

N° de thèse : 51

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le

par

MOUREAU Franck

Né le 29/06/1993  
A Mont-Saint-Aignan

VIDE DE LIGNE : ENJEUX ET PRATIQUES EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

<b>JURY :</b>	<b>Madame CHAMBIN Odile</b>	<b>(Président)</b>
	<b>Madame CACHIA Claire</b>	<b>(Directeur)</b>
	<b>Madame VILLEROT Carole</b>	<b>(Maître de stage)</b>
	<b>Madame VAIZANT Vanessa</b>	<b>(Membre invité)</b>



## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.



N° de thèse : 51

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le

par

MOUREAU Franck

Né le 29/06/1993  
A Mont-Saint-Aignan

VIDE DE LIGNE : ENJEUX ET PRATIQUES EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

<b>JURY :</b>	<b>Madame CHAMBIN Odile</b>	<b>(Président)</b>
	<b>Madame CACHIA Claire</b>	<b>(Directeur)</b>
	<b>Madame VILLEROT Carole</b>	<b>(Maître de stage)</b>
	<b>Madame VAIZANT Vanessa</b>	<b>(Membre invité)</b>

**Année 2018-2019**

**Professeurs**

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
CHAMPY-TIXIER Anne-Sophie	Pharmacognosie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc	Physiologie
BELON Jean-Paul	Pharmacologie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BETELLI Laetitia	Chimie analytique
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
GUERRIAUD Matthieu	Droit pharmaceutique
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
SEIGNEURIC Renaud	Biophysique
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

**PRCE**

ROUXEL Virginie	Anglais
-----------------	---------

**AHU**

CRANSAC Amélie	Pharmacie Clinique
----------------	--------------------

**PAST Officine**

N.....



## **NOTE**

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

# REMERCIEMENTS

A ma Présidente de thèse, Odile CHAMBIN, pour avoir immédiatement accepté de présider ma thèse. Merci pour l'honneur qu'elle me fait, ainsi que pour les enseignements qu'elle m'a apportés au cours des années de Pharmacie.

A ma directrice de thèse, Claire CACHIA, pour sa confiance, ses encouragements et son aide précieuse sur le développement de ma thèse et tout au long de mes études de Pharmacie. J'ai appris à la connaître davantage avec le master et je n'avais alors qu'un seul souhait lors du lancement de ma thèse, c'est qu'elle la dirige. Son dynamisme, sa pédagogie ainsi que son investissement pour les étudiants sont remarquables. Je suis fier et heureux de la compter dans mon jury pour ce jour unique.

A Vanessa VAIZANT, pour son sourire, son soutien et son dynamisme sans faille. Son humilité et son sens du travail font d'elle une enseignante exemplaire, je suis heureux de la savoir impliquée dans le master. Je regrette de ne pas l'avoir eue plus tôt comme enseignante. Merci aussi pour son amitié et sa générosité envers moi qui m'ont toujours touché.

A Carole VILLEROT pour sa disponibilité et son soutien depuis le début de mon expérience à DELPHARM. Son encadrement m'a permis d'améliorer mes compétences industrielles et pharmaceutiques, dans un milieu où je m'épanouis désormais pleinement. Je suis heureux de la compter dans mon jury de thèse et suis ravi de continuer notre collaboration.

A Véronique BERARD pour sa confiance, sa bienveillance et son investissement dans le master et durant toutes ces années à la faculté. Elle a toujours été à l'écoute de ses étudiants et de leurs besoins. Elle m'a permis d'acquérir de nombreuses compétences et ses conseils me permettent aujourd'hui de m'épanouir dans la vie active. Je lui suis très reconnaissant et espère un jour intervenir dans le master AQPS.

A Rachelle BORTOLOTTI, Alain GLANGETAS, Khadija ARIM, Eric LHUILLIER, Guillaume MAUDAMEY et Marine JACQUINOT pour leur accueil, leur générosité et leur bonne humeur durant ces 6 mois.

A l'équipe AQ qui dès mon arrivée et durant toute la durée de mon stage s'est montrée amicale, attentive et collaborative, en particulier Mathilde GIRARD, Séverine DURAND et Frédéric FEUGNET. Ils ont largement contribué à ma formation et mon évolution dans l'entreprise tout au long de mes différentes missions.

J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toutes les personnes que j'ai rencontrées et remercie particulièrement tous les stagiaires et alternants du bureau pour l'ambiance et ces bons moments. Je leur souhaite à tous bonne continuation.

A ma famille, qui m'a toujours soutenu dans mes études et m'a offert les moyens nécessaires afin de travailler dans les meilleures conditions possibles. Je suis pleinement conscient de ma chance et espère les rendre fiers. Je souhaite un jour pouvoir leur rendre la pareille qu'ils auront tant méritée.

A Manon, pour son soutien, sa patience et son amour. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. J'ai hâte de découvrir le monde avec toi. Ta famille s'est toujours montrée à l'écoute, accueillante et généreuse envers moi. J'ai beaucoup de chance et c'est avec une grande fierté que je les présenterai à mes proches.

A mes amis, pour toutes ces années passées ensemble. Il m'est impossible de tous vous citer et pourtant chacun de vous compte énormément pour moi. Vous avez contribué à ma réussite et mon épanouissement. Je ne garde de ces années que du positif et vous souhaite le meilleur.

A mon grand-père, qui n'aurait pas réussi à retenir ses larmes de joie. Tu as retrouvé ton fils François, notre bonne étoile. Je te dédie mon travail et mon diplôme.

# SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples, je jure :

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur  
témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*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 l'honneur,  
de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa  
dignité humaine.*

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

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

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	10
TABLE DES ABREVIATIONS .....	12
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	13
LISTE DES ANNEXES .....	14
INTRODUCTION .....	15
<b>I. VIDE DE LIGNE ET CONTAMINATIONS CROISEES, ENJEUX EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>16</b>
1. Vide de ligne et contamination croisée.....	16
1.1. Définition du vide de ligne et réglementation .....	16
1.2. Contamination croisée et impacts.....	17
1.2.1. Contamination croisée : définition.....	17
1.2.2. Sources de contamination.....	18
1.2.3. Conséquences d’une contamination croisée .....	19
1.3. Exemples de rappel de lots.....	21
2. Pratiques en industrie pharmaceutique : médicaments injectables .....	22
2.1. Équipements industriels des lignes de production .....	22
2.1.1. Lavage et remplissage des ampoules .....	23
2.1.2. Stérilisation finale des ampoules.....	25
2.1.3. Mirage et conditionnement du produit .....	26
2.2. Documentation Qualité .....	27
2.2.1. Instructions.....	27
2.2.2. Enregistrement/rapport.....	28
2.3. Gestion du personnel .....	29
2.3.1. Formation .....	29
2.3.2. Habilitation au poste .....	30
<b>II. MAITRISE DU RISQUE DE CONTAMINATIONS CROISEES .....</b>	<b>31</b>
1. Risques du vide de ligne .....	31
1.1. Risques liés aux équipements .....	31
1.2. Risque lié à l’humain.....	32
2. Méthodologie adoptée pour le vide de ligne.....	32
2.1. Choix du vide de ligne.....	32
2.2. Mode opératoire du vide de ligne.....	33

2.2.1.	Matériel et équipements.....	33
2.2.2.	Étapes et réalisation .....	34
2.3.	Zones de rétention d’ampoules .....	39
2.4.	Vérifications du vide de ligne .....	40
2.4.1.	1 <sup>ère</sup> vérification .....	40
2.4.2.	Seconde vérification .....	42
2.4.3.	Vérification supplémentaire.....	42
2.4.4.	Vérification non-conforme .....	42
3.	Encadrement du personnel.....	43
3.1.	Mise en œuvre des formations .....	43
3.2.	Mise en place des habilitations .....	44
3.2.1.	Critères d’évaluations.....	45
3.2.2.	Évaluation et outils utilisés.....	46
3.2.3.	Décision d’habilitation.....	46
3.2.4.	Refus d’habilitation .....	47
3.2.5.	Réhabilitation .....	48
3.3.	Habilitation au vide de ligne.....	48
III.	SUIVI ET GESTION D’UNE CONTAMINATION CROISEE.....	50
1.	Anomalie détectée : mise en place d’une déviation .....	50
1.1.	Déclaration et description d’une non-conformité .....	50
1.2.	Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant.....	51
2.	Investigations .....	53
2.1.	Lancement et gestion d’une investigation .....	53
2.2.	Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant.....	55
3.	CAPA .....	58
3.1.	Mise en place d’actions d’amélioration continue .....	58
3.2.	Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant.....	58
	CONCLUSION.....	60
	ANNEXES .....	61
	BIBLIOGRAPHIE .....	68

## TABLE DES ABREVIATIONS

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
OF	Ordre de Fabrication
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CAPA	Actions Correctives et Actions Préventives
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
EPPI	Eau Pour Préparations Injectables
MMR	Manufacturing Master Records
ICH	Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme
HSE	Hygiène Sécurité Environnement
QCM	Questionnaire à choix multiples
QROC	Questions à Réponse Ouverte mais Courte
AQ	Assurance Qualité
EPI	Equipement de Protection Individuelle

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Équipement de l'atelier Laveuse/Tunnel.....	23
Figure 2 : Equipement de l'atelier Remplisseuse.....	25
Figure 3 : Equipement de l'atelier Mirage .....	26
Figure 4 : Rangement de l'équipement.....	33
Figure 5 : Identification de l'état du box laveuse .....	34
Figure 6 : Passage des dernières ampoules dans la laveuse avec le chargeur .....	35
Figure 7 : Elimination manuelle des ampoules à l'entrée de la laveuse.....	35
Figure 8 : Arrêt du râteau de dépose des ampoules en position haute .....	36
Figure 9 : Accompagnement manuel des ampoules jusqu'à l'entrée du tunnel .....	36
Figure 10 : Dépose de la plaque poussoir .....	37
Figure 11 : Carters de protection de la laveuse .....	37
Figure 12 : Nettoyage de la trappe située sous la laveuse .....	38
Figure 13 : Démontage de la crépine .....	38
Figure 14 : Pose d'une chaîne à la sortie laveuse .....	39
Figure 15 : Exemples de zone de rétention : râteau de dépose de la laveuse, magasin et sous le tapis de chargement (respectivement de gauche à droite) .....	40
Figure 16 : Fiche de non-conformité.....	51
Figure 17 : Fiche de non-conformité (suite).....	55
Figure 18 : Diagramme d'Ishikawa pour ce cas.....	56

## LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Rappel de lot Isoptine 5mg/2ml .....	61
Annexe 2 : Rappel de lot Ceftazidime Mylan 2g .....	62
Annexe 3 : Rappel de lot Zolmitriptan Zydus France 2,5mg .....	62
Annexe 4 : Schéma simplifié de la ligne de production .....	63
Annexe 5 : Tableaux de classification des zones contrôlées.....	64
Annexe 6 : Schéma résumant le principe d'un couple laveuse/tunnel.....	65
Annexe 7 : Grille d'évaluation pour l'habilitation au vide de ligne .....	66
Annexe 8 : Représentation du diagramme d'Ishikawa.....	67

## INTRODUCTION

DELPHARM est une entreprise française de sous-traitance, c'est-à-dire qu'elle produit et développe des médicaments pour ses clients. Dans le domaine pharmaceutique, il est primordial de tenir des engagements concernant la qualité. Il en va de la santé des patients, ainsi que du bon fonctionnement de l'entreprise. C'est là que le management de la qualité intervient et nécessite l'application d'un référentiel commun : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Toutes les étapes de production sont concernées et il est essentiel de suivre différents processus, clairement définis et détaillés, afin de produire des médicaments conformes aux réglementations. Parmi eux, le vide de ligne représente probablement l'étape la plus critique à contrôler.

Cette opération consiste à éliminer des zones de production, tout produit ou élément (matières, composants, documents, etc.) d'un lot achevé se trouvant sur la ligne et aux abords. Le vide de ligne concerne toutes les phases de fabrication d'un médicament et les sources d'erreurs sont nombreuses.

L'apparition d'une défaillance à ce niveau peut engendrer des conséquences graves, que ce soit pour les patients ou pour l'entreprise. C'est la raison pour laquelle ce contrôle représente un enjeu majeur dans la maîtrise de l'apparition des risques au sein des laboratoires pharmaceutiques.

Au travers de ma thèse, nous définirons d'abord ce qu'est le vide de ligne et les contaminations croisées, ses enjeux ainsi que les différents éléments qui encadrent les pratiques dans une industrie pharmaceutique (machines, documentation et personnel).

Nous aborderons ensuite les difficultés liées au vide de ligne et ce qui est mis en place afin de maîtriser l'apparition d'erreurs.

Enfin, nous traiterons l'apparition d'une contamination croisée liée à une défaillance du vide de ligne, de la déclaration du cas à la mise en place d'actions correctives.

# I. VIDE DE LIGNE ET CONTAMINATIONS CROISEES, ENJEUX EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

## 1. Vide de ligne et contamination croisée

### 1.1. Définition du vide de ligne et réglementation

Selon les BPF, il est demandé avant de commencer toute opération de fabrication de « s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieur ou document devenu inutile doivent être éliminés. [...] Cette vérification de vide de ligne doit être effectuée suivant une procédure appropriée »<sup>(1)</sup>.

Autrement dit, le vide de ligne permet de supprimer toutes traces d'un lot de médicament précédent qui se trouveraient sur la ligne de production et aux abords.

Il est réalisé à chaque changement d'Ordre de Fabrication (OF), de lot pour un même produit, de lot pour un produit différent ou après une maintenance sur une machine. Cette opération doit être effectuée par un opérateur formé et habilité avant qu'une seconde personne, elle aussi habilitée, effectue une vérification. Ces étapes doivent être renseignées dans le dossier de lot du médicament, document qui regroupe toutes les informations sur les étapes de fabrication et de contrôle effectuées sur un lot de produit.

