité nécessaire pour les réaliser.

Bien que chronophages, ces étapes sont essentielles au bon fonctionnement et au développement des services d'inspection visuelle. Conformément aux exigences de la norme USP <1790>, le parcours de formation est divisé en deux parties, théorique et pratique, décrites précédemment (voir **Partie II 2.2.9**). Ces modules ont pour objectif de familiariser le personnel avec la réglementation et les principes fondamentaux de l'inspection visuelle ainsi que les différents types de défauts retrouvés en production.

L'habilitation du personnel passe par la réussite du kit de qualification. En cas d'échec, un processus de reformation est mis en place, incluant une analyse des erreurs, une formation complémentaire ciblée puis une nouvelle tentative de qualification, toujours dans le respect des recommandations de l'USP <1790> (8).

### **III - 2.2      Déroulement des inspections visuelles comme des activités de production**

Avant d'être considérées comme des opérations de production, les activités d'inspection visuelle doivent être explicitement validées. La méthode de référence reste l'inspection visuelle manuelle sur table Pharmacopée.

Des opérations de recontrôle peuvent être mises en place en cas de défaillance lors du premier contrôle ou pour des défauts spécifiques pour lesquels un taux de faux rejets est reconnu par l'industriel. Ces opérations doivent toujours être justifiées par une analyse de risques et ne doivent en aucun cas compromettre la qualité ou la sécurité des produits injectables.

### **III - 2.3      Déroulement des inspections visuelles comme des activités de contrôle**

Parmi les opérations visuelles, il existe des contrôles destinés à vérifier la conformité du mirage en tant qu'activité de production, ainsi qu'à assurer la stabilité des produits injectables dans le

temps, conformément aux exigences réglementaires. Ces contrôles doivent être réalisés sur table Pharmacopée, la méthode standard pour qualifier un équipement ou valider un procédé.

Le contrôle statistique repose sur un échantillonnage représentatif du lot avec inspection des unités selon la méthode de référence ou toute autre méthode qualifiée, conformément aux référentiels ISO 2859-1 et USP <790> (5,9).

Conformément aux exigences du référentiel de la Ph.Eur. chapitre 2.9.20, le mirage manuel fait également partie des tests à effectuer à différentes échéances définies pour contrôler la stabilité des médicaments injectables (2).

### **III - 3 Bloc 3 : Phase de traitement des données**

L'exploitation des données issues de la phase de production est une exigence fondamentale des référentiels réglementaires, notamment des BPF (3). Cette étape permet l'édition de tendances de rejets lors de l'inspection visuelle, la mise à jour des seuils d'alerte et d'action et constitue un élément clé dans la prise de décision pour la libération des lots par les services d'assurance qualité produit (*Figure 17*).



***Figure 17*** ***Bloc 3 Phase d'exploitation des données.***

*Le troisième bloc concerne la phase d'exploitation des données. Il se compose de deux sous catégories : l'édition de tendances à partir des données de production sur plusieurs lots ou sur une durée déterminée et la phase libératoire réalisée par les pharmaciens lors de la libération des lots à partir des données d'inspection visuelle.*

#### **III - 3.1 Déroutement de l'édition des tendances de rejets**

À partir des données collectées sur les lots produits, des courbes de tendances de rejets sont établies en fonction du type de défaut et en priorisant les défauts critiques et majeurs, conformément à l'USP <1790> (8).

Ces courbes de tendances permettent :

- La mise à jour des seuils d'alerte qui définissent les limites au-delà desquelles un lot est considéré comme hors tendance par l'industriel.
- Le lancement d'investigations en cas de dépassement de ces seuils afin d'identifier les causes potentielles de la dérive observée.
- L'ajustement des seuils, si ceux-ci s'avèrent trop élevés et ne sont jamais atteints afin de garantir leur pertinence et leur capacité à refléter de réels écarts qualité.

La mise à jour des seuils d'action et des limites consiste à réévaluer les seuils d'acceptabilité en fonction de la typologie des défauts observés, tels que le taux de contamination particulaire ou le taux de défaut fournisseur pour des flacons moulés, selon les référentiels de l'A3P (Vol 12) et de l'USP <1790> (8,12).

Les données sont extraites et analysées à partir de la documentation qualité incluant les dossiers de lots, les cahiers de route et les rapports de qualification. À ce jour, aucun référentiel spécifique ne définit ou encadre précisément cette activité.

### **III - 3.2      Déroulement de la phase libératoire**

Pour qu'un lot puisse être libéré, le pharmacien libérateur doit vérifier que les données collectées tout au long du processus d'inspection visuelle sont conformes aux procédures et instructions en vigueur sur le site de production.

La décision repose notamment sur :

- Les résultats du contrôle statistique, réalisé selon la norme ISO 2859-1 qui définit les règles d'échantillonnage pour garantir une représentativité fiable du lot (5).
- La conformité des opérations d'inspection visuelle par rapport aux exigences définies.

L'analyse des données permet donc de s'assurer que l'ensemble des contrôles respecte les critères de qualité fixés préalablement. La décision finale consiste à autoriser la libération du lot sur la base des données recueillies et des documents qualité opposables.

### **III - 4 Conclusion**

Dans la troisième partie, une stratégie globale a été établie pour structurer les activités d'inspection visuelle, répartie en trois blocs afin d'en faciliter la mise en œuvre. Pour aborder de manière concrète le sujet, un cas réel d'inspection menée par les autorités compétentes sur un site de fabrication de médicaments injectables sera présenté. Le processus complet sera détaillé, depuis le déroulement de l'inspection jusqu'aux écarts relevés dans le rapport préliminaire de l'ANSM, en passant par les réponses apportées par l'industriel à travers un plan de remédiation.

Cette dernière partie vise à mettre en application les notions théoriques abordées dans les trois sections précédentes sur les activités d'inspection visuelle, en illustrant leur mise en œuvre sur le terrain.

## **IV - Projet de remédiation sur la stratégie du mirage semi-automatique de flacon en verre pour perfusion : Cas pratique dans les Laboratoires CDM Lavoisier**

Les projets de remédiation sont déployés à la suite d'écarts identifiés lors d'inspections ou d'audits. L'objectif de ces projets est d'établir un plan d'action pour corriger ces écarts, généralement intégré au système de management de la qualité de l'entreprise.

Il existe trois types de contrôles de l'entreprise :

- Les inspections réalisées par les autorités compétentes.
- Les audits effectués par des clients ou des organismes accrédités.
- Les auto-inspections menées en interne par le personnel qualifié.

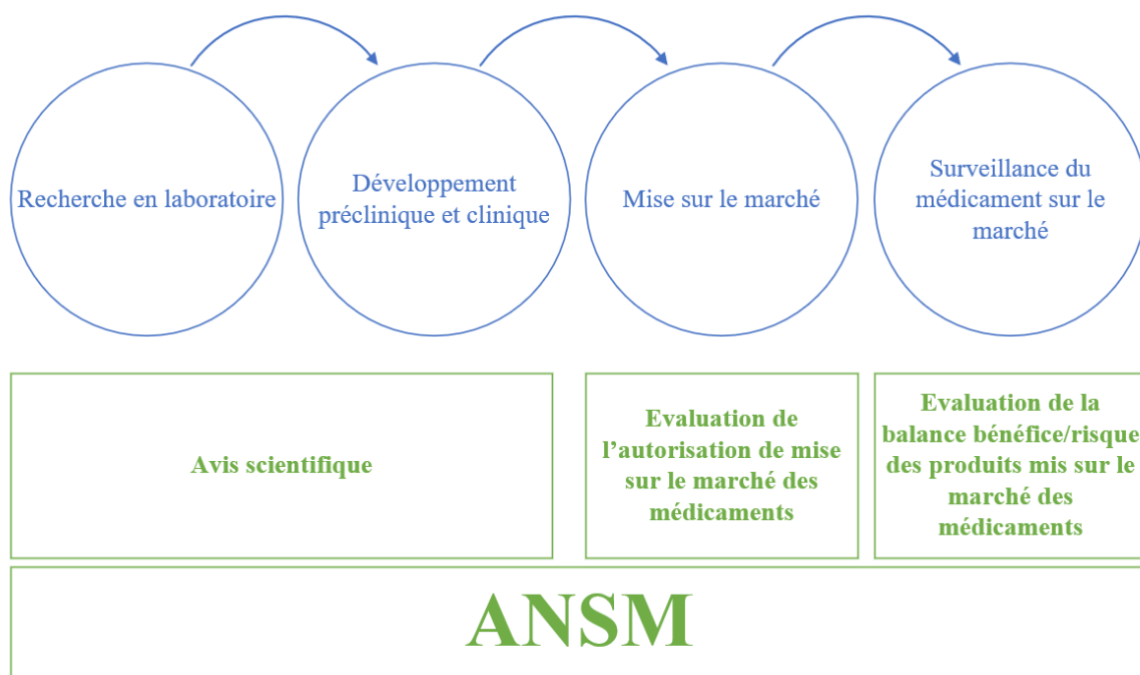
Le cas pratique présenté ici porte sur un plan de remédiation mis en œuvre à la suite d'une inspection menée en septembre 2022 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sur le site de fabrication des Laboratoires CDM Lavoisier. Les Laboratoires CDM Lavoisier sont une entreprise pharmaceutique française indépendante spécialisée depuis plus de 130 ans dans la fabrication et la distribution de produits injectables stériles pour les professionnels de santé, en France comme à l'étranger.

### **IV - 1 Inspection par l'ANSM**

L'ANSM est un acteur public chargé au nom de l'État français, de la régulation de l'accès aux produits de santé et de leur sécurité tout au long de leur cycle de vie.

