



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**THESE**

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 2018 par

M. LE DRU Erwan

Né le 30 Avril 1990

A Vannes

\*\*\*\*\*

**Plan de Prévention des Contaminations Croisées  
Sur Ligne de Conditionnement**

\*\*\*\*\*

JURY

M. FESSI Hatem, Professeur

Mme BOURGEOIS Sandrine, Maître de Conférences

M. GARCIA Maxime, Docteur en Pharmacie

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Isabelle DANIEL

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEYH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

- Monsieur Christian BARRES (Pr)
  - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  - Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

- Monsieur Michel TOD (PU – PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

- Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

- Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
  - Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

- Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
  - Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

- Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
  - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
  - Madame Sarah HUET (AHU)
  - Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUXBIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

- Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
  - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
  - Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

- Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
  - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
  - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

## Remerciements :

Je tiens à remercier,

### **Les membres du jury**

#### **À M. le professeur H. FESSI,**

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

#### **À Mme le professeur S. BOURGEOIS,**

Merci de m'avoir encadré pour ce projet. Je vous remercie pour vos conseils, Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

#### **À M. M GARCIA,**

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

#### **À mon père,**

Pour m'avoir aidé pendant mes années d'études, merci d'avoir cru en moi et de me soutenir encore et toujours.

#### **À ma mère,**

Toujours présente et à qui je pense très fort.

#### **À mon frère,**

Pour tous nos bons moments passés ensemble et pour s'être soutenus l'un l'autre pendant les moments difficiles.

#### **À Justine,**

Que j'aime et qui m'a soutenu et motivé pendant cette année. J'espère que l'on va continuer longtemps comme ça.

#### **À ma grand-mère,**

Pour sa gentillesse et sa bonne humeur. Pour m'avoir toujours encouragé.

**À ma famille,**

Pour leur présence et pour m'avoir fait partager des moments magiques, malgré ces dernières semaines compliquées.

**À mes tocards,**

Pour tous nos excellents moments, nos délires, nos conneries, Fanny, Quitterie, Mélanie, Héloïse, Charlotte, Louise, Clémence, Jeanne, Florian, Olivier, Clément, Paul, Mathieu, David, Romain, Corentin, Florent.

**Aux amis de pharma** de la première heure,

Pour tous ces bons moments : Myriam, Marie, Aurélie, Maxime, Romain, Pierre, Vincent, Nicolas, Thomas, Laurent.

**À mes amis du master** de Toulouse,

Pour notre superbe année en Occitanie, Camille, Estelle, Rita, Amandine, Imen, Raphael, Stéphane, Guillermo, Guillaume, Yves.

**Pour le groupe de Sanofi LTR** et notamment Pierre mon Co-stagiaire (vive R4),

Pour m'avoir fait découvrir la Normandie.

**Pour l'équipe AQ de Merial Toulouse,**

Qui m'a beaucoup apporté et permis d'acquérir une expérience en or.

**Pour l'équipe de Patheon**

Pour l'accueil et qui me permet de progresser jour après jour.

## Table des matières

Table des figures.....	11
Glossaire.....	12
Introduction.....	13
Partie 1 : Conditionnement forme solide – Comprimés – Gélules.....	16
I. Définition.....	16
II. Conditionnement primaire.....	16
1) Les rôles du conditionnement primaire.....	17
2) Les matériaux utilisés :.....	18
3) Formage des blisters et introduction des comprimés.....	22
III. Conditionnement secondaire.....	25
1) Description.....	25
2) Procédé du conditionnement secondaire :.....	26
IV. Conditionnement Tertiaire.....	30
1) Les encaisseuses.....	30
2) Les palettiseurs.....	31
V. Les contrôles de conditionnement.....	32
1) Contrôles des équipements automatisés.....	32
2) Contrôle manuel :.....	33
VI. Sérialisation.....	36
Partie 2 : contaminations croisées et moyen de prévention.....	38
I. Définition :.....	38
II. La contamination croisée :.....	38
1) Définition.....	38
2) Conséquence d'une contamination croisée :.....	40
III. Moyens mis en œuvre pour éviter les contaminations croisées pendant le conditionnement :.....	43