S'ajoutent aux BPF les principes de différents guides et référentiels. C'est notamment le cas du guide ICH Q9 : *Quality Risk Management* (management ou gestion du risque qualité) qui « propose une approche systématique de la gestion du risque qualité. Il sert de base ou de document ressource [...] et complète les pratiques, exigences, normes et lignes directrices qualité en vigueur dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine réglementaire »<sup>(2)</sup>.

Appliqué au vide de ligne, l'ICH Q9 nous permet d'utiliser différents outils pour évaluer le risque qualité lié à une étape. Cela nous permet de mettre en œuvre des efforts « de formalisation et de documentation du processus » proportionnels au niveau de risque défini<sup>(3)</sup>.

Une erreur entraînera un défaut dans la qualité du produit fini qui ne répondra plus aux exigences essentielles du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à savoir : qualité, sécurité et efficacité. C'est la raison pour laquelle le vide de ligne représente un enjeu essentiel à maîtriser par les industries pharmaceutiques.

## 1.2. Contamination croisée et impacts

### 1.2.1. Contamination croisée : définition

On peut simplement définir une contamination croisée comme étant la contamination d'une matière ou d'un produit par un(e) autre. Elle peut survenir à chaque étape de production en prenant différentes formes, avec des impacts en termes de qualité plus ou moins importants. On peut alors distinguer deux types de cas :

- Les contaminations croisées qui peuvent avoir un impact direct sur la qualité du produit. Cela se produit lors de « l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport »<sup>(4)</sup>.  
On parlera plus spécifiquement de contamination chimique, particulaire ou microbiologique.
- Les contaminations croisées qui n'ont pas d'impact direct sur la qualité du produit et qui sont associées aux matériels utilisés lors des différentes étapes de fabrication (documentation, ampoule, pièce de machines, etc.).

Dans les deux cas, une défaillance dans le vide de ligne entraîne une contamination croisée. Il apparaît alors un mélange d'éléments de lots différents qui met en défaut le médicament fabriqué. Dans le cadre de mes missions, j'ai travaillé sur le second cas, en particulier le vide de ligne associé au matériel dans le secteur de la production injectable avec stérilisation finale.

### 1.2.2. Sources de contamination

Tous les constituants qui composent un médicament sont des sources potentielles de contamination et peuvent provenir d'une autre production sur le site. Ils prennent plusieurs formes, ce qui explique la complexité de mettre en place un vide de ligne efficace et complet.

Parmi les sources de contaminations courantes, on peut retrouver par exemple :

- Les matières premières
- Les produits intermédiaires (solution ou mélange)
- Les articles de conditionnement primaires (ampoule, blister) ou secondaires (boîte, notice)
- La documentation (élément du dossier de lot)

Concernant les sources plus spécifiques de contaminations chimique, particulière ou microbiologique, on retrouve souvent :

- L'environnement extérieur, notamment l'air (contamination particulière et microbiologique)
- Le personnel (contamination microbiologique : microorganismes et bactéries ou contamination particulière : transpiration, cheveux, fibres de vêtements)
- Les matières premières et produits de nettoyage (contamination chimique)

Toutes ces sources de contamination sont transportées par ce que l'on appelle des « vecteurs » qui se définissent comme étant des moyens de faire circuler les

contaminations d'une zone à une autre en affectant, ou non, le produit. Parmi eux, les plus courants sont :

- Le personnel
- L'air
- Le gaz
- L'eau
- Le matériel

Afin d'éviter l'apparition de problème, de gros efforts sont déployés au sein des industries pharmaceutiques afin de maîtriser l'apparition des risques. Ces moyens sont fonction du niveau de qualité recherché et nécessitent d'analyser et connaître les exigences nécessaires à l'élaboration des produits concernés.

### 1.2.3. Conséquences d'une contamination croisée

Un médicament doit être de qualité, sûr et efficace et il est primordial de tenir des engagements concernant ces exigences. Il en va de la santé des patients comme de celle de l'entreprise. Les conséquences sanitaires d'une contamination croisée peuvent être dramatiques si un médicament non conforme est libéré.

La gravité d'une contamination dépendra de plusieurs facteurs. Parmi eux, l'étape de production à laquelle elle intervient reste un élément essentiel.

De plus, les caractéristiques propres au produit sont à prendre en compte. En effet, par sa nature, sa forme galénique, sa classe thérapeutique ou encore sa voie d'administration, la gravité ne sera pas la même. Elle sera plus importante pour des médicaments injectables, et/ou administrés à fortes doses et/ou sur une longue période.

Pour le patient, un produit contaminé pourrait engendrer des effets thérapeutiques lourds de conséquences : altération de l'effet thérapeutique, apparition d'un effet toxique ou indésirable, apparition d'une allergie, modification de la stabilité.

Pour l'entreprise, les conséquences d'une contamination croisée non détectée avant la sortie du laboratoire, sont également catastrophiques. En effet, le laboratoire est non seulement touché par l'impact sanitaire de son erreur, mais également par l'aspect économique que celle-ci peut engendrer.

Si la contamination croisée est détectée avant que le produit soit libéré, c'est-à-dire avant qu'il soit distribué aux répartiteurs ou aux clients, l'entreprise va lancer différentes investigations afin de déterminer la cause racine du problème, le but étant par la suite de mettre en place des actions visant à corriger le défaut et à éviter que celui-ci se reproduise. C'est ce que nous appelons des Actions Correctives et Actions Préventives (CAPA). Malgré ce qui est mis en place, l'enjeu économique est important car le lot de médicament peut très bien être retraité voire détruit. Cela dépend du moment de l'apparition de la contamination croisée, de son étendue ou de sa gravité.

Si la contamination croisée est détectée après la libération du produit sur le marché, un rappel de lot est organisé entre le laboratoire pharmaceutique responsable et les autorités de santé concernées. En France, il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Suite à la détection du défaut qualité, l'industriel doit remplir une fiche « enquête signalement défaut qualité » à transmettre à l'ANSM dans les plus brefs délais (fiche disponible sur le site internet de l'ANSM). Il est essentiel pour l'agence d'avoir la description précise du défaut, son étendue (zone de distribution du médicament), les résultats des premières investigations menées en interne ainsi que les CAPA mises en place dans l'entreprise. Le niveau de rappel va dépendre de l'avancée et de l'étendue de la distribution des lots ainsi que de la gravité de la contamination croisée. C'est le cas le plus critique que puissent connaître les industriels.

L'agence va alors émettre des alertes aux différents professionnels de santé concernés, notamment les grossistes-répartiteurs (circuit de distribution pharmaceutique), les établissements de santé et les officines. Les alertes sont également consultables par le public sur le site internet de l'ANSM<sup>(5)</sup>.

### 1.3. Exemples de rappel de lots

Un premier exemple (cf. annexe 1) concerne une contamination croisée d'ampoule : une ampoule de Cidomycin 80 mg/2 ml (non commercialisée en France) a été retrouvée dans une boîte d'ampoules d'Isoptine 5 mg/2 ml. Cette contamination croisée est probablement due à un mauvais vide de ligne (une zone de rétention d'ampoules non détectée sur les machines de production ?). Compte tenu du caractère indispensable du médicament, une mesure exceptionnelle a été indiquée par l'ANSM :

- pas de rappel des ampoules du lot concerné si aucun autre lot n'est disponible dans l'établissement de santé
- possibilité d'utiliser des ampoules du lot concerné après vérification de l'étiquetage de chaque ampoule par le professionnel de santé.

Un second exemple (cf. annexe 2) concerne la présence d'un fragment de verre dans un flacon de Ceftriaxone 2 g (poudre pour solution injectable). Une attention particulière est portée à ce genre de cas car un débris de ce type peut créer de graves complications lors de l'administration du médicament. Le rappel de lot est effectué directement auprès des établissements de santé concernés.

Un dernier exemple (cf. annexe 3) concerne l'étape de conditionnement secondaire. C'est aujourd'hui la cause majeure des cas de rappels de lots dus à des contaminations croisées (erreur sur l'une des étiquettes de lot, mauvais numéro de lot, mauvaise notice, etc.). Ici, le rappel de lot fait suite à la présence d'une mauvaise notice d'utilisation dans une boîte de Zolmitriptan Zydus France 2,5 mg comprimé pelliculé. Même si aucune réclamation n'a été faite jusqu'alors, le rappel de lot reste effectif pour ce genre de contamination. Le niveau de rappel concerne les officines et le circuit de distribution pharmaceutique.

## **2. Pratiques en industrie pharmaceutique : médicaments injectables**

Pour mieux comprendre le vide de ligne, il est également important de connaître l'environnement et les pratiques industrielles qui l'entourent : les équipements industriels des lignes de production avec stérilisation finale, la documentation et les ressources humaines associées.

Nous introduirons ces sujets afin d'avoir une première vue globale de ce qui touche, de près ou de loin, au vide de ligne dans le cas d'une production de médicaments injectables. Dans notre cas, ces produits se retrouvent principalement sous la forme d'ampoules.

### **2.1. Équipements industriels des lignes de production**

Dans une entreprise, un secteur injectable se compose souvent de plusieurs lignes de production dédiées à la fabrication et au conditionnement de médicaments stériles (production aseptique ou avec stérilisation finale). Nous entendons par « ligne de production », l'assemblage et l'aménagement logique et continu de différents équipements afin d'obtenir une organisation optimale des locaux, le but étant de limiter les interventions humaines (déplacement de matières, de produits ou de personnel).

La plupart du temps, les lignes de production sont aménagées en ligne droite et se distribuent, selon les secteurs, sur plusieurs salles destinées à des opérations différentes, les différentes machines communiquant entre elles (cf. annexe 4). Les salles appartiennent à différentes « classes » de biocontamination (A, B, C ou D) selon la criticité de la production, nécessitant des environnements et des conditions qui leur sont propres en termes de température, pression, humidité, flux d'air, nombre de particules présentes, etc. La classe A est la plus exigeante et réservée aux activités à haut risque (point de remplissage aseptique par exemple) alors que les classes C et D moins exigeantes sont destinées aux étapes moins critiques. Un tableau des classes de biocontamination se trouve en annexe 5.

Les BPF regroupent toutes les informations relatives à ces conditions, le but étant de limiter l'apparition de contaminations qui rendraient le médicament non conforme aux réglementations.

### 2.1.1. Lavage et remplissage des ampoules

Les ampoules représentent le conditionnement primaire du médicament, c'est-à-dire l'élément en contact direct avec la forme pharmaceutique. La réussite de l'opération de lavage et remplissage des ampoules est donc essentielle car elle constitue un réel enjeu pour la santé du patient.

**La laveuse** (cf. figure 1) permet d'assurer le lavage et le séchage intérieur et extérieur des ampoules pour préparations injectables, dans des conditions qui garantissent la qualité des produits destinés à la voie injectable.

Cette opération se compose de plusieurs étapes avec successivement injection d'eau pour préparations injectables (EPI) chaude dans les ampoules vides (lavage) puis soufflage avec de l'air comprimé filtré (séchage). Une fois lavées et séchées, les ampoules vides sont transférées dans le tunnel de stérilisation par l'intermédiaire d'un râteau de dépose (cf. annexe 6).



Figure 1 : Équipement de l'atelier Laveuse/Tunnel

**Le tunnel de stérilisation** (cf. figure 1) sert à la stérilisation sèche (ou dépyrogénéisation)<sup>1</sup> des ampoules précédemment lavées à l'EPPI. Il s'agit d'une technique visant à réduire le niveau d'endotoxines pyrogènes produites par la lyse de certaines bactéries et responsables de fièvre ou de réaction inflammatoire démesurée.

En effet, toute surface qui a été en contact avec des bactéries a un potentiel de contamination par des endotoxines pyrogènes qui ont tendance à s'accrocher à la verrerie et sont difficiles à éliminer à l'autoclave. Les endotoxines ont besoin d'être exposées à des températures élevées de chaleur sèche. Dans notre cas, l'air chaud filtré est envoyé sur les articles à stériliser à une température comprise entre 160 °C et 400 °C pendant une période dépendant de la température utilisée (par exemple, 250 °C pendant 30 minutes).

**La remplisseuse** (cf. figure 2) fonctionne dans une zone de classe C où l'environnement est contrôlé. Elle est mise en ligne à la suite du tunnel de stérilisation des ampoules vides. Les ampoules en position verticale alimentent la remplisseuse et sont prises en charge sur un carrousel qui les conduit devant différents postes :

- un poste d'azotage avant remplissage ou pré-azotage
- un poste de remplissage
- un poste d'azotage après remplissage ou post-azotage
- un poste de préchauffage
- un poste de scellage

---

<sup>1</sup> Stérilité et apyrogénicité sont deux propriétés indispensables des médicaments injectables : « la stérilité désigne l'absence de micro-organismes vivants (bactéries, champignons, virus, prions), l'apyrogénicité l'absence d'endotoxines dans le produit »<sup>(6)</sup>.

Les opérations d'azotage permettent d'éliminer l'air présent dans les ampoules, notamment l'oxygène, car celui-ci peut dégrader le produit. Des chalumeaux de préchauffe et de chauffe fusionnent le verre pour le scellage, tandis que des pinces d'étirement se saisissent de l'extrémité du col désolidarisé de l'ampoule afin de la refermer. Il s'agit du conditionnement primaire du produit (contact direct du médicament avec son contenant). Les ampoules scellées sont dirigées sur un magasin de déchargement où elles sont mises en cristallisoirs.



Figure 2 : Equipement de l'atelier Remplisseuse

### 2.1.2. Stérilisation finale des ampoules

**Les autoclaves** sont des enceintes qui utilisent de la vapeur d'eau saturée à haute pression et à haute température pour tuer les micro-organismes (sans dénaturer le médicament). L'eau est chauffée à une température pouvant être supérieure à 100 °C.

Dans notre cas, nous l'utilisons après l'étape de remplissage afin de faire une stérilisation finale de nos ampoules qui contiennent le médicament (15 minutes à 121 °C). Cette opération nous permet d'assurer la stérilité et l'apyrogénicité de nos produits, deux propriétés indispensables des médicaments injectables pour être conforme aux réglementations.