#### **IV - 1.1 Présentation de l'ANSM**

L'ANSM intervient dès le début du cycle de vie d'un médicament, notamment lors des étapes de recherche et développement en laboratoire, au cours desquelles elle peut fournir un avis scientifique à la demande de l'industriel (*Figure 18*). L'ANSM évalue ensuite les dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposés par les industriels.



**Figure 18 : Les différents rôles de l'ANSM sur le cycle de vie du médicament.**

*L'ANSM intervient à toutes les étapes de la vie du médicament, avec pour chaque étape un rôle distinct. Lors de la recherche et du développement du médicament, elle peut délivrer un avis scientifique. Avant la mise sur le marché, elle évalue l'autorisation de mise sur le marché afin de donner son accord pour la commercialisation du produit. Enfin, elle effectue une surveillance continue du produit au cours de sa commercialisation, en évaluant la balance bénéfice/risque des médicaments à travers les données de pharmacovigilance. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.*

Une fois mis sur le marché, l'ANSM assure une surveillance continue des médicaments en réévaluant en permanence la balance bénéfice-risque pour le patient (22). Pour cela, elle exerce plusieurs missions :

- Surveillance des effets indésirables et des risques, en lien avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A).
- Mise en œuvre de mesures de réduction des risques, telles que des restrictions d'utilisation, de modifications de l'information produit ou de retraits de lots si nécessaire.
- Inspections des sites de fabrication et de distribution afin de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et de Distribution (BPD) (3,23).

- Contrôle des laboratoires de recherche pour garantir la qualité, la fiabilité et la traçabilité des données scientifiques produites.
- Encadrement de la publicité des médicaments auprès des professionnels de santé comme du grand public en veillant à sa conformité avec la réglementation en vigueur.
- Gestion des tensions d'approvisionnement des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), comme ceux utilisés pour la régulation hormonale ou les pathologies cardiovasculaires chroniques par exemple, pour assurer leur disponibilité continue.
- Information et communication auprès des professionnels de santé et des patients afin de promouvoir un usage sûr et approprié des médicaments.

Parmi ces missions, les inspections des sites de fabrication concernent directement les industriels du secteur pharmaceutique.

## **IV - 1.2 Inspection des sites de fabrication**

### **IV - 1.2.1. Les différents rôles de l'ANSM**

L'ANSM définit et fait évoluer les cadres réglementaires opposables aux industriels, notamment les BPF (3). Elle est également responsable de la délivrance des autorisations, agréments et déclarations pour les établissements pharmaceutiques selon leurs activités (fabrication, distribution). Elle programme annuellement des inspections sur les sites de fabrication pour évaluer la conformité des établissements au regard des référentiels en vigueur, selon les principes de gestion des risques.

### **IV - 1.2.2. Déroulement d'une inspection**

Lors d'une inspection programmée, le site peut, ou non, être préalablement informé par les autorités compétentes. En fonction du statut de l'entreprise et des différentes activités qui lui sont attribuées, la durée de l'inspection peut varier. L'inspection débute par une réunion d'ouverture où l'industriel présente les activités de l'entreprise puis le planning de l'inspection est communiqué par les inspecteurs. Elle se poursuit par des investigations sur le terrain et en salle, visant à vérifier l'adéquation entre le système de management de la qualité et les pratiques opérationnelles dans les ateliers. L'objectif des inspecteurs est de s'assurer que les référentiels opposables applicables aux différentes activités du site sont conformes et respectés.

Une réunion de bilan clôt l'inspection permettant d'établir un compte rendu des points positifs et des écarts identifiés, classés selon leur niveau de criticité. Un rapport intermédiaire récapitulatif précisant les référentiels non respectés est ensuite adressé à l'industriel dans un délai de 60 jours calendaires. Ce dernier dispose alors de 15 jours pour proposer des actions correctives ou préventives (souvent intégrées au système de management de la qualité), accompagnées de délais justifiés. Le suivi de la mise en œuvre de ces actions relève exclusivement de la responsabilité de l'industriel. Les autorités peuvent également demander des rapports d'avancement intermédiaires afin de suivre l'évolution des actions engagées par l'industriel. La remédiation des écarts relevés est systématiquement revue lors des inspections ultérieures. Enfin, un rapport final exposant les conclusions définitives de l'inspection est émis. En fonction de la satisfaction des réponses évaluées par les inspecteurs, les conclusions et les suites de l'inspection peuvent varier.

#### IV - 1.2.3. Les suites de l'inspection

Les inspections peuvent entraîner différentes suites administratives, en fonction de la gravité des non-conformités identifiées (22). Celles-ci incluent les mesures suivantes :

- **Le rappel à la loi** : Premier niveau d'avertissement, il est déclenché lorsqu'une inspection révèle une non-conformité mineure. L'ANSM informe l'industriel par un courrier, l'invitant à rétablir un degré de conformité.
- **La lettre de mise en garde** : Deuxième niveau d'avertissement, elle intervient lorsqu'un certain nombre de non-conformités nécessitent des mesures immédiates de la part de l'industriel. Cette lettre met en évidence les écarts et précise les actions correctives attendues.
- **L'injonction** : Elle résulte d'une constatation de non-conformités significatives ou de manquements importants dans les pratiques de l'établissement pharmaceutique. L'autorité compétente peut alors contraindre l'industriel à se mettre en conformité dans un délai déterminé. Avant la mise en œuvre de l'injonction, une lettre préalable est envoyée précisant les manquements constatés, le calendrier de mise en conformité et la durée de la période de procédure contradictoire. L'industriel peut, durant cette phase, soumettre un plan d'action pour corriger les écarts. Des mesures compensatoires peuvent être mises en place par l'industriel jusqu'à la conformité complète. L'ANSM évalue la réponse de l'industriel et décide si l'injonction doit être confirmée. Si elle est

validée, elle est publiée sur le site de l'ANSM et reste en ligne jusqu'à la régularisation complète de l'entreprise.

- **Les décisions de police sanitaire** : Ces décisions représentent un avertissement d'un degré de sévérité supérieur aux injonctions. Elles suivent une procédure similaire mais la sanction peut aller jusqu'à la suspension ou l'interdiction des activités liées aux manquements constatés.

Des sanctions financières peuvent également être imposées par les autorités. En cas de manquements graves et volontaires, des poursuites pénales peuvent être engagées.

## **IV - 2 Écarts de l'inspection de 2022 sur le mirage semi-automatique des flacons en verre pour perfusion chez CDM Lavoisier**

Lors de l'inspection des Laboratoires CDM Lavoisier par l'ANSM en septembre 2022, trois écarts mineurs (E10, E37, E38) ont été observés concernant la stratégie de mirage semi-automatique des flacons en verre pour perfusion. Tous ces écarts sont basés sur le point 124 de la Ligne Directrice 1 des BPF (4).

### **IV - 2.1 Écart mineur E10**

Dans le rapport préliminaire de l'ANSM, l'écart E10 concerne l'habilitation du personnel à l'inspection visuelle semi-automatique des flacons destinés à la perfusion. Cette habilitation a été jugée insatisfaisante par les inspecteurs sur quatre points spécifiques (*Tableau V*), dont trois concernent l'habilitation pratique :

- **Évaluation pratique incomplète** : le kit test d'habilitation pratique se concentre uniquement sur la détection de défauts critiques, se limite à la détection minimale de 7 défauts critiques sur 12 et ne prend pas en compte l'évaluation de la fatigue des opérateurs.
- **Mauvaise classification des défauts** : la coloration de la solution est classée comme défaut mineur, à tort.

**Tableau V : Rapport détaillé de l'écart mineur E10.**

Ce tableau détaille le rapport de l'ANSM concernant l'écart E10 sur l'habilitation du mirage des flacons en verre relevé lors de l'inspection de septembre 2022 sur le site de fabrication des Laboratoires CDM Lavoisier.

| Écarts              | Intitulé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>E10</b>          | L'habilitation au mirage semi-automatique des flacons n'est pas totalement satisfaisante et elle appelle les commentaires suivants :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>E10 partie a</b> | Le test pratique lors de l'habilitation des opérateurs n'est réalisé que sur les défauts critiques, à savoir la présence de particules de verre et autre particules (filaments, fibres, particules endogènes). Il ne prend pas en considération les autres défauts critiques identifiés (ex: fissure du flacon) ni l'ensemble des défauts majeurs (ex: volume de remplissage bas) et mineurs (ex: défaut de coloration du verre).                                                                                                                      |
| <b>E10 partie b</b> | La procédure « <i>formation habilitation mirage</i> » QUA-IT-0018 version 06 indique que tous les défauts critiques doivent être rejetés durant le test d'habilitation en semi-automatique des flacons. Cependant il est autorisé à ne détecter que 7 défauts critiques sur 12 pour les défauts de particules. Il est à noter que pour le test d'habilitation en manuel 100% des défauts de particules doivent être identifiés.                                                                                                                        |
| <b>E10 partie c</b> | La classification du défaut « coloration de la solution » est considérée comme mineure dans l'annexe 2 « <i>liste des défauts mirage flacons</i> » de la procédure « <i>formation habilitation mirage</i> » QUA-IT-0018 version 06. Cependant cette classification n'est pas en adéquation avec la définition du défaut mineur qui est : « <i>qui n'est pas de nature à réduire la capacité d'utilisation du produit, qui n'a pas d'impact sur la sécurité du patient, l'efficacité ou l'identité mais qui peut nuire à l'image de l'entreprise</i> ». |
| <b>E10 partie d</b> | La fatigue n'est pas un paramètre pris en considération lors de la réalisation du kit test d'habilitation pratique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Cet écart met en évidence la nécessité de réviser la stratégie d'habilitation du personnel, notamment en ce qui concerne les critères de validation. Les facteurs humains influençant les performances du personnel lors de l'inspection visuelle doivent être pris en compte. L'habilitation pratique, d'une durée de 40 minutes, devrait donc être réalisée en condition réelle à la suite d'une journée complète de travail afin d'évaluer les performances des opérateurs en

fonction de leur niveau de fatigue. L'enjeu étant de garantir une habilitation exhaustive du personnel, ils doivent être capables d'identifier l'ensemble des défauts critiques et être évalués sur la détection des autres types de défauts retrouvés au sein de l'entreprise.