1) Le vide de ligne .....	43
2) Documentation .....	48
3) Formation du personnel.....	53
Partie 3 : Plan de prévention des contaminations :.....	56
I. Présentation et objectif .....	56
II. Préparation du plan de prévention .....	57
III. Réalisation du plan de prévention.....	60
1) Présentation .....	60
2) Inspection sur atelier .....	61
IV. Bilan et mise en place d'action .....	62
1) Bilan des inspections .....	62
2) Plan d'action.....	64
V. Suivi des actions .....	65
Conclusion .....	66
Bibliographie .....	68
ANNEXE :.....	71

## Table des figures

FIGURE 1: THERMOFORMEUSE POUR BLISTER .....	17
FIGURE 2: SCHEMA DE THERMOFORMAGE DES BLISTERS .....	22
FIGURE 3: SCHEMA ET PHOTO DE DISTRIBUTION DES COMPRIMES .....	23
FIGURE 4: MARQUAGE DES MENTIONS VARIABLES SUR BLISTER.....	24
FIGURE 5 SCHEMA BLISTER .....	24
FIGURE 6: ETUYEUSE PHARMACEUTIQUE .....	25
FIGURE 7: SCHEMA MISE EN ETUI D'UN BLISTER.....	26
FIGURE 8: INSCRIPTION DES MENTIONS VARIABLES ET DATAMATRIX SUR ETUI .....	29
FIGURE 9: ENCAISSEUSE PHARMACEUTIQUE .....	31
FIGURE 10: PRINCIPE DE SERIALISATION .....	36
FIGURE 11: STATION DATAMATRIX .....	37
FIGURE 12: SYSTEME D'AGREGATION.....	37
FIGURE 13: EXEMPLE CONTAMINATION CROISEE DE DEUX PF .....	56
FIGURE 14: DIAGRAMME D'ISHIKAWA .....	57
FIGURE 15: PYRAMIDE DOCUMENTAIRE .....	58
FIGURE 16: MATIERE DU CONDITIONNEMENT LES GELULES ET LE BLISTER.....	59

## Glossaire

AC : Article de Conditionnement

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produit de santé

AQ : Assurance Qualité (QA : Quality Assurance)

BPD : Bonne Pratique de Documentation

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

cGMP : Current Good Manufacturing Practice

DDL : Dossier de lots

FDA : Food and Drug Administration

GPAO : Gestion de Production Assistée par Ordinateur

IPC : In Process Control

OP : Ordre de Production

OF : Ordre de Fabrication

PET : Polytéraphthalate d'éthylène

PP : Polypropylène

PVC : Polychlorure de Vinyle

SF : Semi-Fini

PF : Produit Fini

VDL : Vide De Ligne

# Introduction

## **Médicament**

Le médicament n'est pas un simple produit, chaque étape de sa fabrication, son conditionnement et sa distribution doivent être contrôlés afin de garantir au patient la qualité, l'efficacité et l'innocuité du produit.

Il est défini dans le code de la Santé publique (article L.5111-1), qui définit ainsi le médicament : *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »*

Le conditionnement est l'une des étapes critiques de la production. Des méthodes et des contrôles permettent de s'assurer que les opérations sont correctement réalisées et garantissent la qualité des produits.

## **Conditionnement**

Le conditionnement assure trois rôles principaux :

- Protéger le médicament de son environnement
- Informer sur la contenance du produit pour les professionnels de santé et les patients
- Faciliter le transport du produit

Le conditionnement s'organise en trois parties :

- Conditionnement Primaire

C'est l'emballage au contact du produit, il permet la protection contre l'environnement extérieur. Par exemple, pour les comprimés il s'agit du blister ou du pilulier.