### 2.1.3. Mirage et conditionnement du produit

D'après les BPF, « les récipients fermés par fusion, par exemple les ampoules de verre et de plastique, doivent être soumis à 100 % à des essais démontrant leur intégrité »<sup>(7)</sup>. C'est là qu'intervient la mireuse.

**La mireuse** (cf. figure 3) réalise le contrôle optique de toutes les ampoules (mirage), ce qui permet de vérifier, au niveau macroscopique, que le contenu des ampoules est conforme aux attentes de production (absence de particules de verre, niveau de remplissage, etc.). On utilise différentes caméras capables de repérer ces non-conformités. Selon les paramètres définis, les ampoules sont acceptées ou refusées.



Figure 3 : Equipement de l'atelier Mirage

**La conditionneuse** permet le conditionnement des médicaments. Elle réalise les opérations menant à l'assemblage des articles de conditionnement entourant la forme pharmaceutique jusqu'à l'emballage proprement dit (conditionnement secondaire) qui n'est pas en contact direct avec le médicament.

Le conditionnement secondaire peut être constitué de barquettes plastiques, de boîtes en carton mais également de notices d'utilisation par exemple.

## 2.2. Documentation Qualité

D'après les BPF, « une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF. La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques. L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments »<sup>(8)</sup>.

En d'autres termes, on considère comme document Qualité tout écrit répondant à un format défini servant de preuve, de renseignement, de témoignage ou d'instruction à propos d'une activité.

Il existe deux principaux types de documents Qualité qui sont utilisés au sein des établissements pharmaceutiques pour gérer et enregistrer la conformité aux BPF : les instructions et les enregistrements/rapports :

### 2.2.1. Instructions

Les différents documents d'instructions, avec leurs consignes et leurs exigences, sont les suivants (dans l'ordre du guide des BPF) :

**Spécifications** : elles « décrivent en détail les exigences auxquelles doivent se conformer les produits et composants utilisés ou obtenus au cours de la fabrication. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité »<sup>(9)</sup>.

**Formules de fabrication, instructions de fabrication, de conditionnement et de Contrôle** : elles « détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation »<sup>(9)</sup>.

**Procédures** (ou procédures opératoires standardisées = POS) : il s'agit de la « description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments »<sup>(9)</sup>.

**Protocoles** (ou mode opératoire) : ils « donnent des instructions pour exécuter et enregistrer certaines opérations particulières »<sup>(9)</sup>.

**Cahier des charges** : il s'agit de documents contractuels qui formalisent et cadrent les besoins, les exigences et les actions des différents acteurs impliqués dans un projet. Ils « sont convenus entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour les activités externalisées »<sup>(9)</sup>.

#### 2.2.2. Enregistrement/rapport

**Enregistrements** ou formulaires : ils « apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions (...) Ces documents incluent l'ensemble des données brutes qui sont utilisées pour créer d'autres enregistrements »<sup>(9)</sup>.

**Certificats d'analyse** : ils « fournissent un résumé de l'ensemble des résultats des contrôles réalisés sur les échantillons de produits ou de composants ainsi qu'une évaluation de leur conformité aux spécifications établies »<sup>(9)</sup>.

**Dossier de lot** : il regroupe un ensemble de documents et de *check-lists* complétés durant la production d'un lot. Il est notamment constitué de plusieurs *Manufacturing Master Records* (MMR) dont le but est de tracer et de regrouper toutes les données de la fabrication d'un médicament durant une étape spécifique. Il en existe donc différents types : MMR fabrication, MMR remplissage, MMR Mirage, etc. Cela nous permet d'établir un historique complet de la fabrication, du conditionnement et des contrôles.

**Rapports** : ils « documentent la réalisation de projets, d'exercices particuliers, ou d'investigations, ainsi que leurs résultats, conclusions et recommandations »<sup>(9)</sup>.

L'harmonisation de la documentation et des pratiques est essentielle. Une architecture générale doit être définie et décrite de façon à éviter une multiplication des versions difficile à gérer, autant que d'éventuelles lacunes. Cela représente énormément de travail et un suivi constant.

### 2.3. Gestion du personnel

Le personnel représente plus que jamais l'acteur principal de la qualité lors de la production d'un médicament. L'implication de la direction et des responsables, tout autant que celle des opérateurs, doit être totale afin de tenir les engagements Qualité. D'après les BPF, le fabricant se doit d'avoir des opérateurs formés et qualifiés.

Comme nous l'avons vu, le vide de ligne est une opération manuelle critique qui permet d'éviter les contaminations croisées. Il doit donc être réalisé de façon minutieuse et attentive. Le risque d'erreur est important et la connaissance des équipements ainsi que de la documentation interne associée est essentielle. L'acquisition de ces compétences est encadrée par des formations qui préparent les opérateurs à leurs différentes fonctions. Une attention particulière est apportée aux nouveaux arrivants qui n'ont pas toujours d'expériences dans l'industrie pharmaceutique.

#### 2.3.1. Formation

Les opérateurs travaillant en contact avec le produit doivent connaître et comprendre les différents mécanismes qui amènent à une contamination afin d'adopter un comportement approprié. Il est essentiel qu'ils prennent connaissance de la réglementation ainsi que de l'enjeu entourant cette étape clé. L'assimilation de ces informations se fait notamment lors de formations.

Des formations de base existent et abordent dans un premier temps la théorie et la pratique du système de gestion de la qualité et des BPF. Elles concernent le plus souvent le nouveau personnel qui est amené à pénétrer dans différentes zones de

production ou de stockage par exemple, ainsi que le personnel qui aurait des activités présentant une influence sur la qualité du produit. Des formations plus spécifiques sont mises en place pour préparer au mieux les membres du personnel à certaines tâches qui leurs sont attribuées.

### 2.3.2. Habilitation au poste

Une habilitation est la reconnaissance par l'entreprise de l'aptitude d'un individu à effectuer une tâche précise.

L'habilitation permet de :

- garantir la conformité par rapport aux exigences réglementaires.
- harmoniser les pratiques au sein de l'entreprise.
- garantir la compétence pour les tâches du poste et en particulier les tâches critiques. Une tâche est considérée comme critique quand :
  - ✓ elle touche directement le produit
  - ✓ elle entraîne un risque de contamination croisée pour le produit
  - ✓ elle a un impact sur la qualité du produit
  - ✓ elle concerne un système informatisé de gestion des données
  - ✓ elle concerne la sécurité humaine et technique.

Après une formation théorique et/ou pratique du personnel, l'habilitation prend généralement la forme d'une évaluation des connaissances ou des compétences sous forme de questions/questionnaire à choix multiples (QCM) ainsi que de différents tests pratiques à valider. La décision d'accorder ou non l'habilitation est prise en fonction de la réponse de l'opérateur aux différents critères préalablement définis dans la grille d'évaluation.

## II. MAITRISE DU RISQUE DE CONTAMINATIONS CROISEES

Il est de notre responsabilité de produire des médicaments qui répondent aux normes de qualité. Nous venons d'identifier les trois éléments essentiels à prendre en compte dans l'apparition de contaminations croisées liées au matériel :

- Connaissance des équipements des lignes de production
- Mise à disposition d'une documentation Qualité précise et détaillée
- Mise à disposition d'un personnel qualifié et habilité

Or, les industries pharmaceutiques doivent mettre en place différentes mesures afin de limiter et maîtriser les défaillances durant l'étape de vide de ligne. C'est là que le management de la qualité et la gestion des risques interviennent.

Dans notre cas, nous détaillerons le vide de ligne d'un couple laveuse/tunnel de stérilisation pour le secteur injectable (voir figure 1 et annexe 6).

### 1. Risques du vide de ligne

#### 1.1. Risques liés aux équipements

Sur les sites industriels, les opérateurs sont mis en présence de nombreux équipements avec leurs propres caractéristiques : complexes, de grandes tailles, reliés à d'autres machines, nécessitant des réglages précis et spécifiques, etc. De nombreuses zones à risques peuvent être responsables de l'apparition de contamination croisée (rétention d'ampoules dans différents recoins des appareils). Ces zones de rétention sont généralement connues par les opérateurs mais elles ne sont souvent accessibles que par le démontage de différentes pièces ou l'utilisation de différents systèmes (air comprimé, lampes, pinces, gants anti-coupures, gants anti-brûlures, etc.). Il est donc essentiel d'identifier ces aires spécifiques afin d'améliorer l'efficacité du vide de ligne, ce qui représente un important travail sur les lignes et la documentation.

## 1.2. Risque lié à l'humain

Comme nous l'avons vu, le vide de ligne est une opération manuelle critique. La compréhension de ses enjeux par les opérateurs joue un rôle capital dans l'implication du personnel. Ce facteur humain est à prendre en compte afin de prévenir au maximum la survenue d'erreurs (oublier de noter des informations, de réaliser une étape, de vérifier le vide ligne, etc.). Un travail approfondi doit être effectué sur les formations ainsi que sur la documentation à disposition des équipes.

## 2. Méthodologie adoptée pour le vide de ligne

Toutes les opérations effectuées durant le vide de ligne doivent être tracées. Il s'agit d'une exigence réglementaire. En effet, il faut prouver que ce qui doit être fait a été réalisé. Les opérateurs doivent suivre un mode opératoire spécifique et précis pour réaliser cette tâche avant de tracer les actions réalisées sur les fiches de vide de ligne présentes dans le MMR correspondant à l'étape de fabrication en cours (lavage, remplissage, etc.)<sup>2</sup>.

### 2.1. Choix du vide de ligne

Le vide de ligne doit être réalisé à la fin du lot de médicament et vérifié au début de chaque production. Cela permet d'avoir au minimum une double vérification réalisée par des opérateurs différents pour chaque produit. Selon les configurations de production, il existe différents contrôles et vérifications. Les opérateurs devront effectuer une vérification du vide de ligne selon le cas dans lequel ils se trouvent et devront le notifier dans le MMR :

- **Cas n°1** : Enchaînement de lot de médicaments différents  
Un opérateur réalise le vide de ligne en fin de lot 1 selon le protocole.  
Un second opérateur vérifie le vide de ligne précédent au début du lot 2.
- **Cas n°2** : Arrêt prolongé / maintenance / week-end

---

<sup>2</sup> Les MMR reprennent les principales opérations de vide de ligne à effectuer.

Un opérateur est responsable de réaliser le vide de ligne selon le protocole.  
Deux opérateurs différents sont responsables de vérifier les opérations réalisées.

- **Cas n°3** : Changement de lot pour le même produit avec les mêmes ampoules  
Un opérateur réalise le vide de ligne en fin de lot 1 selon le protocole (sans vider la laveuse ni le tunnel).

Un second opérateur vérifie le vide de ligne précédent au début du lot 2.

- **Cas n°4** : Changement de lot pour le même produit avec les mêmes ampoules (dans le cas d'une casse d'ampoules importante dans la laveuse)

Un opérateur réalise le vide de ligne en fin de lot 1 selon le protocole (on vide la laveuse et le tunnel)

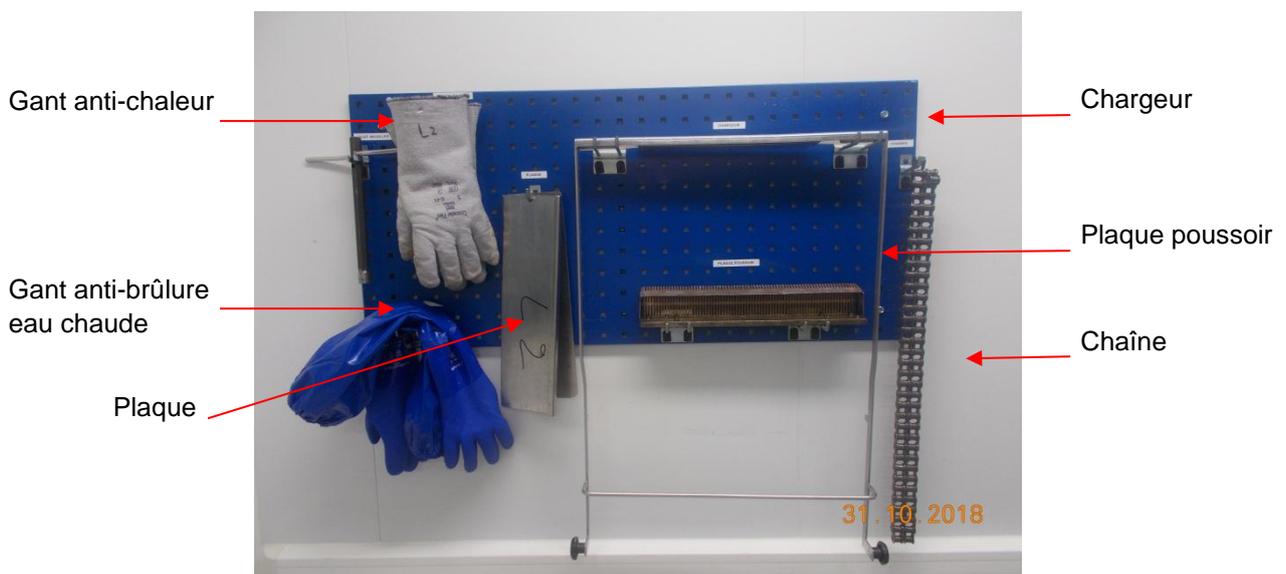
Un second opérateur vérifie le vide de ligne précédent au début du lot 2.

## 2.2. Mode opératoire du vide de ligne

### 2.2.1. Matériel et équipements

Pour effectuer le vide de ligne, les opérateurs disposent de différents Equipements de Protection Individuel (EPI) qui leur permettent de se protéger (cf. figure 4) :

- gants de protection (anti-coupure, anti-chaleur et anti-brûlure eau chaude)
- lunettes de protection



Ils ont aussi à leur disposition différents outils pour les aider dans leurs manipulations : soufflette, raclette, aspirateur, lampe, pince.