#### IV - 2.2 Écart mineur E37

Dans le rapport préliminaire de l'ANSM, l'écart E37 concerne le contrôle statistique réalisé en fin de mirage du lot. Plusieurs points ont été relevés dont certains rejoignent ceux déjà mentionnés dans l'écart E10 (*Tableau VI*) :

- **Fiabilité discutable du mirage semi-automatique** : la validation du mirage semi-automatique repose sur des performances faibles en mirage manuel (PoD en zone grise) et la détection des défauts critiques minimale requise est de seulement 7/12.
- **Référence réglementaire non appliquée** : la table Pharmacopée n'est pas utilisée comme référence pour le contrôle statistique et le contrôle statistique est réalisé par les mêmes opérateurs ayant inspecté le lot ce qui peut biaiser l'évaluation.

#### *Tableau VI : Rapport détaillé de l'écart E37.*

*Ce tableau présente l'écart E37 relevé par l'ANSM concernant d'autres aspects de l'habilitation du mirage des flacons en verre et du contrôle statistique, lors de l'inspection de septembre 2022 sur le site de fabrication des Laboratoires CDM Lavoisier. Ph.Eur., Pharmacopée européenne.*

| Écarts              | Intitulé                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>E37</b>          | Le contrôle statistique réalisé par un second passage sur la même ligne en fin de lot lors du mirage semi-automatique des flacons n'est pas soutenu par un rationnel satisfaisant, car :                                                                                                                         |
| <b>E37 partie a</b> | L'habilitation au mirage semi-automatique est acceptée lorsque 7 défauts critiques sur 12 sont identifiés alors que pour l'habilitation au mirage manuel des flacons, les opérateurs sont habilités s'ils détectent tous les défauts critiques, ce qui ne garantit pas l'efficacité du second passage sur ligne. |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>E37<br/>partie b</b> | Le contrôle statistique lors du second mirage peut être effectué par les mêmes personnes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>E37<br/>partie c</b> | La démonstration de l'efficacité du mirage semi-automatique <i>versus</i> le mirage manuel est basée sur des taux anormalement bas de détection en mirage manuel décrits dans le rapport « <i>description de la nouvelle stratégie de mirage flacons</i> ». Cela remet en question l'efficacité de la formation des opérateurs habilités au mirage manuel et l'efficacité même du mirage semi-automatique.           |
| <b>E37<br/>partie d</b> | La méthode de référence du mirage manuel décrit dans la Pharmacopée européenne au chapitre 2.9.20 n'est pas utilisée pour le contrôle statistique, sans justification. Il conviendra d'améliorer la formation du personnel et les conditions d'observations lors du mirage manuel selon les recommandations de la Ph.Eur. 5.17.2 afin de prouver l'efficacité du mirage semi-automatique (se référer à l'écart E10). |

L'écart E37 met en évidence un manque de rigueur dans la stratégie de contrôle statistique appliquée en fin de mirage. La validation du procédé de mirage semi-automatique repose sur des performances manuelles trop faibles ce qui remet en cause pour les autorités la formation du personnel au mirage manuel. L'ANSM considère que la comparaison entre les performances sur le procédé de mirage semi-automatique *versus* manuel n'est pas valable. De plus, l'absence de justification pour ne pas suivre les recommandations de la Pharmacopée européenne décrit dans le chapitre 2.9.20 pour les contrôles statistiques et le recours aux mêmes opérateurs pour ces opérations compromettent l'objectivité du contrôle.

#### **IV - 2.3      Écart mineur E38**

Dans le rapport préliminaire de l'ANSM, l'écart E38 concerne la définition du niveau de qualité acceptable pour certains défauts. Les seuils d'acceptation retenus en production ne sont pas cohérents avec le niveau de criticité de ces défauts, ce qui remet en question la rigueur du dispositif de contrôle qualité (*Tableau VII*).

**Tableau VII : Rapport détaillé de l'écart E38.**

*Ce tableau présente les détails de l'écart E38 relevé par l'ANSM concernant les NQA appliqués aux activités d'inspection visuelle en production, qui ne sont pas cohérents avec les niveaux de criticité associés aux défauts. NQA, niveau de qualité acceptable. BPF, bonnes pratiques de fabrication.*

| Écarts | Intitulé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E38    | Au mirage, le NQA pour le défaut critique « <i>autre particules que le verre</i> » est fixé à 0.25. Sur une taille de lot moyenne de routine entre 10000 et 35000 unités, cela équivaut à accepter 2 défauts critiques par lot. Cependant dans la procédure il est indiqué que TOUS les défauts critiques doivent être rejetés sans différenciation (BPF Ligne Directrice 1 point 124). |

Cet écart met en évidence une incohérence entre la politique qualité affichée dans la procédure qui définit les niveaux de criticité (rejet systématique de tous les défauts critiques) et les seuils de qualité acceptable appliqués en production (NQA = 0.25). Une révision du NQA garantissant une tolérance zéro sur les défauts critiques aurait permis d'éviter cet écart.

Face à ces trois écarts mineurs (E10, E37, E38), les Laboratoires CDM Lavoisier ont élaboré un projet de remédiation. Il inclut un plan d'actions correctives et préventives ainsi qu'un calendrier de mise en conformité visant à renforcer la stratégie de mirage et garantir l'alignement avec les référentiels opposables.

#### **IV - 3   Projet : Remédiation sur la stratégie de mirage flacons verre pour perfusion**

Après réception du rapport préliminaire de l'ANSM, les Laboratoires CDM Lavoisier disposaient d'un délai de 15 jours pour soumettre un plan de remédiation visant à corriger les écarts relevés lors de l'inspection. Pour répondre efficacement à ces observations, un groupe de travail a été constitué au sein de l'entreprise afin de piloter les actions correctives et structurer une réponse opérationnelle adaptée.

## IV - 3.1 Coordination du projet

### IV - 3.1.1. Constitution du groupe de travail (Qui ?)

Le groupe de travail réunissait des collaborateurs issus de plusieurs services, reflétant la diversité des expertises nécessaires à la conduite du projet :

- **Assurance Qualité Produit** : le pharmacien libérateur du site.
- **Production** : deux opératrices habilitées au mirage ainsi que leur responsable d'équipe.
- **Gestion de projet** : le responsable conditionnement et une chargée de support production.

Cette composition hétéroclite a permis d'assurer une vision globale du processus, une meilleure appropriation des actions par les équipes concernées et une adhésion commune aux changements opérés.

### IV - 3.1.2. Objectifs (Quoi/Pourquoi ?)

Le projet répondait à deux objectifs principaux :

- **Résoudre les écarts mineurs E10, E37 et E38** relevés lors de l'inspection de l'ANSM en septembre 2022, en lien avec le processus de mirage semi-automatique des flacons.
- **Déployer une nouvelle stratégie de mirage semi-automatique** spécifiquement adaptée à la ligne des flacons.

L'atteinte de ces objectifs visait à renforcer la performance de l'inspection visuelle et mettre en place une nouvelle organisation des activités de mirage semi-automatique pour les flacons en verre de gros volumes.

### IV - 3.1.3. Organisation du projet (Où ? Quand ?)

Le projet s'est déroulé entre mai et septembre 2023 au sein des Laboratoires CDM Lavoisier. Des réunions hebdomadaires réunissant les participants des différents services ont été

organisées pour suivre l'avancement des travaux à l'ordre du jour. Ce rythme a permis d'assurer une mise en œuvre rapide et structurée des mesures de remédiation.

## **IV - 3.2      Déroulement du projet**

Le projet s'est articulé autour de thématiques majeures dans le but de répondre aux écarts et développer une nouvelle stratégie de mirage semi-automatique pour les flacons en verre destinés à la perfusion. Pour l'ensemble des produits en flacons, nous avons vérifié à travers les résumés des caractéristiques des produits que leur usage était spécifiquement destiné à la perfusion. Ce mode d'administration est généralement considéré comme moins critique que l'injection intraveineuse directe, car le dispositif de perfusion est équipé d'un filtre capable de retenir les particules potentiellement présentes dans la solution. Cette particularité a été prise en compte dans l'évaluation de la criticité des défauts, en particulier pour les défauts de type particulière.

### **IV - 3.2.1.    Définition des particules**

Pour plus de clarté, le groupe de travail a défini avec précision les différents types de particules observables lors du mirage réalisé au sein de l'entreprise, en les classant selon leur origine :

- **Particules endogènes** : particules exclusivement constituées de composants formulés dans le produit.
- **Particules intrinsèques** : particules constituées de composants issus du procédé de fabrication du produit, incluant les matériaux en contact avec le produit (équipements, matériaux de conditionnement, etc.).
- **Particules extrinsèques** : particules introduites par des sources externes, par exemple d'origine environnementale, sans lien direct avec la formulation du produit, le processus de fabrication ou les matériaux utilisés.

Cette classification en trois catégories constitue désormais la base de référence pour l'identification et l'analyse des défauts particuliers dans le cadre du mirage au sein de l'entreprise.