- Conditionnement secondaire

Ce sont les éléments permettant de protéger et d'informer. Il est constitué de la notice et de l'étui. Les étuis en cartons permettent de faciliter le transport du blister. La notice explicative est utilisée à des fins informatives, descriptives et légales, elle informe le patient sur le produit. Ces deux éléments contiennent les précautions d'emploi ainsi qu'un visuel permettant de reconnaître le produit facilement.

- Conditionnement tertiaire

Constituer des fardeaux (5 à 10 étuis regroupés) et des cartons (10 à 100) de fardeaux regroupés. C'est le moyen de transport des produits du fabricant vers les distributeurs et les grossistes.

### **Contamination croisée**

La contamination croisée ou « *cross contamination* » se définit comme étant l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans une autre production pharmaceutique, de la matière première réceptionnée jusqu'au produit fini conditionné.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la contamination croisée se définit comme :

- la « contamination d'un produit par un autre » (BPF partie I), ou encore
- la « contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit » (BPF partie II).

Le terme anglais « *mix-up* » est aussi couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, sans que les référentiels pharmaceutiques en donnent une définition officielle. « *Mixup* », dans les bonnes pratiques de fabrication européennes (GMP : *Good Manufacturing Practices*) se rapproche des synonymes « mélange » ou « confusion ».

Pour l'étape de conditionnement, les contaminations croisées peuvent arriver entre deux lots d'un même produit ou deux produits différents.

Il est important de prendre des mesures afin que ces contaminations ne puissent pas arriver. Il existe des moyens de les prévenir comme la formation des opérateurs, les procédures (notamment les vides de ligne), l'état des locaux, les flux de matières.

Ce sujet a été choisi à la suite d'un stage industriel. Le site a connu plusieurs contaminations croisées découvertes sur une ligne de production, mais aussi à la suite de réclamations clients.

Il a été décidé de mettre en place un plan de prévention des contaminations croisées permettant d'analyser les méthodes, la documentation et la formation du personnel. J'ai participé à la création de ce plan de prévention.

## Partie 1 : Conditionnement forme solide – Comprimés – Gélules

### **I. Définition**

Le terme de conditionnement recouvre un ensemble d'opérations qui, à partir d'un produit semi-fini (SF ou produit vrac) et d'articles de conditionnement (AC), conduisent à un produit fini (PF).

D'un point de vue strictement commercial, le conditionnement constitue un mode de présentation des articles pour la vente. Dans le cas d'un médicament, il a un impact nettement plus important sur le produit fini car il est défini réglementairement. En effet, la spécialité pharmaceutique est décrite à l'article L601 du code de la santé publique (ordonnance n°67827 du 23 septembre 1967) comme « un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale... ».

### **II. Conditionnement primaire**

Le conditionnement primaire est l'étape d'insertion du produit dans son premier emballage. Cet emballage est donc en contact avec le produit, il doit assurer la protection du produit vis-à-vis du milieu extérieur, ainsi que d'en garantir la conservation.

Les contenants utilisés pour le conditionnement primaire des formes solides sont principalement le blister et le pilulier pour les comprimés et gélules, et le sachet pour les poudres.

Dans cette partie nous allons détailler particulièrement le conditionnement des comprimés et gélules en blister. L'équipement utilisé est la thermoformeuse.



**FIGURE 1: THERMOFORMEUSE POUR BLISTER**

### **1) Les rôles du conditionnement primaire**

Nous allons détailler les rôles du conditionnement primaire :

- Protection du médicament de l'environnement,

Le blister permet de protéger le comprimé du milieu extérieur. Les conditions extérieures sont très variables et peuvent endommager le produit. L'humidité provoque le gonflement et la désagrégation des comprimés, l'exemple type est le comprimé effervescent qui réagit au contact de l'eau. La lumière a un effet d'oxydation sur certains produits. Les contaminants microbiologiques provoquent des moisissures. Enfin, l'emballage protège des chocs physiques liés aux transports qui peuvent endommager les comprimés.