### 2.2.2. Étapes et réalisation

Lorsque la fabrication d'un médicament est terminée, le vide de ligne peut commencer. Il s'agit pour les opérateurs de réaliser les 20 étapes suivantes :

- 1) Identifier le box laveuse/tunnel grâce à une étiquette indiquant « nettoyage en cours ». Cet affichage doit être visible depuis l'extérieur (cf. figure 5).



Figure 5 : Identification de l'état du box laveuse

- 2) Eliminer les cartons vides qui contenaient les ampoules de la zone. La palette de cristallisoirs sur laquelle ils étaient rangés est alors évacuée de la pièce.
- 3) Déclencher le mode « vidage » sur le tableau de commande laveuse afin de synchroniser l'ensemble des équipements (vitesse tapis du tunnel, vitesse de la laveuse, etc.).
- 4) Poser un chargeur sur le magasin pour pousser les ampoules au fond de la laveuse (cf. figure 6).



Figure 6 : Passage des dernières ampoules dans la laveuse avec le chargeur

- 5) Arrêter la pompe à eau (le lavage s'arrête) et soulever la douchette, une fois les dernières ampoules passées dans la laveuse (cf. figure 7).
- 6) Retirer manuellement les dernières ampoules à l'entrée de la laveuse avec l'aide d'un gant de protection anti-brûlure.



Figure 7 : Elimination manuelle des ampoules à l'entrée de la laveuse

- 7) Remettre en place la douchette avant de redémarrer la pompe à eau et la laveuse.
- 8) Vérifier que la roue entraînant les ampoules pour le lavage (carrousel) se vide totalement. L'opérateur doit s'en assurer en effectuant au moins 20 tours à vide du carrousel.

- 9) Arrêter la laveuse et vérifier que le râteau de dépose des ampoules sur le tapis du tunnel de stérilisation est en position haute (cf. figure 8). La pompe à eau ainsi que le chauffage sont arrêtés par l'opérateur sur les tableaux de commandes.

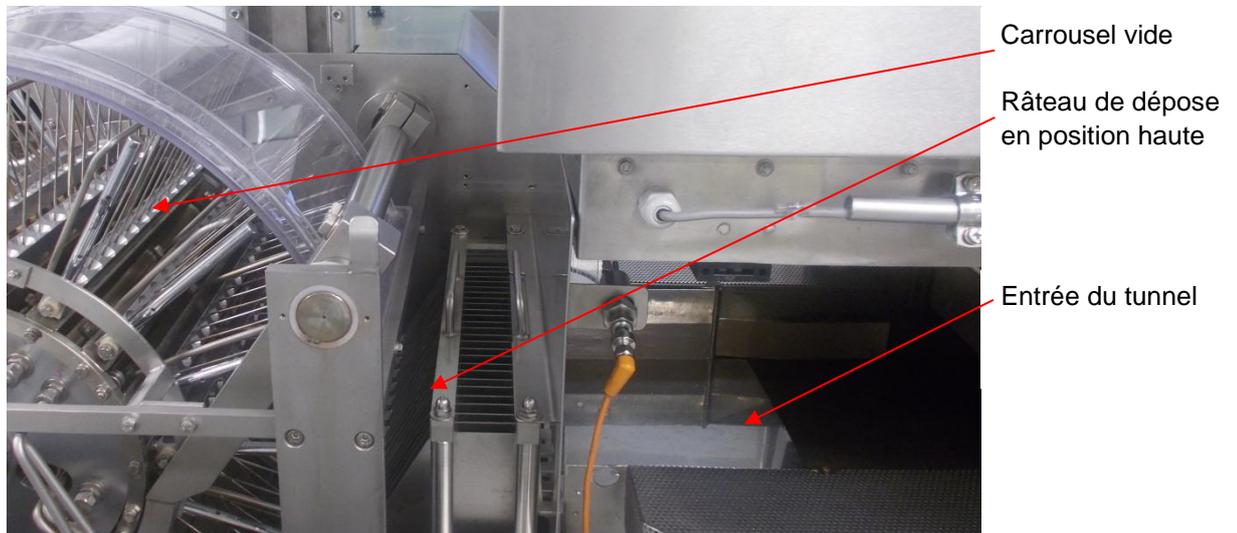


Figure 8 : Arrêt du râteau de dépose des ampoules en position haute

- 10) S'équiper d'un gant anti-chaaleur et déposer une plaque de sortie laveuse derrière les dernières ampoules pour les accompagner manuellement jusqu'à l'entrée du tunnel de stérilisation (cf. figure 9).

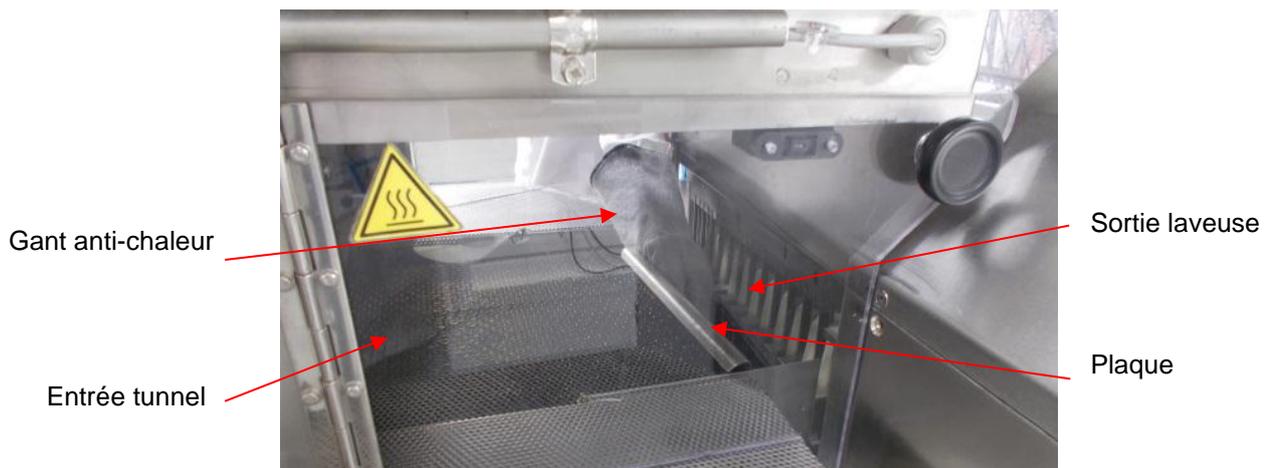


Figure 9 : Accompagnement manuel des ampoules jusqu'à l'entrée du tunnel

- 11) Positionner la plaque poussoir derrière les ampoules (cf. figure 10) afin de les bloquer et les stabiliser durant leur stérilisation (permet de les maintenir en position verticale).

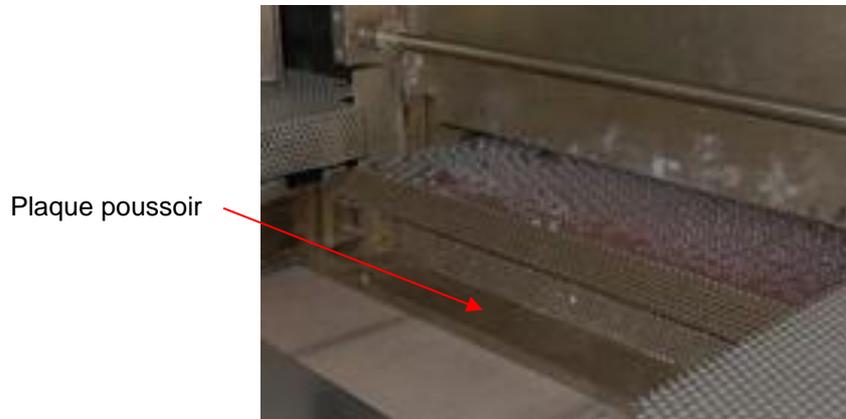


Figure 10 : Dépose de la plaque poussoir

- 12) Vidanger le bac d'EPPI recyclée (bac dans lequel les ampoules sont lavées) situé sous la laveuse. Cette étape permet d'enlever les ampoules et les débris de verre qui y seraient tombés. L'eau est alors éliminée dans les conduits d'évacuation après la mise en marche de la vidange.
- 13) Démontez l'ensemble des carters de protection de la laveuse pour faciliter l'accès aux différentes zones à contrôler : hotte, hotte de protection des aiguilles, carter inox situé à l'arrière de la machine (cf. figure 11).

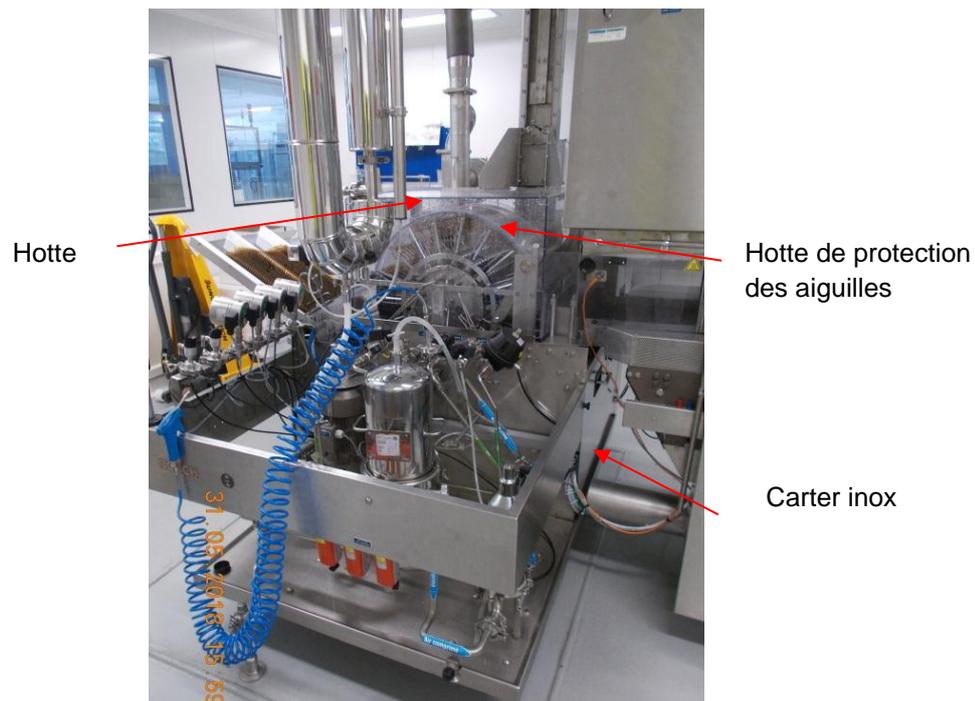


Figure 11 : Carters de protection de la laveuse

- 14) Vérifier l'absence d'ampoules et de débris de verres derrière le râteau de dépose.
- 15) Vérifier l'absence d'ampoules dans le tunnel et dans le bac de la laveuse.
- 16) Ouvrir la trappe qui donne sous la laveuse et la nettoyer (cf. figure 12).



Figure 12 : Nettoyage de la trappe située sous la laveuse

- 17) Souffler de l'air comprimé partout dans la laveuse afin de faire tomber les dernières ampoules ou débris de verre avant d'aspirer à nouveau la machine.
- 18) Démontez la crépine qui permet de filtrer l'EPPI (cf. figure 13) et la nettoyez en la passant sous l'eau puis la séchez à l'air comprimé.

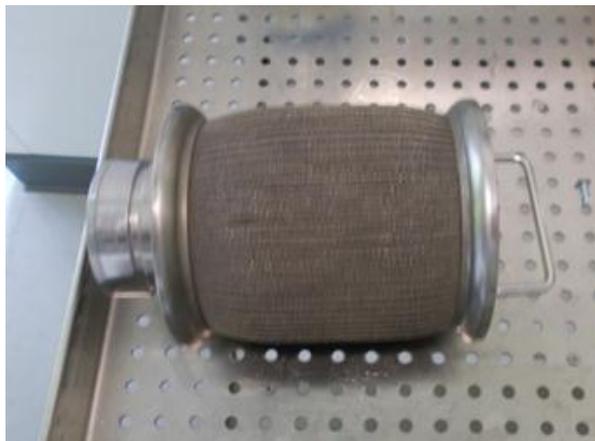


Figure 13 : Démontage de la crépine

- 19) Nettoyer et désinfecter avec une lingette imbibée d'alcool isopropylique les carters de protection, le magasin et la plaque de sortie laveuse.

20) Poser une chaîne à la sortie de la laveuse pour marquer le début du lot suivant (cf. figure 14).



Figure 14 : Pose d'une chaîne à la sortie laveuse

Après avoir procédé à toutes ces opérations de vide de ligne, une dernière vérification globale doit être faite :

- Dans la laveuse
- A l'entrée et à la sortie du tunnel
- Dans le box entier

Le vide de ligne apparaît donc comme une tâche complexe qui nécessite de nombreuses opérations et la mise en place de vérifications semble indispensable pour assurer la conformité de cette étape.

### 2.3. Zones de rétention d'ampoules

Dans le cadre de l'amélioration continue de nos opérations et de nos documents, des zones de rétention d'ampoules ont été identifiées. Ces aires sont considérées à risque car il est fréquent que des ampoules s'y retrouvent coincées et bloquées. Elles pourraient alors être « relarguées » lors de la fabrication d'un autre médicament et provoqueraient une contamination croisée.

Pour améliorer l'efficacité de nos vides de ligne, ces zones ont été identifiées, rajoutées sur nos modes opératoires (insertion de photos) et matérialisées directement sur nos équipements à l'aide d'étiquettes. Ces différents ajouts sont

notamment utiles pour améliorer nos formations et soutenir l'apprentissage des nouveaux arrivants.