#### IV - 3.2.2. Classification des défauts identifiés au mirage

Afin de constituer une liste exhaustive et représentative des défauts observables lors du mirage, deux approches complémentaires ont été mises en œuvre :

- **Analyse de terrain** : en collaboration étroite avec le personnel habilité au mirage, les défauts visuellement identifiables en conditions réelles ont été recensés sur plusieurs mois.
- **Référencement technique** : les défauts d'origine verrière (fabricant) ont été documentés à partir du référentiel mis à disposition par la PDA américaine, reconnu pour son expertise dans la classification de ces défauts (11).

Ces données ont permis de constituer une base de défauts structurée, enrichie par un critère de fréquence d'observation sur le terrain (de « jamais » à « en routine »), apportant un éclairage supplémentaire sur leur probabilité d'occurrence (**Tableau VIII**).

**Tableau VIII : Liste des défauts et leurs niveaux d'occurrence.**

*Ce tableau présente la liste des différents défauts de mirage (issue des référentiels sur les défauts verriers) identifiés au sein des Laboratoires CDM Lavoisier lors des inspections visuelles réalisées par le personnel habilité. Une fréquence d'apparition a été déterminée pour chaque défaut en collaboration avec l'équipe du projet.*

| № | Type de défaut        | Fréquence apparition | №  | Type de défaut                | Fréquence apparition |
|---|-----------------------|----------------------|----|-------------------------------|----------------------|
| 1 | Particule de verre    | Très faible          | 15 | Fissure du col                | Jamais               |
| 2 | Particule métallique  | Très faible          | 16 | Bouillon interne cassant      | Jamais               |
| 3 | Particule endogène    | Très faible          | 17 | Perchoir                      | Jamais               |
| 4 | Particule intrinsèque | En routine           | 18 | Pointe de verre               | Jamais               |
| 5 | Particule extrinsèque | En routine           | 19 | Mauvaise répartition du verre | Jamais               |

|    |                                     |             |    |                              |             |
|----|-------------------------------------|-------------|----|------------------------------|-------------|
| 6  | Défaut de coloration du verre       | Jamais      | 20 | Bouillon externe             | Jamais      |
| 7  | Absence de bouchon                  | Très faible | 21 | Larme/œil                    | Très faible |
| 8  | Flacon fissuré                      | Jamais      | 22 | Verre martelé, peau d'orange | Très faible |
| 9  | Volume de remplissage haut          | Très faible | 23 | Griffure, rivière            | Faible      |
| 10 | Volume de remplissage bas           | Très faible | 24 | Corde de verre               | Jamais      |
| 11 | Flacon vide                         | Jamais      | 25 | Inclusion                    | Très faible |
| 12 | Défaut de coloration de la solution | Jamais      | 26 | Flacon déformé               | Très faible |
| 13 | Flacon cassé                        | Très faible | 27 | Flacon sale                  | En routine  |
| 14 | Impact/choc                         | Très faible |    |                              |             |

Sur les 27 défauts analysés dans le cadre du projet, 11 n'ont jamais été observés sur les lignes de production des Laboratoires CDM Lavoisier, ni au cours des contrôles qualité. Bien qu'ils aient été intégrés à la liste des défauts pour assurer une approche exhaustive, en l'absence de données concrètes issues de l'expérience de l'entreprise ces défauts ne seront pas développés dans la suite de la thèse. Leur niveau de criticité est toutefois présenté en **Annexe 3** à titre informatif.

#### IV - 3.2.3. Évaluation Pharmaco-toxico-clinique des défauts

Sur la base de cette liste, le niveau de criticité de chaque défaut observé au sein de l'entreprise a été évalué suivant une méthodologie alignée avec celle du GIC A3P « *Inspection visuelle* », communément appelée évaluation pharmaco-toxico-clinique (12).

L'analyse de criticité s'appuie sur les cinq axes suivants :

- **Efficacité (critique)** : le défaut compromet-il l'efficacité du produit ?
- **Identité (critique)** : remet-il en cause la nature ou la reconnaissance du produit ?
- **Sécurité patient (critique)** : altère-t-il l'intégrité microbiologique ou chimique du produit (stérilité, pureté) ?
- **Utilisation / Réclamation (majeur)** : le défaut peut-il nuire à l'utilisation du produit ou générer des retours client ?
- **Image de l'entreprise (mineur)** : le défaut risque-t-il de ternir l'image des Laboratoires CDM Lavoisier, sans impact direct sur la sécurité ou la qualité du produit ?

Les résultats obtenus pour chaque défaut ont été analysés selon une échelle de gravité :

- ✓ Au moins un score **rouge** oriente vers une classification **critique**
- ✓ Au moins un score **orange** oriente vers une classification **majeure**
- ✓ Au moins un score **jaune** oriente vers une classification **mineure**

La criticité finale attribuée à chaque défaut correspond au niveau de gravité le plus élevé parmi les cinq axes d'analyse. L'évaluation des défauts observés sur les lignes de production des Laboratoires CDM Lavoisier (fréquence d'occurrence de « très faible » à « en routine ») est présentée dans le **Tableau IX**.

**Tableau IX : Extrait de l'analyse de risque effectuée sur les défauts pour définir leurs niveaux de criticité.**

*Ce tableau illustre la criticité de chaque défaut de mirage en fonction de cinq critères : trois critères critiques, un critère majeur et un critère mineur. Pour chaque défaut, une réponse Oui/Non doit être attribuée à chacun de ces critères. Le niveau de criticité final est déterminé par la réponse positive au critère ayant le niveau de criticité le plus élevé. Pour justifier les réponses aux différents critères, une colonne « Rationnel » a été ajoutée.*

| N° | Liste des Défauts            | Critères d'évaluation |          |                  |                           |                  |                    | Criticité finale |
|----|------------------------------|-----------------------|----------|------------------|---------------------------|------------------|--------------------|------------------|
|    |                              | Efficacité            | Identité | Sécurité patient | Utilisation / Réclamation | Image entreprise | Rationnel          |                  |
| 1  | Particule de verre           | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | /                  | Critique         |
| 2  | Particule métallique         | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | /                  | Critique         |
| 3  | Particule endogène           | Non                   | Non      | Non              | Oui                       | Non              | Perfusion filtrée  | Majeure          |
| 4  | Particule intrinsèque        | Non                   | Non      | Non              | Oui                       | Oui              | Perfusion filtrée  | Majeure          |
| 5  | Particule extrinsèque        | Non                   | Non      | Non              | Oui                       | Oui              | Perfusion filtrée  | Majeure          |
| 7  | Absence bouchon              | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Perte stérilité    | Critique         |
| 9  | Volume haut                  | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Norme interne      | Mineure          |
| 10 | Volume bas                   | Non                   | Non      | Non              | Oui                       | Oui              | Facilement détecté | Majeure          |
| 13 | Flacon cassé                 | Oui                   | Non      | Non              | Oui                       | Oui              | Perte stérilité    | Critique         |
| 14 | Impact/choc                  | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Perte stérilité    | Critique         |
| 21 | Larme/œil                    | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |
| 22 | Verre martelé, peau d'orange | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |
| 23 | Griffure/rivière             | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |
| 25 | Inclusion                    | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |
| 26 | Flacon déformé               | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |
| 27 | Flacon sale                  | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique         | Mineure          |

L'évaluation pharmaco-toxico-clinique a pu mettre en évidence un groupe de défauts critiques autour des altérations susceptibles de compromettre l'intégrité physique des flacons (fissures, chocs, absence de bouchon, etc.) et par conséquent leur stérilité, un facteur déterminant pour la sécurité du patient. De plus, la présence de particules visibles, notamment de verre ou métallique, est également considérée comme hautement sensible lors du mirage car elles cumulent plusieurs critères définis comme critique. Tous les flacons présentant ces défauts critiques doivent absolument être identifiés avec fiabilité lors de l'inspection visuelle et retirés du lot.

À l'inverse, les défauts d'ordre esthétique (griffures, irrégularités de surface, déformations légères, etc.) ne présentent pas de risque pour le patient. Toutefois, leur récurrence pourrait à terme ternir l'image de l'entreprise auprès des professionnels de santé et des patients. Enfin, les écarts de volume, bien que techniquement maîtrisés lors de la répartition par des contrôles réguliers, sont tout de même surveillés en raison de leur impact potentiel sur l'usage du produit ou les réclamations des clients.

#### IV - 3.2.4. Association criticité / niveau de qualité acceptable

En cohérence avec les principes énoncés dans l'USP <1790>, nous avons défini un NQA pour chaque niveau de criticité des défauts, à savoir critique, majeur ou mineur (**Tableau X**) (8). Cette approche permet d'objectiver le lien entre le niveau de risque présenté par un défaut et son acceptabilité en production.

**Tableau X : Les différents niveaux de qualité acceptables en fonction de la criticité du défaut.** Ce tableau illustre les choix qualité des Laboratoires CDM Lavoisier concernant les différents NQA en fonction des niveaux de criticité. Cette concordance a été établie en tenant compte des intervalles présentés par l'USP <1790> (8). Ainsi, nous avons un NQA de 0,065 pour les défauts critiques, un NQA de 0,4 pour les défauts majeurs et un NQA de 2,5 pour les défauts mineurs. NQA, niveau de qualité acceptable.

| Criticité du défaut | NQA des flacons |
|---------------------|-----------------|
| Critique            | 0,065           |
| Majeur              | 0,4             |
| Mineur              | 2,5             |

Il est important de rappeler que le NQA n'est pas une valeur directement appliquée à la totalité du lot, mais une valeur statistique utilisée dans le cadre d'un plan d'échantillonnage normé, tel que celui défini par l'ISO 2859-1 (5). En fonction de la taille de l'échantillon représentant le lot de production et des différents NQA associés aux niveaux de criticité, un nombre maximal de défauts acceptables est fixé par la table de la norme ISO 2859-1.