- Informations

Sur le blister, on trouve la référence du produit, la composition, le dosage, le numéro de lot, la date de péremption. Ces informations sont destinées aux utilisateurs du produit (professionnels de santé ou patients). Les informations sont au contact du comprimé. Le rôle est important car fréquemment l'étui et la notice sont jetés après le traitement, alors que le blister est conservé pour l'automédication. Les impressions permettent donc au patient de connaître la composition du médicament dans le blister.

De même les mentions variables inscrites par estampage comme le numéro de lot et la date de péremption permettent la traçabilité du produit.

- Anti-contrefaçon

Le blister avec ses particularités de fabrication ainsi que ses inscriptions est l'un des nombreux moyens d'assurer la traçabilité du produit et la lutte contre les contrefaçons.

- Facilite l'utilisation

Il doit être facile de désoperculer le comprimé à l'aide de deux doigts.

Il aide à l'observance du traitement. Par exemple, des marquages sont imprimés à côté des alvéoles avec le numéro de jours, ou le jour de la semaine sur les blisters de pilule contraceptive.

- Sécurité d'utilisation :

La sécurité d'utilisation est présente sur les piluliers, un système de protection pour les enfants permet l'ouverture sécurisée du pilulier.

## **2) Les matériaux utilisés :**

Les matériaux utilisés pour le conditionnement primaire sont des matériaux thermoplastiques et des métaux qui ont la propriété de ramollir sous la chaleur et de durcir en refroidissant sans réaction chimique : ceci permet le formage à chaud ou thermoformage.

Les blisters peuvent être également formés à froid à partir d'une couche centrale d'aluminium. Les complexes les plus courants sont: OPA/alu/PVC ou OPA/alu/PP. Bien que très coûteux avec des cadences plus lentes, ces complexes offrent une perméabilité quasi nulle.

### **Le verre :**

C'est un matériau très employé dans le conditionnement pharmaceutique, car il est inerte. Selon la nature du contenu, plusieurs types de verre sont employés, classés en fonction de leur résistance hydrolytique, c'est-à-dire leur résistance à libérer des substances minérales solubles dans l'eau dans des conditions précises de contact. Quatre qualités de verre sont ainsi

distinguées, de type I (résistance hydrolytique élevée) au type IV (résistance hydrolytique faible).

Le verre est constitué de silice ( $\text{SiO}_2$ ) à 59-79% qui est l'élément de base assurant la vitrification. Cette silice provient du sable. Le reste de la composition est : l'oxyde de calcium à 5-12%, l'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) à 12-17%, l'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) à 0.5 à 3%, et enfin de faible quantité d'oxyde de fer, de dioxyde de titane, de potassium et d'oxyde de magnésium.

Le verre utilisé pour les piluliers est un verre de type III et de type IV, avec une résistance hydrolytique faible.

A ces verres des additifs sont ajoutés afin d'améliorer la conservation du produit (comme la coloration du verre afin d'éviter l'oxydation).

### **Des matières plastiques : PVC, PVD**

Les matières plastiques ont une structure macromoléculaire de nature organique. Ce sont des hauts polymères formés de longues chaînes d'un même motif de monomère. Ces chaînes linéaires ou en partie ramifiées, sont plus ou moins fortement liées entre elles par des liaisons transversales.

On distingue deux types de liaisons :

- Entre les différents atomes d'une même chaîne (liaison covalente).
- Entre les chaînes parallèles (liaisons hydrogènes, liaisons polaires, forces de Van Der Waals).

Ces deux types de liaisons permettent les propriétés mécaniques essentielles des matières plastiques : la plasticité et l'élasticité.

La plasticité est l'aptitude d'une masse solide aux déformations permanentes. Elle est due aux possibilités de glissement des macromolécules parallèles les unes par rapport aux autres. La plasticité augmente avec la température, ce qui permet le moulage des alvéoles de blister à chaud.