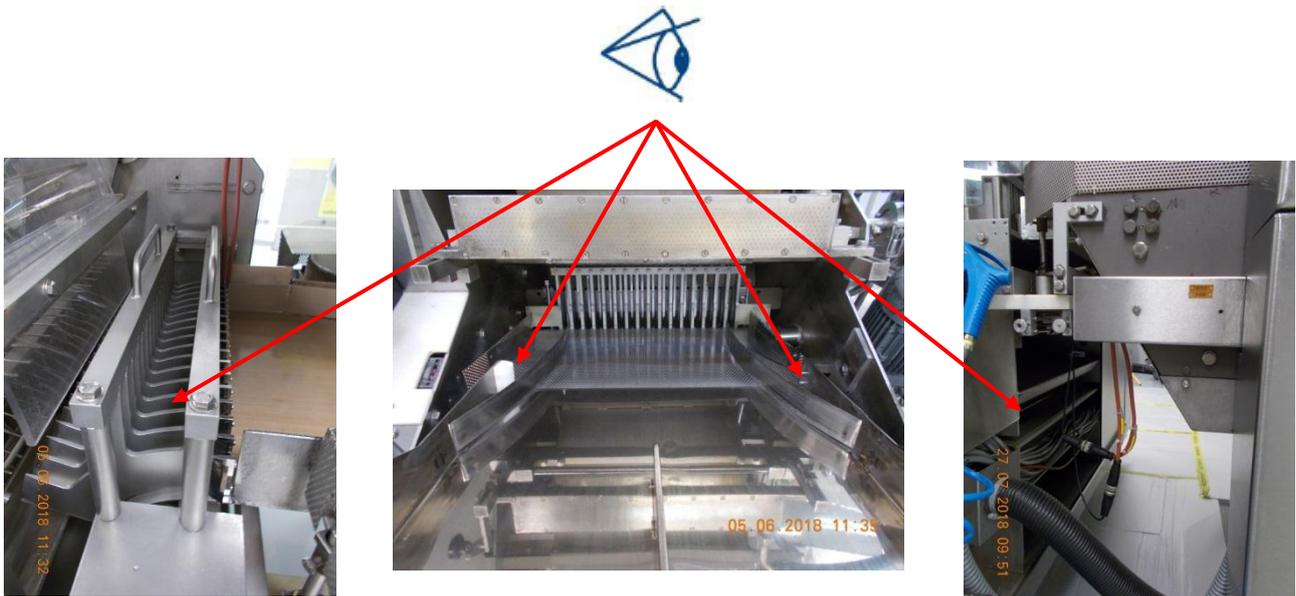


Figure 15 : Exemples de zone de rétention : râtelier de dépose de la laveuse, magasin et sous le tapis de chargement (respectivement de gauche à droite)

#### 2.4. Vérifications du vide de ligne

La vérification du vide de ligne représente le dernier contrôle de sécurité à réaliser avant de commencer une nouvelle production. Pour être efficace, cette opération n'est pas effectuée par l'opérateur qui a réalisé le vide de ligne. Le but est de vérifier les mêmes items que pour le vide de ligne ainsi que la propreté visuelle du matériel et des locaux.

##### 2.4.1. 1<sup>ère</sup> vérification

Le premier contrôle de cette opération commence à la fin d'un lot de médicament fabriqué, lorsque le vide de ligne est réalisé. En suivant le mode opératoire, l'opérateur va alors compléter la fiche de vide ligne (présente sur le MMR à sa disposition) correspondant au lot venant d'être produit afin de confirmer le contrôle des points essentiels suivants :

**Affichage :**

- Étiquetage machine précédent retiré

**Plaque poussoir :**

- Mise en place de la plaque poussoir réalisée en fin de lot précédent

**Laveuse :**

- Démontage de tous les carters de protection
- Absence d'ampoules et de débris de verre :
  - ✓ dans la descente du magasin et dans le râteau de dépose
  - ✓ dans le bac de récupération des eaux de lavage
  - ✓ dans les axes et les rampes de lavage
  - ✓ à la sortie de la laveuse (entre les dents du râteau de dépose)

**Carrusel :**

- Réalisation de 20 tours à vide et arrêt avec râteau en position haute
- Absence d'ampoules et débris de verre à la sortie de la laveuse (entre les dents du râteau mise en position haute)

**Aire de travail :**

- Absence d'ampoules vides du lot précédent
- Sol propre
- Carter tunnel propre

**Tunnel de stérilisation :**

- Tapis en fonctionnement durant le nettoyage
- Vérification de l'absence d'ampoules au niveau des 3 tapis au niveau de la trappe située dans la zone de préchauffage du tunnel
- Vérification de l'absence d'ampoules au niveau des 3 tapis au niveau de la trappe située dans la zone de refroidissement du tunnel,

**Nettoyage :**

- Registre nettoyage complété

#### 2.4.2. Seconde vérification

Le second contrôle du vide de ligne a lieu avant la fabrication d'un nouveau lot de médicament et doit être réalisé avec autant de minutie que le premier. Une nouvelle fiche de vide de ligne (présente sur un nouveau MMR correspondant au nouveau lot produit) est donc à la disposition d'un opérateur qui devra contrôler la bonne réalisation du vide de ligne précédent (correspondant donc à la fin de lot). Les éléments à vérifier sont similaires.

#### 2.4.3. Vérification supplémentaire

Selon le cas dans lequel nous nous trouvons (chapitre 2.1), un autre opérateur pourra contrôler ces mêmes points en complétant également le MMR du nouveau lot de médicament. Cela s'apparente à une troisième vérification.

#### 2.4.4. Vérification non-conforme

Dans le cas où la vérification du vide de ligne n'est pas conforme, l'opérateur ayant réalisé l'opération doit signaler le problème à la personne ayant effectué le vide de ligne ainsi qu'au responsable d'équipe. La vérification est suspendue en attendant la mise en conformité de la ligne. Une fois l'anomalie corrigée, la vérification peut reprendre.

### **3. Encadrement du personnel**

#### **3.1. Mise en œuvre des formations**

Comme nous l'avons vu, le personnel représente l'acteur principal de la qualité lors de la production d'un médicament. Avant toute habilitation au poste, il est nécessaire pour les opérateurs, d'acquérir les connaissances et compétences nécessaires à la bonne réalisation des tâches, au cours de différentes formations avec une attention particulière vis à vis des nouveaux arrivants.

Chaque personne reçoit à son arrivée un livret individuel de formation qui permet de tracer les formations générales suivies : BPF, Hygiène Sécurité Environnement (HSE), etc. Un plan de formation servira quant à lui à définir les besoins à valider par chacun afin de pouvoir réaliser des tâches spécifiques du poste (prise de connaissance de documents, procédures, modes opératoires, etc.).

Le formateur peut être une personne interne au site de fabrication dont la compétence dans le domaine a été reconnue et déclarée, une personne interne au groupe mais d'un autre site, ou une personne compétente d'un fournisseur ou prestataire de service. Le responsable hiérarchique supervise les opérations de formation.

Des formations générales abordant les notions globales ont lieu à l'arrivée de nouvelles personnes et d'autres tout au long de leur vie professionnelle. Ces modules portent sur des points essentiels comme :

- Risque HSE (risques, gestion des incidents, EPI, etc.)
- Système Qualité (médicaments, BPF, application sur le terrain, habillage, déviations, etc.)
- Production de médicaments (entreprise, galénique, équipements, etc.)

L'objectif de ces formations est avant tout de sensibiliser les opérateurs aux démarches à respecter pour répondre aux exigences réglementaires tout en travaillant dans un environnement sûr. A la suite de ces modules, des tests sont effectués afin de valider l'acquisition des notions importantes :

- Note < 10/20 : recommence la formation et l'examen
- Note < 12/20 : entretien avec le responsable pour parler des erreurs commises
- Note  $\geq$  12/20 : test réussi

Par ailleurs, le personnel doit suivre des formations spécifiques au poste occupé. Il peut s'agir d'une prise de connaissance de procédures, de modes opératoires ou de mises en situation pratiques. C'est une étape importante qui ne doit pas être négligée car l'opérateur est tenu responsable d'erreurs ou d'oublis et devra suivre à nouveau une formation en cas de problème.

C'est le cas notamment pour le vide de ligne. En effet, la criticité de cette étape nous oblige à réaliser des formations spécifiques afin que les opérateurs adoptent un comportement approprié. Il est essentiel qu'ils prennent connaissance de la réglementation ainsi que de l'enjeu entourant cette étape clé. Les risques sont importants pour le patient et l'entreprise.

Le support de cette formation au vide de ligne est constitué par :

- les procédures de vide de ligne
- la *check-list* de vide de ligne présente dans les MMR de chaque équipement
- des travaux dirigés : réalisation d'un vide de ligne sous la conduite d'un formateur habilité.

En parallèle de ces différents types de formations, l'opérateur est formé directement sur ligne durant quatre semaines. Il forme un binôme avec une seconde personne expérimentée et travaille sur les différents équipements dont il aura la charge. Il peut ainsi mettre en pratique ses acquis tout en se familiarisant avec les opérations à effectuer, les bons gestes à adopter ou les documents à remplir durant les étapes de production. C'est une période complexe qui demande beaucoup de rigueur afin d'assimiler toutes ces nouvelles informations.

### 3.2. Mise en place des habilitations

Une habilitation permet la reconnaissance par l'entreprise de l'aptitude d'un individu à effectuer une tâche précise. Après une formation théorique et/ou pratique du personnel, l'habilitation prend généralement la forme d'une évaluation des connaissances ou des compétences sous forme de questions ainsi que de différents tests pratiques à réussir. Dans la grille d'habilitation, le responsable de l'habilitation peut citer les procédures ou autres documents de référence dont il se sert pour réaliser l'évaluation. Trois domaines d'apprentissage sont à différencier :

- Les savoirs théoriques (formations nécessaires, procédures à connaître et comprendre, etc.)
- Les savoir-faire (travailler en zone stérile, saisir un bon de travail, etc.)
- Les savoir-être (être calme, méthodique, etc.)

### 3.2.1. Critères d'évaluations

En fonction des missions confiées, le responsable hiérarchique élabore des critères d'évaluation basés sur :

- Une note minimale à obtenir
- Ou des questions « éliminatoires »
- Ou le fait de citer dans la réponse des mots clés prédéterminés
- Ou une combinaison de ces critères

Pour cela, une grille d'évaluation est mise en place pour consigner les observations réalisées et permettre de prononcer ou non l'habilitation. Cette grille permet entre autre de déterminer l'ordre des tâches qui doivent être réalisées. Elle décrit également :

- Les besoins en formation continue requise pour cette tâche (si nécessaire)
- Les outils d'évaluation mis en œuvre
- Les critères d'acceptation (résultats minimum à obtenir lors des évaluations, conditions à remplir pour le maintien de l'habilitation)
- La durée de validité de l'habilitation et les éventuelles conditions de suppression/suspension de l'habilitation.

C'est au responsable hiérarchique de consigner dans la grille d'évaluation les critères d'acceptation et de refus de l'habilitation. Le responsable hiérarchique réalise également un suivi des personnes dont il a la responsabilité afin de voir si une dérive ou un oubli des consignes se produit. Dans ce cas, une nouvelle session de formation doit être prévue ou un entretien avec les opérateurs doit être réalisé afin de les sensibiliser à nouveau aux problèmes posés par l'exécution de leur tâche.

### 3.2.2. Évaluation et outils utilisés

Le paragraphe suivant contient des exemples d'outils d'évaluation utilisables lors d'une habilitation. Ils sont destinés à aider le formateur et le responsable hiérarchique dans leurs choix mais ne constituent en aucun cas une obligation. Ils peuvent être utilisés individuellement ou combinés :

- **QCM** : les Questions à Choix Multiples sont rapides, ciblées et permettent de tester un grand nombre de connaissances (mais pas de savoir-faire ou de savoir-être).
- **QROC** : les Questions à Réponse Ouverte et Courte où la personne en formation doit citer dans la réponse généralement des mots préalablement déterminés par le formateur.
- **Entretien** : cet entretien avec la personne qui a suivi le programme d'habilitation permet de déterminer son niveau de compréhension de(s) la (les) formation(s) qu'il a reçue(s).
- **Mise en situation** : le responsable hiérarchique (en présence du formateur) observe l'opérateur en cours d'exécution de sa mission et détermine si ses actions sont en conformité avec la grille d'évaluation. L'opérateur est ainsi mis en situation comme s'il travaillait seul.

Il faudra consigner les questions posées et les réponses données par écrit dans la grille d'évaluation pour justifier l'issue de l'habilitation.

### 3.2.3. Décision d'habilitation

La décision d'accorder ou non l'habilitation est prise en fonction de la réponse de l'opérateur aux différents critères préalablement définis dans la grille d'évaluation. Le responsable hiérarchique et la personne formée doivent signer et dater la grille d'évaluation. L'original est conservé par le chef de service et une copie est faite pour le service des ressources humaines. Dans le cas où la décision d'habiliter l'opérateur est prise, cela doit être consigné dans le livret de formation de l'opérateur, avec la date de mise en application de l'habilitation (et éventuellement la durée de validité).

Le responsable hiérarchique définit la durée d'attribution de l'habilitation en accord avec l'Assurance Qualité (AQ). Elle est fixée en fonction de la complexité et de la criticité des tâches effectuées. Les durées seront fixées dans les formulaires ou procédures spécifiques au service. Dans le cas où la personne formée n'a pas répondu de manière entièrement satisfaisante à l'évaluation, une habilitation temporaire peut lui être délivrée. Une nouvelle formation et un suivi particulier des points « non satisfaisants » doivent être effectués.

#### 3.2.4. Refus d'habilitation

Une personne ne peut pas travailler tant qu'elle n'est pas habilitée à ses fonctions. Dans le cas où les actions réalisées ne sont pas en conformité avec les critères préétablis, le responsable hiérarchique doit :

- soit discuter avec l'opérateur des points critiques et le mettre à nouveau en situation
- soit, dans le cas où le nombre d'erreurs est trop important, envisager de refaire une formation théorique complète avant de réaliser une deuxième mise en situation

### 3.2.5. Réhabilitation

A la date de fin d'habilitation, le responsable hiérarchique détermine si une nouvelle mise en situation est nécessaire et si les critères d'évaluation restent les mêmes pour une réhabilitation par rapport à une première habilitation. Au minimum, un entretien avec l'opérateur doit être réalisé afin de le sensibiliser à nouveau aux problématiques associées à l'exécution de ses tâches.