Le NQA des défauts critiques était fixé à 0,25 avant l'inspection par l'ANSM. Concrètement, pour un lot de 35 000 unités (taille de lot en routine aux Laboratoires CDM Lavoisier), ce seuil de NQA tolérait deux défauts critiques dans un échantillon représentatif de 315 flacons. Afin de répondre aux exigences de l'ANSM, les défauts critiques sont désormais associés à un seuil plus strict de NQA fixé à 0,065. Ainsi, pour le même lot de 35 000 flacons, aucun défaut critique ne sera désormais accepté dans l'échantillon. Cela équivaut en pratique à exiger une élimination totale de tous les flacons présentant des défauts critiques dans le lot final, renforçant significativement le niveau de sécurité du patient et la maîtrise de la qualité du produit.

#### IV - 3.2.5. Habilitation pratique au mirage semi-automatique des flacons

Dans le cadre de la mise en œuvre de la nouvelle stratégie de mirage semi-automatique sur les flacons en verre destinés à la perfusion, une restructuration des habilitations pratiques a été réalisée. Cette démarche s'appuie sur la liste des défauts identifiés et leur niveau de criticité établi lors de l'évaluation pharmaco-toxico-clinique.

L'objectif était de constituer des kits d'habilitation pratique représentatifs de l'hétérogénéité des défauts rencontrés, en intégrant des flacons présentant des défauts de tous niveaux de criticité (critiques, majeurs, mineurs) parmi un lot de flacons conformes.

Ainsi, le dispositif d'habilitation pratique au mirage semi-automatique a été décliné en quatre kits spécifiques, permettant de simuler les différentes configurations rencontrées sur les lignes de production des Laboratoires CDM Lavoisier :

- **Un kit principal** (flacons de 1000 ml) : l'habilitation pratique inclut la détection de 1 défaut critique, 6 défauts majeurs et 4 mineurs.
- **Un kit complémentaire** (flacons de 250 ml) : l'habilitation inclut la détection de 1 défaut critique et 6 défauts majeurs.

- **Deux kits secondaires** (flacons de 500 ml et de 125 ml) : l'habilitation pour chaque kit secondaire inclut la détection de 1 défaut critique et 2 défauts majeurs.

Le kit d'habilitation principal, réalisé sur les flacons de 1000 ml, est effectué en début de session sur une durée de 40 minutes. Ce format correspond au cas le plus complexe, en raison du volume important des flacons et de la surface à inspecter. D'un point de vue technique, la mireuse ne pouvant être réglée que pour un seul volume à la fois, ce kit constitue la référence principale pour l'habilitation pratique du personnel sur le format le plus difficile à inspecter visuellement. Les opérateurs doivent être capables de détecter un défaut critique, six défauts majeurs et quatre défauts mineurs au sein d'un lot de flacons tests, incluant à la fois des unités conformes et non conformes. Afin de garantir l'objectivité de l'habilitation, l'ordre de passage ainsi que le nombre d'occurrence de chaque flacon leur sont inconnus.

Dans le but de reproduire des conditions proches de celles retrouvées en production, les kits complémentaires et secondaires ont été ajoutés à l'habilitation pratique. Ces kits sont à passer en fin de poste, de manière à évaluer les opérateurs dans un contexte de fatigue pouvant entraîner une baisse de la vigilance et influencer les performances en inspection visuelle. Dans les mêmes conditions que le kit principal, chaque opérateur doit identifier un défaut critique ainsi qu'un nombre variable de défauts majeurs selon la catégorie de volume des flacons analysés.

Les kits d'habilitation pratique ont donc pour vocation de challenger les opérateurs sur l'ensemble des types de défauts, tout en assurant une montée en compétence homogène au sein des équipes de mirage semi-automatique.

#### IV - 3.2.6. Comparaison des performances entre mirages manuel et semi-automatique

Afin de valider la performance du mirage semi-automatique, des tests supplémentaires ont été réalisés en comparaison avec la méthode de référence : le mirage manuel sur table Pharmacopée. Cette démarche vise à démontrer que la mireuse semi-automatique Perrier offre une performance au moins équivalente, voire supérieure, à celle de l'inspection visuelle manuelle.

### a) Méthodologie d'évaluation

Des opérateurs habilités ont inspecté un kit de flacons tests, pouvant contenir ou non des contaminations particulières. L'inspection visuelle a été réalisée en condition aveugle, c'est-à-dire que les opérateurs ne connaissaient ni l'ordre de passage des flacons, ni le nombre ou la nature des défauts présents. Chaque résultat a été rigoureusement documenté flacon par flacon.

La méthodologie repose sur le calcul de la PoD, soit la probabilité de détection (8). Pour chaque flacon, plusieurs inspections consécutives sont réalisées afin d'obtenir un score fiable :

**PoD = (nombre de fois où le défaut est détecté) / (nombre total d'inspections du flacon)**

La PoD permet de catégoriser les flacons en trois zones en fonction de la visibilité du défaut :

- **Zone d'acceptation (PoD < 30%)** : défaut faiblement détecté, peu visible.
- **Zone grise (30 % ≤ PoD < 70%)** : défaut détecté de manière variable.
- **Zone de rejet (PoD ≥ 70%)** : défaut clairement visible devant impérativement être détecté.

Seuls les flacons de la zone de rejet sont utilisés pour comparer objectivement les performances des deux méthodes de mirage.

La première démonstration d'efficacité de la mireuse Perrier n'avait pas pris en compte cette répartition par zone de PoD. Les résultats obtenus reposaient donc sur des données issues de toutes les zones (acceptation, grise et rejet confondues). Cette approche a été jugée insuffisante lors de l'inspection par l'ANSM, qui a relevé un écart. Pour remédier à cette non-conformité, une nouvelle étude comparative a été conduite selon une méthodologie rigoureuse, conforme aux attentes de l'ANSM et aux standards définis par les référentiels opposables.

### b) Déroulement de la nouvelle étude comparative

Pour obtenir des données exploitables et comparables entre les mirages manuel et semi-automatique, les flacons présélectionnés ont été inspectés selon deux modalités :

- **Inspection manuelle sur table Pharmacopée (référence)** : elle est réalisée par 3 opérateurs habilités, chacun effectuant 10 inspections visuelles du kit de flacons tests en conditions aveugles.

- **Inspection semi-automatique sur mireuse Perrier** : elle est réalisée par 15 binômes d'opérateurs habilités, chaque binôme inspectant 2 fois le kit de flacons tests.

Pour les deux types d'inspection visuelle, chaque flacon a été inspecté 30 fois au total, conformément aux exigences de la méthode Knapp (voir **Partie II 2.2.5**) garantissant des résultats statistiquement interprétables. Parmi chaque lot de flacons conformes (20 pour l'inspection manuelle et 27 pour l'inspection semi-automatique), 7 flacons présentaient des contaminations particulières.

### c) Calculs et résultats

Seuls les flacons classés en zone de rejet ( $PoD \geq 70\%$ ) ont été pris en compte dans l'analyse comparative entre les mirages manuel et semi-automatique. A partir de cette zone il faut calculer la valeur de mRZE (*manual Reject Zone Efficiency*), qui représente la performance du personnel habilité au mirage manuel. Cette valeur correspond à la moyenne des PoD obtenues pour les flacons classés en zone de rejet après inspection manuelle et se calcule comme suit :

**mRZE = (somme des PoD des flacons avec  $PoD \geq 70\%$ ) / (nombre total de flacons dans la zone de rejet) x 100**

Cela donne la performance de référence à atteindre pour valider le mirage semi-automatique.

Les opérateurs inspectent ensuite les mêmes flacons (ceux qui étaient en zone de rejet en mirage manuel) avec la mireuse semi-automatique Perrier. A partir de la zone de rejet il faut calculer la valeur de aRZE (*automatic Reject Zone Efficiency*), qui représente la performance du personnel habilité au mirage semi-automatique :

**aRZE = (somme des PoD automatiques des flacons avec  $PoD \text{ manuelle} \geq 70\%$ ) / (nombre total de flacons dans la zone de rejet) x 100**

La validation du mirage semi-automatique est basée uniquement sur les unités de la zone de rejet définie par l'analyse du mirage manuel. Le mirage semi-automatique est donc considéré performant si :

**aRZE  $\geq$  mRZE**

Autrement dit, il doit détecter les défauts au moins aussi bien que le mirage manuel.

L'inspection visuelle manuelle a permis de détecter les défauts particuliers avec une efficacité moyenne de 92% (**Tableau XI, Annexe 4**). La mireuse semi-automatique Perrier a quant à elle atteint 98% de probabilité de détection sur ces mêmes défauts (**Tableau XI, Annexe 5**). Nos données démontrent donc une efficacité supérieure du mirage semi-automatique par rapport au mirage manuel de référence.

**Tableau XI : Comparaison des performances du personnel habilité au mirage manuel ou semi-automatique.**

*Ce tableau indique les résultats obtenus sur les deux procédés d'inspection visuelle : manuel et semi-automatique. Les données de mRZE et aRZE sur les défauts en zone de rejet indiquent que les performances de la mireuse semi-automatique sont supérieures de 6% par rapport aux performances sur table Pharmacopée. À titre indicatif, les performances des deux procédés de mirage sur les défauts en zone grise ont été comparées. L'écart sur ces défauts confirme une meilleure détection de +43% avec la mireuse semi-automatique par rapport au procédé de mirage manuel. aRZE, automatic Reject Zone Efficiency ; mRZE, manuel Reject Zone Efficiency.*

|            | mRZE | aRZE | Bilan                                        |
|------------|------|------|----------------------------------------------|
| Zone rejet | 92%  | 98%  | aRZE>mRZE donc mirage sur Perrier performant |
| Zone grise | 50%  | 93%  | aRZE>mRZE donc mirage sur Perrier performant |

### IV - 3.3 Clôture du projet

La prise en charge collective de l'ensemble de ces thématiques a permis de redéfinir de manière structurée et cohérente notre stratégie de mirage appliquée aux flacons en verre pour perfusion. Un rapport de validation complet a été rédigé à l'issue de ce travail, afin de formaliser les choix réalisés et de disposer d'un support clair et argumenté en vue de la prochaine inspection prévue en septembre 2024.