Une absence prolongée de l'opérateur (supérieure à 6 mois) ou une répétition d'erreurs doivent être étudiées comme des cas de suspension d'habilitation. Le responsable hiérarchique, après entretien avec son opérateur, définira le mode de formation permettant d'envisager une nouvelle habilitation (par exemple : formation complète, accompagnement par tutorat, etc.).

### 3.3. Habilitation au vide de ligne

Le programme d'habilitation se fait sous la conduite d'un formateur habilité par l'AQ et consiste à « piéger » une ligne pour faire vérifier le vide de ligne par la personne. Le piège peut prendre différentes formes, par exemple :

- Ampoules cachées dans différents équipements ou zones
- Documentation d'un autre lot

Il peut également y avoir absence de piège.

L'habilitation commence en s'assurant que l'opérateur a pris connaissance du mode opératoire correspondant à la ligne de production associée. Il doit ensuite expliquer le mode opératoire et montrer sur la ligne de production toutes les étapes de vide de ligne (cf. annexe 7).

Dans le cadre d'une habilitation initiale, il doit satisfaire trois vides de ligne conformes pour être habilité. Le premier vide de ligne sera effectué avec le mode opératoire comme support alors que le second et le troisième seront faits avec le MMR comme seul support. Pour une réhabilitation, il faut réaliser un vide de ligne conforme avec le

MMR comme support. Dans ces deux cas, tous les pièges doivent être détectés (cf. annexe 7).

Dans le cas où ces tests ne sont pas satisfaisants (le ou les pièges ne sont pas découverts), la personne n'est pas habilitée. Il faut alors analyser pourquoi l'opérateur n'a pas détecté l'erreur et si besoin modifier la « check-list » des contrôles afin d'améliorer notre documentation. L'habilitation devra être reconduite jusqu'à obtention d'un résultat satisfaisant.

Lors de la production de médicaments, si une anomalie ou une déviation a lieu lors du vide de ligne, une formation suivie d'une réhabilitation des opérateurs sera réalisée sur décision de l'AQ. De plus, les opérateurs sont formés après chaque modification des documents associés aux vides de ligne (check-list, mode opératoires, etc.).

### III. SUIVI ET GESTION D'UNE CONTAMINATION CROISEE

Comme nous venons de le voir, le vide de ligne est une opération exigeante qui nécessite de maîtriser de nombreux points complexes : documentation, équipements et personnel. Les moyens déployés par les industries pharmaceutiques afin de maîtriser ce risque sont importants. Toutefois, les sources d'erreurs sont nombreuses et peuvent mener à des défaillances. Une contamination croisée peut alors apparaître. Il apparaît alors un mélange d'éléments de lots différents qui met en défaut le médicament fabriqué : il s'agit d'une non-conformité. Les impacts qualités peuvent être importants et lourds de conséquences.

Les BPF définissent une non-conformité comme étant une « déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi »<sup>(10)</sup>. Elle peut prendre différentes formes et peut avoir lieu tout au long du processus de production, du transport et de la réception des matières premières à l'expédition des médicaments finis. Les BPF nous demandent d'enregistrer, de traiter et de déterminer l'origine de ces anomalies dans le but d'apporter des mesures correctives ou préventives adaptées au niveau de risque de l'évènement. Toutes ces démarches sont aujourd'hui tracées informatiquement afin de répondre aux exigences des autorités.

Dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons les différentes étapes conduisant à la mise en place et au traitement d'une déviation en illustrant nos propos par le cas concret d'une contamination croisée causée par un vide de ligne non-conforme.

#### **1. Anomalie détectée : mise en place d'une déviation**

##### **1.1. Déclaration et description d'une non-conformité**

Lorsqu'une non-conformité est identifiée, elle doit être déclarée immédiatement par la personne l'ayant découverte. Tous les employés du site doivent être acteurs de cette démarche. Dans le cas d'une contamination croisée, la ligne de production est immédiatement arrêtée jusqu'à l'accord officiel des responsables de l'AQ. Les responsables d'équipes ou le responsable du secteur concerné sont mis au courant.

Ce sont eux qui doivent ouvrir informatiquement une fiche de non-conformité (cf. figure 16) en décrivant l'anomalie. Plusieurs informations sur l'évènement sont renseignées (date, opérateur ayant constaté la non-conformité, service concerné, étape de production, localisation, description rapide, etc.). Cette description doit être réalisée selon la méthode d'analyse « Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? ». Ces questions simples permettent de se doter d'éléments factuels qui, assemblés, permettent de constituer une représentation exhaustive d'un événement ou d'un contexte. Ce sont tous ces éléments qui nous permettent de lancer l'investigation.

Figure 16 : Fiche de non-conformité

## 1.2. Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant

Pendant les réglages au démarrage d'un lot de produit A d'ampoules injectables, une ampoule intacte et vide du lot précédent B est repérée à la sortie du tunnel de stérilisation par l'opérateur présent du côté de la remplisseuse (voir figure 2).

L'ampoule de produit B est mise dans un sachet et identifiée avant d'être sortie de la ligne de production. Les responsables du secteur production injectable et le responsable de l'assurance qualité sont prévenus. Une enquête préliminaire est réalisée directement sur le terrain afin de comprendre les circonstances de la découverte, son impact qualité ainsi que son origine probable. Grâce à l'enquête préliminaire, il ressort que le vide de ligne est incomplet et qu'aucun contrôle n'a été fait pour vérifier l'absence d'ampoules dans la laveuse (voir partie II). Il est décidé par l'AQ de reprendre la production du lot de médicament A en mettant en place différentes actions curatives pour garantir la conformité réglementaire du nouveau lot de médicament produit et des tâches réalisées. Ces actions visent à éliminer un défaut et ses effets et sont lancées en parallèle de l'ouverture de la déviation ou lors de l'investigation :

1) Lancement d'un vide de ligne complet :

Il s'agit de réaliser un vide de ligne complet des équipements suivi de sa vérification. Cette opération doit être réalisée par des opérateurs formés et habilités. Cela nous permet de nous assurer de la conformité réglementaire des opérations et de l'absence de nouvelles ampoules étrangères dans les équipements avant de relancer la production.

2) Rappel des procédures, des modes opératoires et des BPF aux opérateurs concernés et à l'ensemble des équipes :

Ces actions sont tracées sur des formulaires de re-sensibilisation du personnel avant d'être ajoutées au dossier de lot (pour les 2 opérateurs responsables).

3) Préparation d'un tri documenté lors du mirage :

Il s'agit d'un contrôle visuel des ampoules, réalisé lors du mirage. Des opérateurs habilités vont vérifier que toutes les ampoules déposées à l'entrée de la machine correspondent bien à celles du nouveau produit A. Cette action sera enregistrée comme une CAPA.

## 2. Investigations

### 2.1. Lancement et gestion d'une investigation

Une fois que le secteur concerné par la non-conformité a créé informatiquement la déviation, c'est à l'AQ de mener une investigation complète en collaboration avec la Production. Grâce aux premières informations, nous pouvons dresser une matrice de criticité initiale. Il s'agit d'une analyse basée sur la multiplication de trois facteurs :

- **Impact (I)** : la sévérité de l'événement
- **Fréquence (F)** : la probabilité d'apparition
- **DéTECTABILITÉ (D)** : la capacité à détecter l'anomalie

Une note est attribuée à ces différents critères ; elle doit être justifiée et commentée dans ce même document. Cela nous permet d'obtenir la criticité  $C = I \times F \times D$  du risque induit par cette déviation qui classe le risque en mineur, majeur ou critique. L'évaluation de ce risque nous permet de mettre en place des réponses adaptées à la non-conformité au sein de l'entreprise. Nous pouvons ensuite chercher à en savoir plus sur le problème en rencontrant directement les responsables ou les opérateurs du secteur concernés. En effet, pour pouvoir déterminer l'origine d'un problème, il faut rechercher l'ensemble des causes potentielles à l'origine de la non-conformité en les classant par famille selon les 5M du processus concerné :

- **Méthodes** : procédure, mode opératoire, logistique
- **Moyen** : machine, équipement, technologie
- **Matière** : produit, information, matière première
- **Milieu** : environnement, relations
- **Main d'œuvre** : compétence, formation, personne

Cet outil, appelé diagramme d'Ishikawa ou diagramme causes/effet, permet d'obtenir une vision globale d'un phénomène dans le cadre de résolution des problèmes. Il est représenté graphiquement sous forme d'un diagramme en arêtes de poisson (cf. annexe 8). Chaque catégorie est décomposée en sous-branches permettant d'affiner une cause principale. Cela permet de remonter à la cause racine de l'effet observé. En se renseignant davantage sur une machine ou en consultant différents rapports, nous pouvons découvrir une défaillance mécanique. L'environnement d'une pièce ou

d'une enceinte contrôlée (température, humidité, flux d'air, etc.) peut avoir subi une anomalie suite à une panne ou un mauvais réglage. En consultant différents dossiers, nous pouvons découvrir qu'un procédé ou une opération a été oubliée ou que les opérateurs n'étaient pas habilités à les effectuer. Les causes racines peuvent être nombreuses ou difficiles à établir et peuvent rendre plus complexe la résolution du problème. Des investigations complémentaires peuvent être requises dans les autres services afin d'éliminer au fur et à mesure différentes pistes de réflexion. Selon les cas, des tests analytiques supplémentaires (microbiologiques) peuvent aussi être requis pour compléter nos recherches. C'est par cette enquête approfondie que nous finissons par trouver l'origine précise des non-conformités.

La déviation ouverte peut alors être complétée par l'AQ grâce aux nouvelles informations recueillies. Un résumé de l'investigation est ajouté ainsi qu'une analyse de risque, c'est-à-dire une analyse qui permet de prouver l'absence d'impact qualité de la non-conformité sur nos lots de médicaments (analyse documentaire, procédés, chronologie de l'évènement, résultats analytiques, etc.). Une nouvelle matrice de criticité finale est alors établie en prenant en compte toutes ces informations. Une non-conformité peut mener selon le risque qu'elle représente pour le patient, à la destruction du lot de médicaments ou son rappel dans le cas où celui-ci est déjà mis sur le marché.

En complément, un rapport d'investigation peut être rédigé selon les cas afin de retracer tous les éléments de l'enquête : la chronologie, les responsables, les lots concernés, l'impact et le risque qualité, etc. Il s'agit là de conserver une trace écrite de l'ensemble des réflexions émises et des justifications apportées afin de corriger l'anomalie.

<b>2. Lots impactés</b>	
Produit(s)	<input type="text"/>
Lot(s) impacté(s)	<input type="text"/>
<b>3. Investigation_AQ</b>	
Suite à donner Investigation	
Commentaire	
Criticité avant investigation	Matrice de Criticite Initiale
Résumé de l'investigation	
Cause retenue	Champ(s) concerné(s)
Analyse de risque	
Risque résiduel	Matrice de Criticite Finale
Pièce jointe	
Date clôture investigation	
<b>4. Traitement CAPA</b>	
Suite à donner	
ConclusionCAPA	
<b>Liens descendants</b>	
Sous process	
Liens vers	

Figure 17 : Fiche de non-conformité (suite)

## 2.2. Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant

Suite à la description qui nous a été faite de la contamination croisée, nous commençons par établir une évaluation du risque induit par cette déviation. Par sa sévérité (majeure), sa probabilité d'apparition (rare) et sa détectabilité (forte capacité à détecter la différence d'ampoule entre les 2 lots A et B), il en ressort une criticité faible donc un risque mineur. Toutefois, les anomalies de vide de ligne, même mineures, représentent des cas graves à prendre en compte en priorité et qu'il faut traiter compte tenu des enjeux qui en découlent.

Dans notre cas, une revue documentaire est initiée (en complément des premiers entretiens) afin de vérifier la conformité des opérations ayant eu lieu sur la laveuse et la remplisseuse de la ligne de production.

Après entretien avec les opérateurs, il en ressort que le vendredi après-midi, avant le changement d'équipe, l'opérateur côté laveuse n'a pas réalisé les opérations du vide de ligne parce qu'il est rentré du côté de la remplisseuse pour aider son collègue sur

la fin du lot de médicament B. Avant de partir, il a posé la plaque poussoir sur le tapis du tunnel, ce qui a permis de le vider. Toutefois, il ne s'agissait pas d'une opération de nettoyage correcte car la plaque poussoir ne fait que maintenir les ampoules en position verticale dans le tunnel afin de les acheminer correctement jusqu'à la remplisseuse. C'est à ce moment qu'une ampoule a dû se bloquer dans le tunnel.

Lors de l'arrivée de l'opérateur suivant en poste de nuit, celui-ci a commencé les opérations de vide de ligne et de nettoyage de la laveuse. Il a considéré que les 20 tours du carrousel exigés pour le vide de ligne avaient été effectués au moment de la pose de la plaque poussoir et a poursuivi les étapes suivantes. Il a renseigné le dossier de lot en cochant aussi les cases des deux étapes qu'il n'a pas effectuées, à savoir la « mise en place de la plaque poussoir en fin de lot précédent » et « 20 tours de carrousel réalisés à vide » avant d'enchaîner avec le lot A suivant.