## IV - 4 Réponses apportées par CDM Lavoisier aux écarts relevés par l'ANSM

Les actions engagées dans le cadre du projet de remédiation ont constitué la base des réponses formulées face aux écarts observés en 2022. L'analyse rigoureuse réalisée en amont a permis

de justifier les choix techniques et organisationnels, tout en renforçant la robustesse du processus d'inspection visuelle semi-automatique.

Les réponses détaillées à chaque écart identifié, concernant le mirage semi-automatique des flacons pour perfusion, sont regroupées ci-dessous (*Tableau XII*).

**Tableau XII : Détail des réponses de CDM Lavoisier aux écarts relevés par l'ANSM.**  
Ce tableau détaille les réponses apportées par les Laboratoires CDM Lavoisier à l'ANSM concernant les écarts E10, E37, E38 observés sur le mirage semi-automatique lors de l'inspection de septembre 2022. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

| Proposition aux écarts relevés par l'ANSM sur le mirage des flacons (2022) |           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Écart                                                                      | Partie    | Proposition                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>E10</b>                                                                 | <b>a)</b> | Des flacons présentant des défauts majeurs et mineurs ont été ajoutés aux kits d'habilitation pratique.                                                                                                                                                                |
|                                                                            | <b>b)</b> | La procédure concernée a été mise à jour : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100% des défauts critiques sont maintenant à identifier lors de l'habilitation au mirage semi-automatique.</li> <li>- 8/12 défauts majeurs doivent aussi être détectés.</li> </ul> |
|                                                                            | <b>c)</b> | Le défaut de coloration de la solution a été intégré dans la matrice pharmaco-toxico-clinique et est maintenant classifié en tant que défaut critique.                                                                                                                 |
|                                                                            | <b>d)</b> | La fatigue a été intégrée dans le processus d'habilitation du personnel en intégrant la nécessité de réaliser au moins une partie de l'habilitation pratique en fin d'équipe (kits d'habilitation complémentaires et secondaires).                                     |
| <b>E37</b>                                                                 | <b>a)</b> | Voir réponse à l'écart <b>E10 b)</b>                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                            | <b>b)</b> | Le contrôle statistique est effectué par deux personnes qui n'ont initialement inspecté que 1/3 des unités du lot (un lot est inspecté par 6 personnes différentes). Nous considérons que le mirage du contrôle                                                        |

|            |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |           | statistique peut être réalisé par des personnes ayant déjà occupé le poste de mirage dans des proportions raisonnables (< 50%), sans remettre en cause les performances et l'objectivité du résultat du contrôle statistique. Cette stratégie prend en compte les contraintes de l'entreprise telles que la disponibilité du personnel pour cette tâche et la longueur des formations sur ce type d'opération.                                                                                                                              |
|            | <b>c)</b> | De nouveaux tests ont été réalisés afin de prouver l'efficacité du mirage semi-automatique. Les résultats montrent que le mirage sur mireuse Perrier est au moins aussi efficace que la méthode de référence sur des unités présentant des PoD $\geq 70\%$ en mirage manuel.                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            | <b>d)</b> | Voir réponses aux écarts <b>E10</b> et <b>E37 c)</b> .<br><br>Les flacons du contrôle statistique sont inspectés sur une mireuse semi-automatique et non sur table Pharmacopée car : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nous avons démontré que le mirage semi-automatique est au moins aussi efficace que le mirage manuel.</li> <li>- La manipulation des flacons volumineux (1000 ml) est ergonomiquement contraignante sur table Pharmacopée et engendre un risque de troubles musculosquelettiques pour le personnel.</li> </ul> |
| <b>E38</b> |           | La criticité des défauts a été redéfinie selon les recommandations du GIC A3P « <i>Inspection visuelle</i> » et les NQA ont été revus au regard des référentiels actuels. En pratique, le NQA d'un défaut critique est abaissé à 0,065, ce qui revient à accepter 0 défaut lors du contrôle statistique pour nos tailles de lots en routine.                                                                                                                                                                                                |

Dans sa réponse aux écarts identifiés par l'ANSM en 2022, les Laboratoires CDM Lavoisier ont proposé une série de mesures correctives et d'améliorations visant à optimiser le processus de mirage semi-automatique des flacons en verre et à garantir une conformité stricte aux exigences réglementaires des référentiels actuels. En effet, l'une des principales causes racines de ces écarts était la difficulté des industriels à trouver des référentiels complets sur les activités d'inspection visuelle.

#### **IV - 4.1        Réponses à l'écart E10 : renforcement de la procédure d'habilitation et intégration du facteur fatigue**

Face aux constats soulevés par l'écart mineur E10, les Laboratoires CDM Lavoisier ont révisé la procédure d'habilitation pratique du personnel au mirage semi-automatique. L'objectif principal était de garantir que le personnel habilité dispose des compétences nécessaires pour détecter efficacement tous les défauts critiques et une majorité de défauts majeurs, conformément aux attentes de l'ANSM.

Auparavant, l'évaluation de la détection de défauts majeurs et mineurs par les opérateurs n'était pas intégrée dans les kits d'habilitation pratique. Désormais, l'identification de 8/12 défauts majeurs au minimum est exigée pour garantir une habilitation complète du personnel. La mise à jour de la procédure exige également que 100% des défauts critiques soient identifiés et éliminés. Les documents internes de l'entreprise mentionnaient une détection de 7/12 défauts critiques au minimum, mais cette valeur résultait en réalité d'une surqualification des défauts par l'entreprise. En effet, les cinq autres défauts particuliers décrits comme « critiques » par les Laboratoires CDM Lavoisier étaient en réalité classés comme « majeurs » dans les référentiels. En pratique, les opérateurs étaient donc bien formés à détecter l'ensemble des défauts critiques. Cette mise à jour documentaire a permis d'aligner la réalité opérationnelle avec la nomenclature réglementaire et de répondre aux exigences de l'ANSM qui recommande une évaluation sur différents niveaux de criticité des défauts.

Par ailleurs, un renforcement des exigences a également été appliqué à la classification des défauts. Le défaut de coloration de la solution (souvent en cas d'erreur de conditionnement) a été intégré à la matrice pharmaco-toxicologique-clinique et reclassé en tant que défaut critique, afin de refléter son impact potentiel sur la qualité du produit et la sécurité du patient.

Enfin, une attention particulière a été portée à la fatigue des opérateurs, identifiée comme un facteur de risque influençant les performances d'inspection visuelle. Des kits d'habilitation pratique complémentaires et secondaires sont désormais réalisés en fin de poste, période critique pour l'évaluation des capacités de concentration. Cette approche vise à s'assurer que les performances en inspection visuelle des opérateurs restent conformes, même dans des conditions réelles de fatigue.

#### **IV - 4.2 Réponses à l'écart E37 : contrôle statistique et validation du mirage semi-automatique**

L'écart mineur E37 portait sur la fiabilité du contrôle statistique post-mirage, en particulier sur l'éventuel conflit d'intérêt lié à l'implication d'opérateurs ayant déjà participé à l'inspection initiale du lot. Les Laboratoires CDM Lavoisier précisent que, dans la configuration opérationnelle en place, chaque opérateur n'inspecte qu'une fraction du lot (environ un tiers) puisque 6 autres opérateurs distincts inspectent le lot. L'entreprise considère que la participation de ces opérateurs, dans des proportions raisonnables (inférieures à 50%), ne remet pas en cause la fiabilité des résultats du contrôle statistique. Cette méthode permet de prendre en compte les contraintes organisationnelles, telles que la disponibilité et la durée de l'habilitation du personnel.

Par ailleurs, des essais complémentaires ont été menés pour valider la performance du mirage semi-automatique, en particulier sur la mireuse Perrier. Ces essais ont confirmé une probabilité de détection moyenne de 98% des défauts identifiés en zone de rejet ( $PoD \geq 70\%$  en mirage manuel) pour le mirage semi-automatique, contre 92% pour le mirage manuel. Ces résultats confirment que l'inspection visuelle semi-automatique atteint (et dépasse même) les performances de l'inspection visuelle manuelle, renforçant la confiance dans l'efficacité de ce système.

Concernant l'utilisation de la mireuse semi-automatique pour le contrôle statistique à la place de la table Pharmacopée, les Laboratoires CDM Lavoisier ont justifié ce choix par la performance équivalente démontrée ainsi que par les avantages ergonomiques associés. En effet, la manipulation répétée de flacons de grand volumes (jusqu'à 1000 ml) sur une table manuelle expose les opérateurs à des risques de troubles musculosquelettiques, que l'utilisation de la mireuse semi-automatique permet d'éviter. Ainsi, cette approche non seulement optimise la performance du contrôle statistique mais protège également la santé des opérateurs.

#### **IV - 4.3 Réponses à l'écart E38 : nouvelle classification de la criticité des défauts**

L'écart mineur E38 portait sur la gestion de la criticité des défauts détectés lors du mirage. En réponse, les Laboratoires CDM Lavoisier ont revu l'ensemble de la classification des défauts

selon une approche alignée sur les recommandations du GIC A3P « *Inspection visuelle* » et les référentiels en vigueur (12). Cette révision a permis d'abaisser le NQA à un seuil de 0,065 au lieu de 0,25 pour les défauts critiques, ce qui implique un seuil de tolérance nul pour ce type de non-conformité lors du contrôle statistique. Cette mesure renforce significativement le niveau d'exigence qualité en assurant un rejet systématique des flacons présentant des défauts critiques.

## **IV - 5 Conclusion**

L'ensemble des réponses apportées par les Laboratoires CDM Lavoisier aux écarts relevés par l'ANSM reflète une démarche proactive visant à améliorer la rigueur du mirage semi-automatique des flacons en verre. En révisant les critères d'habilitation du personnel, en intégrant les facteurs humains et ergonomiques et en ajustant les seuils de criticité des défauts, l'entreprise garantit la conformité réglementaire des produits injectables et la sécurité des patients. Le processus de mirage semi-automatique est désormais pleinement validé et intégré dans la stratégie qualité du site.

La deuxième inspection de l'ANSM, qui s'est tenue conformément au calendrier prévu en septembre 2024, a permis d'évaluer les actions correctives récemment mises en place par les Laboratoires CDM Lavoisier. L'entreprise a ainsi pu exposer son rapport de validation complet et justifier les choix réalisés, ce qui a permis de corriger l'ensemble des écarts mineurs identifiés lors de la première inspection en 2022.

# Conclusion générale

L'inspection visuelle des médicaments injectables est une étape cruciale dans le processus de fabrication des produits stériles, visant à garantir leur qualité et leur sécurité. Ce travail a exploré les différentes méthodes d'inspection visuelle (manuelle, semi-automatique et automatique), en analysant en profondeur les référentiels et les bonnes pratiques qui régissent ces opérations critiques.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication et la Pharmacopée Européenne définissent des exigences strictes concernant les conditions environnementales, la qualification des opérateurs ainsi que la traçabilité et la validation des équipements utilisés pour les inspections visuelles (2,3). Parallèlement, l'USP <1790> fournit des lignes directrices claires en matière de classification des défauts et de probabilité de détection, soulignant ainsi la complexité et la rigueur des activités d'inspection visuelle (8).

Le cas pratique étudié des Laboratoires CDM Lavoisier illustre la mise en place d'un projet de remédiation en réponse à une inspection de l'ANSM, soulignant à la fois la nécessité de se conformer aux référentiels actuels et l'importance de l'amélioration continue des processus de production. Les écarts mineurs relevés ont conduit à une série de mesures correctives, notamment la mise à jour des procédures d'habilitation pratique du personnel, la révision des seuils de qualité acceptable des défauts et la démonstration de l'efficacité du mirage semi-automatique par rapport à la méthode manuelle. Ces actions ont permis de renforcer la fiabilité des résultats d'inspection visuelle tout en garantissant la conformité aux exigences de l'ANSM.

En conclusion, l'inspection visuelle est un processus complexe et rigoureux, en particulier dans le cadre de la fabrication de médicaments injectables, qui nécessite une collaboration étroite entre les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique. La mise en place de stratégies robustes et conformes aux référentiels en vigueur permet de garantir la qualité des médicaments injectables, assurant ainsi la sécurité des patients. Les initiatives de standardisation et les bonnes pratiques proposées par des associations professionnelles telles que la PDA et l'A3P sont essentielles pour maintenir une amélioration continue de ces activités de production (10–12).

# Références bibliographiques

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
2. Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) Edition 11 - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
3. ANSM - Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
4. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/21/20230821-guide-bpf-2023.pdf>
5. ISO 2859-1:1999 Edition 2. Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs. [Internet]. 1999. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/1141.html>
6. PDA Survey: 2014 Visual Inspection [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/2894-2014-visual-inspection-survey>
7. United States Pharmacopeia <1> Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests (USP-NF) [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M98730\\_03\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M98730_03_01.html)
8. United States Pharmacopeia <1790> Visual Inspection of Injections (USP-NF) [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M7198\\_06\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M7198_06_01.html)
9. United States Pharmacopeia <790> Visible Particulates in Injections (USP-NF) [Internet]. 2024. Disponible sur: [https://doi.usp.org/USPNF/USPNF\\_M7197\\_01\\_01.html](https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M7197_01_01.html)
10. PDA Technical Report No. 79 (TR 79) Particulate Matter Control in Difficult to Inspect Parenterals [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/4246-tr-79-particulate-matter-inspect-parenterals>
11. PDA Technical Report No. 43 (TR 43) Identification and Classification of Nonconformities in Moulded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/7320-tr-43-molded-and-tubular-glass-containers>
12. Guide A3P Volume 12 - Inspection Visuelle - Analyse de criticité des défauts : analyse simplifiée. 2022.
13. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 - Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2022.
14. Knapp JZ, Kushner HK. Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures. J Parenter Drug Assoc. 1980;34(1):14-61.

15. Knapp JZ, Abramson LR. Automated particulate inspection systems: strategies and implications. J Parenter Sci Technol Publ Parenter Drug Assoc. 1990;44(2):74-107.
16. Melchore JA, Berdovich D. Considerations for design and use of container challenge sets for qualification and validation of visible particulate inspection. PDA J Pharm Sci Technol. 1 mai 2012;66(3):273-84.
17. Ayres JD. Conducting Clinical Risk Assessments for Visible Particulate Matter in Parenteral Preparations. PDA J Pharm Sci Technol. 1 janv 2018;72(6):626-39.
18. Johns J, Golfetto P, Bush T, Fantozzi G, Shabushnig J, Perry A, et al. Achieving « Zero » Defects for Visible Particles in Injectables. PDA J Pharm Sci Technol. 2018;72(6):640-50.
19. ECA - Visual inspection of medicinal products for parental use - Good Practice Guide. 2020.
20. IPA - Visual Inspection of Sterile Products. 2021.
21. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system [Internet]. 2007. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie\\_iii-ich\\_q10\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf)
22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
23. Bonnes pratiques de distribution en gros [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>

# Liste des annexes

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Annexe 1 : Le cycle de Formation/Habilitation d’après l’USP &lt;1790&gt;. ....</b>                                    | <b>85</b> |
| <b>Annexe 2 : Le cycle complet des activités d’inspection visuelle.....</b>                                              | <b>86</b> |
| <b>Annexe 3 : Analyse de risques des défauts d’inspection visuelle pour définir un niveau de criticité. ....</b>         | <b>87</b> |
| <b>Annexe 4 : Données brutes des performances de mirage du personnel habilité sur table<br/>Pharmacopée. ....</b>        | <b>89</b> |
| <b>Annexe 5 : Données brutes des performances de mirage du personnel habilité sur mireuse semi-<br/>automatique.....</b> | <b>90</b> |

### **Annexe 1 : Le cycle de Formation/Habilitation d'après l'USP <1790>.**

Cette figure illustre en 3 blocs le déroulement de la formation et qualification des équipements d'inspection visuelle et du personnel. Le premier bloc concerne la construction du kit test (sert aux 2 autres blocs), le deuxième bloc concerne le parcours de formation du personnel sur les activités d'inspection visuelle qui se termine par une évaluation s'appelant habilitation et le dernier bloc informe sur les différentes phases de la qualification de l'équipement.

**A**

#### **Construction du set**

Lister les défauts mirage

Catégoriser en fonction du niveau de criticité

Déterminer un niveau de Probabilité de détection selon la méthode Knapp

Construire le Set de défaut standard

Construire le Set de qualification

#### **Recommandations :**

- Les types de défauts devront être décrits précisément et accompagnés de photos.
- Une réserve peut être constituée en cas de casse des défauts standard.
- Les défauts artificiels peuvent être intégrés dans le kit.
- La prise en compte du conditionnement primaire est primordiale pour développer le set de défauts standard.
- La méthode de Knapp devra être utilisée pour la détermination des probabilités de détection des différents défauts.
- Dans le set des défauts standard, ne figureront que les défauts ayant une PoD > 70 % (zone de rejet)

**B**

#### **Qualification du personnel**

Test d'acuité visuelle et couleur

Formation théorique

Formation pratique

Passage du set de qualification

#### **Recommandations :**

- Le test d'acuité visuelle et de perception des couleurs doit être passé au moins une fois par an.
- Lors de la formation théorique, il est recommandé de présenter des défauts et des vidéothèques.
- Lors de la formation pratique, il est recommandé d'aborder les notions de fatigue, de concentration et les méthodes de mise en rotation de la solution.
- En cas d'échec, les conditions de repassage du set de qualification doivent être décrites.