Parallèlement à ces entretiens, et afin d'avoir une vue globale du problème, un diagramme d'Ishikawa a été réalisé selon les 5M pour déterminer les causes possibles de la contamination croisée. Après enquête, aucune cause provenant des Milieu et Matières n'a été mise en évidence :

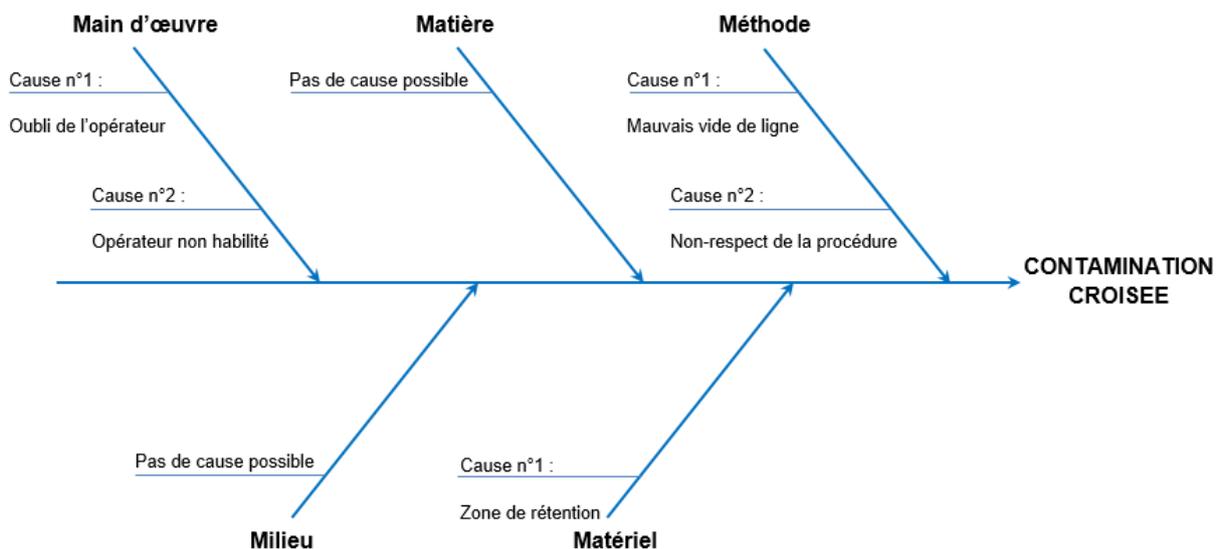


Figure 18 : Diagramme d'Ishikawa pour ce cas

Le tableau ci-après traite la pertinence de ces causes :

CAUSES	PERTINENCE	ETAT
<b>MAIN D'OEUVRE</b>		
N°1 : oubli de l'opérateur sur laveuse/remplisseuse	Vide de la laveuse non effectué (ampoule restée sur ligne) et la procédure n'est pas respectée	<b>Cause retenue</b>
N°2 : opérateur formé mais non habilité	Contrôle du vide de ligne laveuse effectué par une personne formée mais non habilitée	<b>Cause retenue</b>
<b>METHODES</b>		
N°1 : mauvais vide de ligne	Renseignement du MMR sans réalisation de l'action	<b>Cause retenue</b>
N°2 : non-respect de la procédure de vide de ligne	Étape du mode opératoire non respectée pour la laveuse et le tunnel	<b>Cause retenue</b>
<b>MATERIELS</b>		
N°1 : zone de rétention d'ampoule sur la laveuse et le tunnel	Chemin de passage des ampoules démonté et/ou nettoyé en fin de lot précédent.	Cause non retenue

La cause racine du problème est identifiée : il s'agit donc d'un mauvais vide de ligne effectué par les opérateurs. En effet, toutes les étapes n'ont pas été réalisées et la vérification du vide de ligne n'a pas été faite par une personne habilitée.

La matrice de criticité initiale de la déviation est alors réévaluée grâce à ces nouvelles informations. Si sa probabilité d'apparition et sa détectabilité ne change pas, la sévérité de l'anomalie quant à elle diminue grâce au tri documenté mis en place lors du mirage du produit A. En effet, lors de cette opération de contrôle, aucune ampoule étrangère du produit B n'a été retrouvée. Notre lot de médicament A est conforme et la sévérité devient mineure. Le risque final induit par cette non-conformité ne change pas et reste également mineur. Cependant, des actions

correctives et préventives doivent être initiées car cette anomalie, même mineure, illustre une faille importante dans la gestion et la formation du personnel, élément clef dans la maîtrise de l'apparition des contaminations croisées.

Un rapport d'investigation est rédigé par un collaborateur de l'AQ afin de conserver toutes les informations et analyses réalisées lors de nos recherches. Ce document est signé par les responsables ayant participé à cette investigation et sera lié à la déviation.

### 3. CAPA

#### 3.1. Mise en place d'actions d'amélioration continue

Pour répondre aux exigences réglementaires, il est nécessaire d'apporter des actions correctives et préventives, appelées CAPA, adaptées aux conséquences issues des déviations apparues :

- **Action corrective** : vise à éliminer la cause d'apparition du défaut
- **Action préventive** : vise à prévenir l'apparition d'un nouveau défaut

De cette manière, tous les processus existants sont améliorés en réalisant une culture positive de l'erreur. L'AQ propose des opérations précises à mettre en place, en collaboration avec les secteurs concernés. Ces actions sont ouvertes après l'ouverture de la déviation et doivent être suivies rigoureusement par les entreprises. L'AQ fixe un délai imparti ainsi que les responsables qui seront chargés de mettre en place et de suivre ces points d'amélioration.

#### 3.2. Exemple de contamination croisée : vide de ligne défaillant

Suite à l'investigation, nous décidons d'enregistrer plusieurs CAPA à suivre au sein du laboratoire :

## **1) Actions correctives :**

Afin d'empêcher la réapparition d'une non-conformité identique il est décidé de :

- Mettre en place une habilitation spécifique au contrôle du vide de ligne
- Revoir la gestion des habilitations sur les lignes de production

L'objectif de cette CAPA est d'agir sur la cause principale de cette contamination croisée, à savoir la formation et l'habilitation du personnel aux tâches du vide de ligne.

## **2) Actions préventives :**

Un vaste plan d'action autour du vide de ligne est mis en place et regroupe plusieurs axes de travaux importants (avec des délais fixés) décrits en détail dans le rapport d'investigation lié à cette déviation :

- Formation aux bonnes pratiques documentaires pour le personnel du service injectable
- Revue des modes opératoires de vide de ligne pour les 4 lignes de production des injectables nécessitant une stérilisation terminale à l'autoclave (laveuse, tunnel de stérilisation et remplisseuse)
- Formation et habilitation du personnel du service injectable aux nouveaux modes opératoires de vide de ligne

Le but de cette CAPA est de revoir la documentation et la formation associée au vide de ligne afin d'améliorer la maîtrise de cette opération grâce à de nouveaux principes d'amélioration continue (exemple : ajout des zones de rétention d'ampoules, voir chapitre II, 2.3).

C'est ainsi que les industries pharmaceutiques traitent l'apparition de non-conformités. La mise en place d'actions dans des délais impartis devra être suivie et tracée. C'est cette implication des entreprises dans l'amélioration continue des processus et des opérations qui permet de confirmer leurs engagements Qualité aux yeux des instances réglementaires.

THÈSE SOUTENUE par M. MOUREAU Franck

## CONCLUSIONS

Dans les industries pharmaceutiques, la maîtrise de l'apparition des risques est devenue une préoccupation majeure. Les enjeux sont importants à la fois pour la santé des patients ainsi que pour l'entreprise elle-même. Les autorités de santé cherchent à renforcer cette maîtrise à travers de nouvelles réglementations et outils : BPF et guide ICH notamment.

Parmi ces risques, la contamination croisée induite par une défaillance lors du vide de ligne représente un des cas les plus graves qui met en défaut la qualité du médicament. Il ne répondra alors plus aux exigences réglementaires à savoir : qualité, sécurité et efficacité. Le vide de ligne concerne toutes les étapes de la production et les sources d'erreurs et de contamination sont nombreuses et complexes. Les conséquences d'une erreur lors de sa réalisation peuvent être graves. C'est la raison pour laquelle ce contrôle représente un enjeu majeur dans la maîtrise de l'apparition des risques au sein des laboratoires pharmaceutiques.

Dans le cadre de ce travail, nous avons mis en avant et présenté trois éléments essentiels à maîtriser afin de limiter la survenue de contamination croisée : la documentation, les équipements et le personnel. De plus, en cas de survenue d'une défaillance du vide de ligne, la mise en place d'actions préventives ou correctives appropriées est également à la base de l'amélioration continue des processus. Cette notion a été présentée dans un cas concret.

Ce travail souligne une partie des activités mises en œuvre par les industries pharmaceutiques afin de tenir leurs engagements qualité envers les patients. Il appartient alors à chaque entreprise de s'approprier ces principes et de les adapter en fonction de son activité, de ses objectifs et de son éthique.

Le Directeur de thèse,

le Président

Vu pour l'autorisation de  
Soutenance

Dijon, le 09/11/2018  
Le Vice-Doyen

C. MARIE

# ANNEXES

## Annexe 1 : Rappel de lot Isoptine 5mg/2ml

### Isoptine 5 mg/2 ml, solution injectable - Laboratoire Mylan Medical SAS - Retait de lot

11/01/2017



MED17/B003



Le laboratoire MYLAN MEDICAL SAS procède, en accord avec l'ANSM, au rappel du lot mentionné ci-dessous de la spécialité :

ISOPTINE 5 mg/2 ml, solution injectable, boîte de 5 ampoules

(code CIP 34009 330 914 6 0)

- Lot 16N0010 (péremption 03/2019)

Ce rappel fait suite à la détection d'une ampoule de la spécialité CIDOMYCIN 80 mg/2 ml, solution injectable (DCI : gentamycine), non commercialisée en France, dans une boîte de 5 ampoules d'ISOPTINE 5 mg/2 ml (DCI : vérapamil) du lot 16N0010.

Compte tenu du caractère indispensable de ce médicament, le rappel des unités d'ISOPTINE 5 mg/2 ml du lot 16N0010 qui seraient présentes dans votre établissement ne doit être effectué qu'après vérification de la disponibilité d'un autre lot de cette spécialité ou après réapprovisionnement auprès du laboratoire MYLAN MEDICAL SAS.

Une fois cette vérification effectuée, et en l'absence d'un autre lot disponible, l'utilisation des ampoules d'ISOPTINE 5 mg/2 ml du lot 16N0010 reste possible. Dans ce cas, une vérification de l'étiquetage de chaque ampoule est indispensable avant toute utilisation.

Niveau de rappel : Etablissements de santé.

## Annexe 2 : Rappel de lot Ceftazidime Mylan 2g

### Ceftazidime Mylan 2 g, poudre pour solution injectable (IV) - Mylan SAS - Rappel de lot.

23/02/2018

Med

Les laboratoires Mylan procèdent, en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution au rappel du lot mentionné ci-dessous de la spécialité :

Ceftazidime Mylan 2g, poudre pour solution injectable (IV) Code CIP 3400957141356

- Lot C4050 péremption 02/2019.

Ce rappel fait suite à la mise en évidence d'un fragment de verre dans un flacon.

*Niveau de rappel* : établissements de santé.

Ce rappel de lot est effectué en direct auprès des établissements de santé concernés. Aucun numéro d'alerte n'est donc attribué à ce rappel

#### Lire aussi

- [Ceftazidime Mylan 2 g, poudre pour solution injectable \(IV\) - Mylan SAS \(09/02/2017\) - Rappel de lot](#)



## Annexe 3 : Rappel de lot Zolmitriptan Zydus France 2,5mg

### Zolmitriptan Zydus France 2,5 mg, comprimé pelliculé - Laboratoire Zydus France - Rappel de lot

08/02/2017

Med

**MED17 / A 011**

Le laboratoire Zydus France procède, en accord avec l'ANSM et par mesure de précaution, au rappel du lot de la spécialité mentionnée ci-dessous :

Zolmitriptan Zydus France 2,5mg comprimé pelliculé boîte de 12 (code CIP : 34009 375 399 3 7)

- lot F74633 péremption 12/2019.

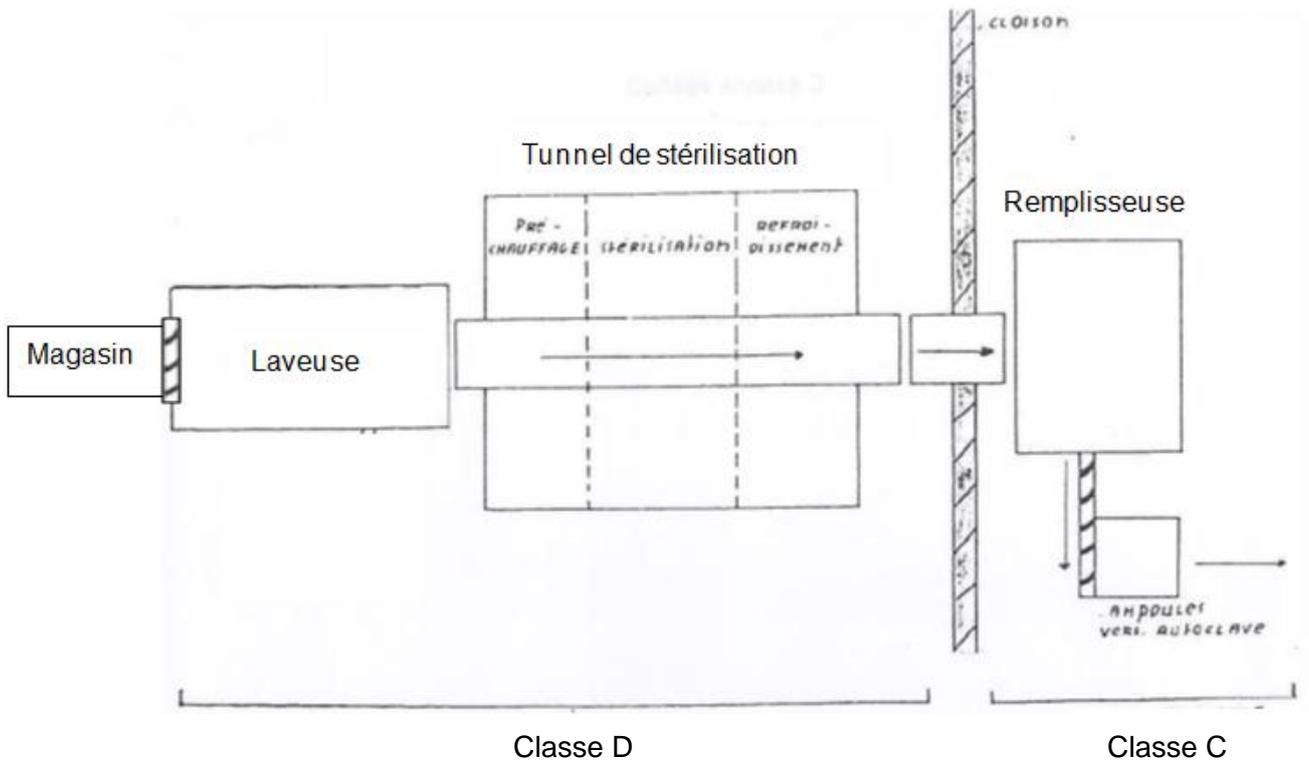
Ce rappel fait suite à la présence de la notice Zolmitriptan Zydus France 2.5mg, comprimé orodispersible dans la boîte de Zolmitriptan Zydus France 2.5mg, comprimé pelliculé.