**C**

#### **Qualification des équipements**

Phase de développement

Définir les meilleures conditions de mirage

Passage du set de qualification

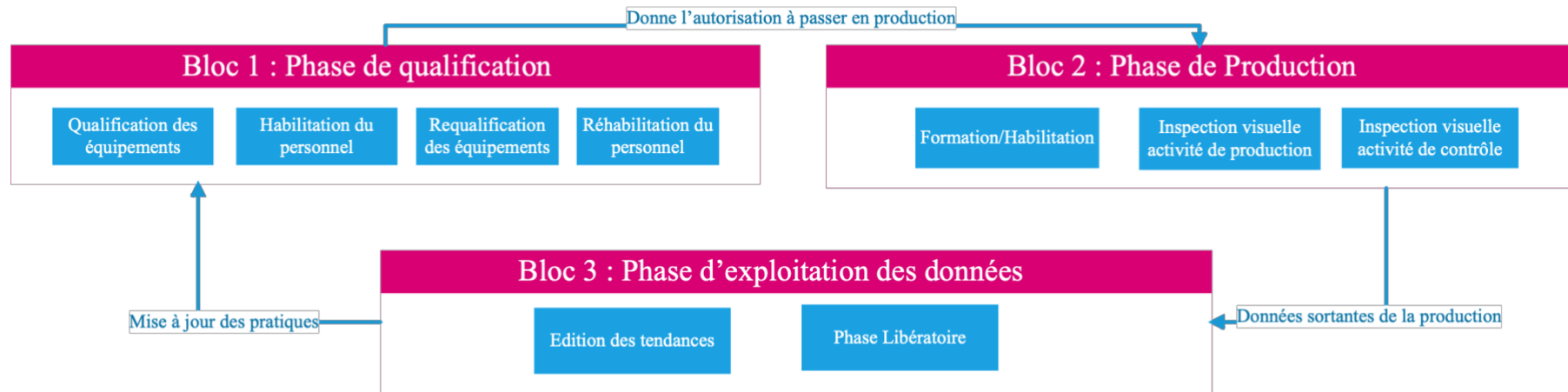
Analyse des données

#### **Recommandations :**

- La phase de développement est cruciale pour définir les conditions optimales de mirage permettant la détection des défauts.
- L'objectif de la qualification est de démontrer l'équivalence de la méthode de mirage à qualifier par rapport à la méthode de référence.
- Les données de détectabilité des défauts présents dans le kit de qualification doivent être comparées.

**Annexe 2 : Le cycle complet des activités d'inspection visuelle.**

*Cette figure illustre la stratégie globale des activités d'inspection visuelle que pourrait développer un industriel.*



**Annexe 3 : Analyse de risques des défauts d'inspection visuelle pour définir un niveau de criticité.**

*Ce tableau illustre l'analyse pharmaco-toxico-clinique réalisée par le groupe de travail des Laboratoires CDM Lavoisier pour les défauts qui n'ont jamais été rencontré en routine dans l'entreprise.*

| N° | Liste des Défauts                   | Critères d'évaluation |          |                  |                           |                  | Rationnel                                | Criticité finale |
|----|-------------------------------------|-----------------------|----------|------------------|---------------------------|------------------|------------------------------------------|------------------|
|    |                                     | Efficacité            | Identité | Sécurité patient | Utilisation / Réclamation | Image entreprise |                                          |                  |
| 6  | Défaut de coloration du verre       | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique                               | Mineure          |
| 8  | Flacon fissuré                      | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Perte de stérilité                       | Critique         |
| 11 | Flacon vide                         | Oui                   | Non      | Non              | Oui                       | Oui              | /                                        | Critique         |
| 12 | Défaut de coloration de la solution | Oui                   | Oui      | Oui              | Oui                       | Oui              | /                                        | Critique         |
| 15 | Fissure du col                      | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Perte de stérilité possible              | Critique         |
| 16 | Bouillon interne cassant            | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Perte de stérilité + particules de verre | Critique         |
| 17 | Perchoir                            | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Risque de particules de verre            | Critique         |

| N° | Liste des Défauts             | Critères d'évaluation |          |                  |                           |                  |                               | Criticité finale |
|----|-------------------------------|-----------------------|----------|------------------|---------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
|    |                               | Efficacité            | Identité | Sécurité patient | Utilisation / Réclamation | Image entreprise | Rationnel                     |                  |
| 18 | Pointe de verre               | Oui                   | Non      | Oui              | Oui                       | Oui              | Risque de particules de verre | Critique         |
| 19 | Mauvaise répartition du verre | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique                    | Mineure          |
| 20 | Bouillon externe              | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique                    | Mineure          |
| 24 | Corde de verre                | Non                   | Non      | Non              | Non                       | Oui              | Esthétique                    | Mineure          |

**Annexe 4 : Données brutes des performances de mirage du personnel habilité sur table Pharmacopée.**

*Ce tableau illustre les données brutes des activités d'inspection visuelle manuelles sur table Pharmacopée pour l'étude de comparaison des performances entre le mirage manuel et le mirage semi-automatique au sein des Laboratoires CDM Lavoisier.*

| Contrôle sur table Pharmacopée |                      |            |            |       |
|--------------------------------|----------------------|------------|------------|-------|
| N° flacon                      | Mirage réalisé par : |            |            | Total |
|                                | Individu 1           | Individu 2 | Individu 3 |       |
| 1                              | 0                    | 0          | 0          | 0%    |
| 2                              | 10                   | 0          | 4          | 47%   |
| 4                              | 0                    | 7          | 0          | 23%   |
| 7                              | 9                    | 7          | 10         | 87%   |
| 10                             | 9                    | 4          | 3          | 53%   |
| 15                             | 9                    | 10         | 10         | 97%   |
| 22                             | 10                   | 10         | 8          | 93%   |

**Annexe 5 : Données brutes des performances de mirage du personnel habilité sur mireuse semi-automatique.**

Le tableau illustre les données brutes des activités d'inspection visuelle sur la mireuse semi-automatique Perrier pour l'étude de comparaison des performances entre le mirage manuel et le mirage semi-automatique au sein des Laboratoires CDM Lavoisier.

| Contrôle sur la mireuse Perrier |                                       |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |              |              |              |              |       |
|---------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| N°<br>flacon                    | Mirage par groupe de deux individus : |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |              |              |              |              | Total |
|                                 | Groupe<br>1                           | Groupe<br>2 | Groupe<br>3 | Groupe<br>4 | Groupe<br>5 | Groupe<br>6 | Groupe<br>7 | Groupe<br>8 | Groupe<br>9 | Groupe<br>10 | Groupe<br>11 | Groupe<br>12 | Groupe<br>13 | Groupe<br>14 | Groupe<br>15 |       |
| 1                               | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 1           | 1            | 1            | 2            | 2            | 2            | 1            | 87%   |
| 2                               | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 1           | 2            | 1            | 1            | 1            | 2            | 2            | 87%   |
| 4                               | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2            | 1            | 1            | 2            | 2            | 1            | 90%   |
| 7                               | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 100%  |
| 10                              | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 100%  |
| 15                              | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2            | 2            | 2            | 2            | 1            | 2            | 97%   |
| 22                              | 2                                     | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 2           | 1           | 2           | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 2            | 97%   |

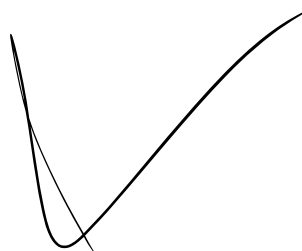
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) .....

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 : 20900575.....

N° Thèse : 56.....

Nom et Prénom : FOURNIER Damien.....

Sujet : Mise à jour de la stratégie de mirage semi-automatique sur des flacons en verre injectables pour perfusion dans le cadre d'un plan de remédiation : Etude de cas au sein des Laboratoires CDM Lavoisier

Tours, le : 27/08/2025.....

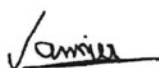
**Le(s) Directeur(s) de Thèse :**  
Nom(s) et signature(s)

Renaud Gardic

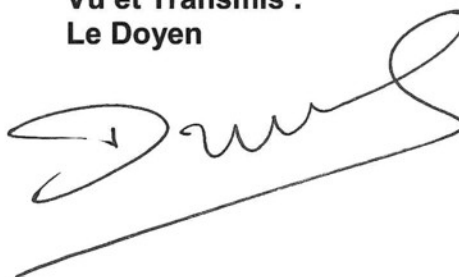
Emilie Allard-Vannier



R. Gardic



**Vu et Transmis :**  
**Le Doyen**



NOM, PRÉNOM de l'étudiant **FOURNIER Damien**

N° 56

#### TITRE DE LA THÈSE

**Mise à jour de la stratégie de mirage semi-automatique sur des flacons en verre injectables pour perfusion dans le cadre d'un plan de remédiation : Étude de cas au sein des Laboratoires CDM Lavoisier.**

#### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse est composée de quatre parties, centrées sur les activités d'inspection visuelle. L'objectif est de définir les médicaments injectables pour lesquels l'inspection visuelle est imposée par la réglementation, puis de détailler les activités d'inspection visuelle à travers les différents types de mirage et les référentiels disponibles. L'introduction de référentiels internationaux permet d'élargir nos connaissances et de proposer, dans la troisième partie, une stratégie globale pour les activités d'inspection visuelle. Cette stratégie, élaborée à partir de plusieurs sources de référence, offre une vue d'ensemble des règles applicables pour une gestion optimale de ces opérations. Enfin, un cas pratique est présenté, portant sur un plan de remédiation suite à une inspection sur le site de fabrication de médicaments injectables des laboratoires CDM Lavoisier à La Chaussée Saint Victor. Ce plan de remédiation, destiné aux autorités compétentes, fournit une perspective pratique sur les inspections visuelles et les exigences réglementaires.

Cette thèse permet de renforcer les connaissances sur les activités d'inspection visuelle et de mieux appréhender les différents référentiels disponibles afin de répondre aux exigences toujours plus élevée des autorités.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

*Médicaments injectables, Inspection visuelle, Mirage, USP 1790, Chapitre 2.9.20 de la Pharmacopée européenne*

#### JURY

PRÉSIDENT : Mme ALLARD-VANNIER Emilie - Pharmacienne, Professeure des Universités - Université de Tours  
MEMBRES :

Mr GARDIC Renaud - Pharmacien, Directeur de Production - Laboratoires CDM Lavoisier La Chaussée-Saint-Victor

Mr VERGER Alexie - Pharmacien, Maître de conférence - Université de Tours

Mme GUERIEL Sandrine - Ingénieure en Excellence Opérationnelle - Laboratoires CDM Lavoisier La Chaussée-Saint-Victor

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 27 août 2025 Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas, Université de Tours