Le laboratoire précise qu'aucune réclamation ou cas de pharmacovigilance en rapport avec ce défaut n'a été rapporté à ce jour.

*Niveau de rappel* : officines et circuit de distribution pharmaceutique.



Annexe 4 : Schéma simplifié de la ligne de production



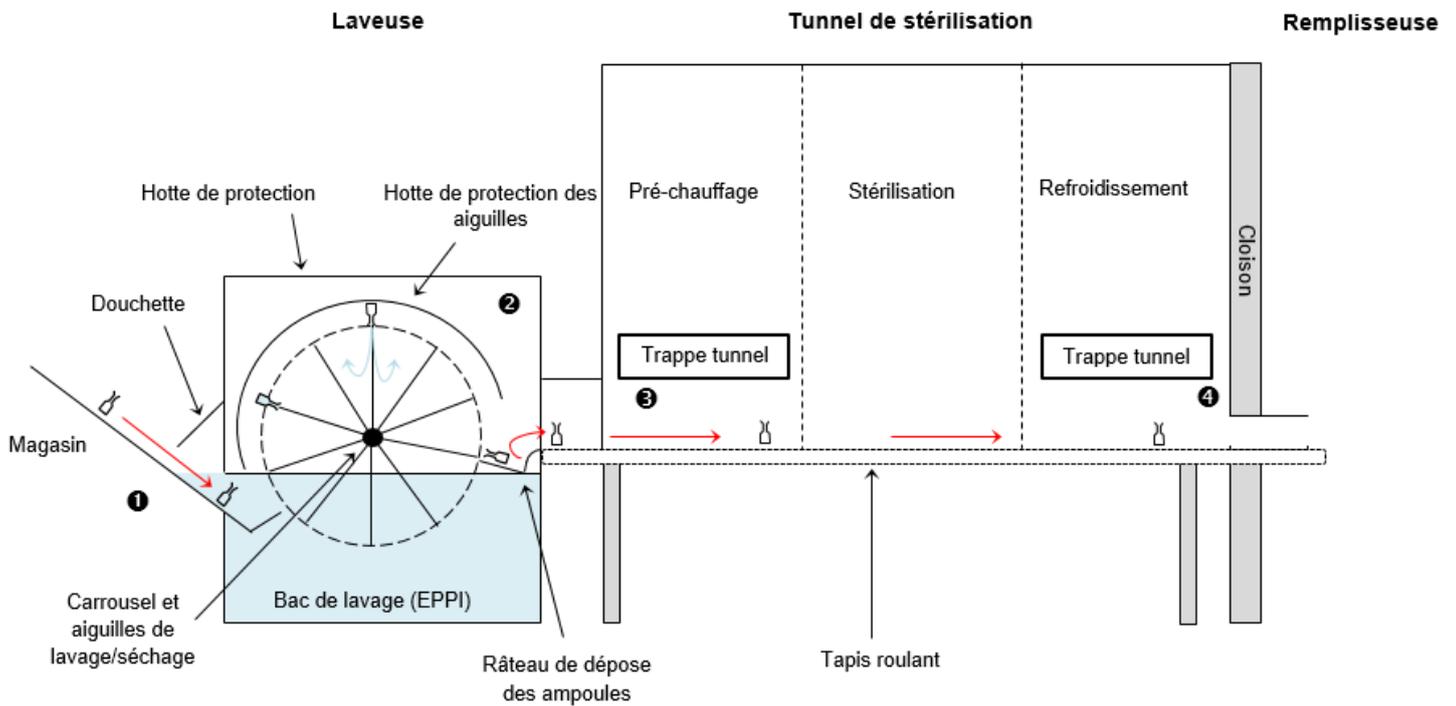
Annexe 5 : Tableaux de classification des zones contrôlées

Classe	Opérations sur des produits stérilisés dans leur récipient final (voir paragraphes 28 -30)
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Préparation de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage.

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques (voir paragraphe 31-35)
A	Préparation et remplissage aseptiques.
C	Préparation de solutions destinées à être filtrées.
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage.

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

## Annexe 6 : Schéma résumant le principe d'un couple laveuse/tunnel



❶ Les ampoules ouvertes descendent dans le magasin avant d'arriver dans le bac de lavage (EPPI chaude)

❷ Les ampoules sont prises dans les aiguilles du carrousel qui vont les remplir d'EPPI avant de souffler de l'air comprimé sec et filtré pour évacuer l'eau et les sécher

❸ Les ampoules arrivent sur le râteau de dépôt qui va les redresser en position verticale sur le tapis roulant, à l'entrée du tunnel de stérilisation

❹ Les ampoules vont suivre les différentes phases de stérilisation avant d'arriver dans la zone de remplissage des ampoules

## Annexe 7 : Grille d'évaluation pour l'habilitation au vide de ligne

EQUIPEMENT : .....

NOM : ..... VISA : ..... DATE : ...../...../.....

HABILITATION INITIALE  RE-HABILITATION

Habilitation initiale : 3 vides de ligne conformes

Pour l'habilitation initiale, le premier vide de ligne sera effectué avec le mode opératoire comme support

Les habilitations 2 et 3 sera fait avec le MMR comme support

Ré-habilitation : 1 vide de ligne conforme avec le MMR comme support

Le formateur pour l'habilitation au vide de ligne peut -être soit un responsable d'équipe, soit du personnel titulaire et habilité au vide de ligne

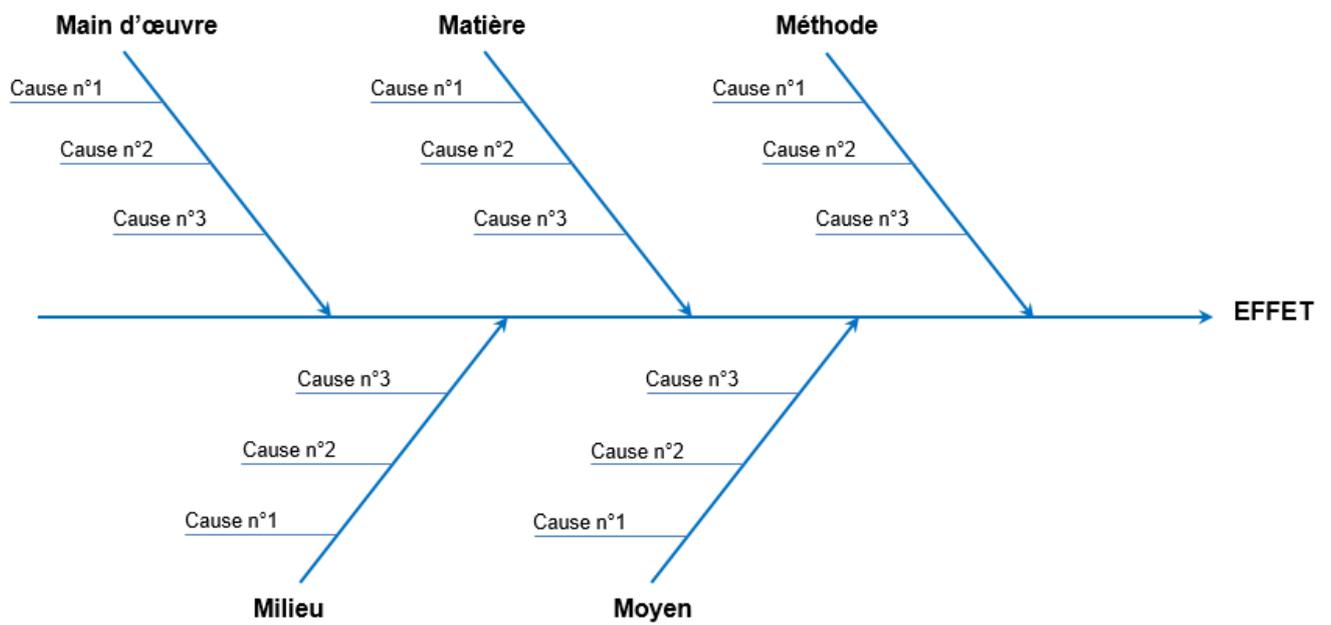
### PRISE DE CONNAISSANCE DU MODE OPERATOIRE N° QTY- ..... CORRESPONDANT A LA LIGNE DE PRODUCTION

J'atteste avoir pris connaissance du mode opératoire QTY-.....	
Date : ...../...../.....	Signature :
J'atteste avoir expliqué le mode opératoire et montrer sur ligne de production toutes les étapes de vide de ligne selon le mode opératoire	
Date : ...../...../.....	RE <input type="checkbox"/> personnel habilité <input type="checkbox"/> Nom et visa du formateur

Produit.....		Produit.....		Produit.....	
N° de lot ..... Code.....		N° de lot ..... Code.....		N° de lot ..... Code.....	
TEST N° 1 <input type="checkbox"/> OU RE-HABILITATION <input type="checkbox"/>		TEST N° 2		TEST N° 3	
Heure début : ..... heure fin.....		Heure début : ..... heure fin.....		Heure début : ..... heure fin.....	
DATE : ...../...../.....		DATE : ...../...../.....		DATE : ...../...../.....	
NATURE DES PIEGES	OBJET RETROUVE	NATURE DES PIEGES	OBJET RETROUVE	NATURE DES PIEGES	OBJET RETROUVE
	OUI / NON		OUI / NON		OUI / NON
	OUI / NON		OUI / NON		OUI / NON
	OUI / NON		OUI / NON		OUI / NON
	OUI / NON		OUI / NON		OUI / NON
	OUI / NON		OUI / NON		OUI / NON
Tous les éléments ont été retrouvé OUI / NON CF <input type="checkbox"/> NCF <input type="checkbox"/>		Tous les éléments ont été retrouvé OUI / NON CF <input type="checkbox"/> NCF <input type="checkbox"/>		Tous les éléments ont été retrouvé OUI / NON CF <input type="checkbox"/> NCF <input type="checkbox"/>	
Nom et visa du formateur RE <input type="checkbox"/> personnel habilité <input type="checkbox"/>		Nom et visa du formateur RE <input type="checkbox"/> personnel habilité <input type="checkbox"/>		Nom et visa du formateur RE <input type="checkbox"/> personnel habilité <input type="checkbox"/>	

L'opérateur ..... est habilité à effectuer le vide de ligne sur la ligne de production.....		
Nom et visa opérateur	Nom et visa responsable d'équipe	Nom et visa Assurance Qualité

## Annexe 8 : Représentation du diagramme d'Ishikawa



## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 1, Chapitre 5 : Production, 5.40, Partie 1, Chapitre 5 : Conditionnement, 5.50, édition 2017.
2. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 3, Gestion du risque qualité (ICH Q9), Introduction, édition 2017.
3. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 3, Principes de la gestion du risque qualité, édition 2017.
4. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie 2, Glossaire, édition 2017.
5. Informations de sécurité - Retraits de lots et de produits - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits>
6. Endotoxine. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 1 août 2018]. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Endotoxine&oldid=127080521>
7. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexes (Lignes directrices particulières), LD.1. Fabrication des médicaments stériles, Dernières étapes de la fabrication, 117, édition 2017.
8. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 4 : Documentation, Principe, édition 2017.
9. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 4 : Documentation, Principe, édition 2017.
10. Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé CE, Guide Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 4 : Documentation, Principe, édition 2017.

**TITRE DE LA THÈSE :**

VIDE DE LIGNE : ENJEUX ET PRATIQUES EN INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE

**AUTEUR :** Franck MOUREAU

**RESUMÉ :**

Dans le domaine pharmaceutique, il est primordial de tenir des engagements concernant la qualité. Il en va de la santé des patients, ainsi que du bon fonctionnement de l'entreprise. Toutes les étapes de production sont soumises à des exigences réglementaires, notamment celle des Bonnes Pratiques de Fabrication. Lors de la fabrication d'un médicament il est essentiel de suivre des processus définis, maîtrisés et détaillés afin de produire des médicaments conformes aux réglementations. Parmi eux, le vide de ligne représente l'étape la plus critique à contrôler.

Ce contrôle représente un enjeu majeur dans la maîtrise de l'apparition des risques au sein des laboratoires pharmaceutiques. Il consiste à éliminer des zones de production toutes traces d'un lot de médicament achevé se trouvant sur la ligne de production et aux abords. Le vide de ligne concerne toutes les phases de fabrication d'un médicament et les sources d'erreurs sont nombreuses. Une défaillance peut conduire à l'apparition d'une contamination croisée, contamination d'une matière ou d'un produit par un(e) autre, et engendrer des conséquences graves. On parle alors d'une non-conformité.

Cette thèse est composée de trois parties. La première présente les généralités sur le vide de ligne, notamment ce qui entoure sa pratique en industrie pharmaceutique (équipement, documentation et personnel) et sur les contaminations croisées. La seconde aborde les difficultés liées au vide de ligne et ce qui est mis en place pour maîtriser l'apparition de non-conformités. Enfin, la dernière traite d'un cas concret d'investigation sur une contamination croisée liée à une défaillance du vide de ligne.

**MOTS-CLÉS :** qualité, vide de ligne, réglementation, contamination croisée, habilitation, non-conformité, investigation