L'élasticité est l'aptitude d'une matière aux déformations réversibles. Les matières plastiques sont peu élastiques, leur étirement ne provoque qu'un étirement réduit. En revanche les élastomères sont très élastiques.

Matières plastiques utilisées :

- Polyéthylène (PE) :

Très utilisé dans le conditionnement, les propriétés varient avec le degré de cristallinité, la masse moléculaire et la ramification. On distingue deux classes de polyéthylène : « basse densité » et « haute densité ».

- Le polyéthylène de « basse densité » est un solide insipide et inodore. En feuille mince, il est incolore, transparent et souple. Sous forte épaisseur, il est blanchâtre, translucide, flexible et résistant au choc. Il est sensible à la température à partir de 80°C.
- Le polyéthylène de « haute densité » possède une masse moléculaire plus élevée et il est plus dense. Il est blanchâtre, plus opaque et moins souple à la même épaisseur. Il a une bonne tenue à la température jusqu'à environ 115°C.

Le polyéthylène est le matériau le plus utilisé dans le conditionnement. Pour augmenter son efficacité, il est possible de mélanger les polyéthylènes de basse densité et de haute densité. On les utilise pour fabriquer des flacons, des tubes pour comprimés, des piluliers. Il est surtout utilisé avec de l'aluminium, ou d'autres matières plastiques pour former des complexes thermo-soudables utilisés pour les blisters.

- Polypropylène (PP) :

Il est moins utilisé que le polyéthylène; ils ont des propriétés voisines. Il est moins perméable à la vapeur d'eau mais résiste mieux à la température.

Il est utilisé dans le conditionnement en mélange avec du polyéthylène ou avec des copolymères d'éthylène.

- Polychlorure de vinyle ou PVC :

Il est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$  par la chaleur en présence de catalyseurs, la polymérisation est contrôlée pour avoir un poids moléculaire

convenable. C'est une poudre blanche inodore et sans saveur. C'est une matière rigide qui se travaille comme un métal léger.

Ses propriétés sont d'être résistant aux acides, bases, alcools, graisses et solvants organiques. Il est peu perméable à la vapeur, mais cependant plus que le polyéthylène.

C'est un matériau très rigide, et à cause de cette propriété, il est peu utilisé dans le conditionnement. En revanche, ajouté à du plastifiant, il donne une matière plus souple qui convient pour de nombreux usages.

D'autres résines vinyliques sont couramment utilisées, comme le polychlorure de vinylidène qui est obtenu par polymérisation du dichloréthylène, utilisé sous forme de film et de complexe.

- **Polystyrène :**

Le polystyrène est obtenu par polymérisation du styrène :  $C_6H_5=CHCH_2$ .

Il n'est pas toxique, il est incolore, inodore et sans saveur. C'est une matière rigide assez dure qui a l'apparence du verre. Il se moule très facilement par thermoformage. Il est très bon marché et donc très utilisé dans le conditionnement, cependant ce matériau est fragile et sa résistance à la chaleur est limitée. On a souvent recours à des copolymères pour palier à ces défauts : Polystyrène-choc ou polystyrènes-chaleur.

### **Métal :**

Le métal le plus utilisé est l'aluminium, il est particulièrement intéressant pour sa légèreté, sa malléabilité et sa résistance chimique du fait qu'il se forme rapidement en surface une couche protectrice d'alumine.

Les emballages d'aluminium ne sont pas sujets aux phénomènes électrochimiques comme d'autres emballages. Il a l'avantage de donner des sels incolores et inoffensifs, il ne donne pas non plus de goût aux produits.

Il est utilisé pour le conditionnement des comprimés et gélules en blister. Un film d'aluminium est scellé sur un film de matière plastique pour former le blister.

### 3) Formage des blisters et introduction des comprimés

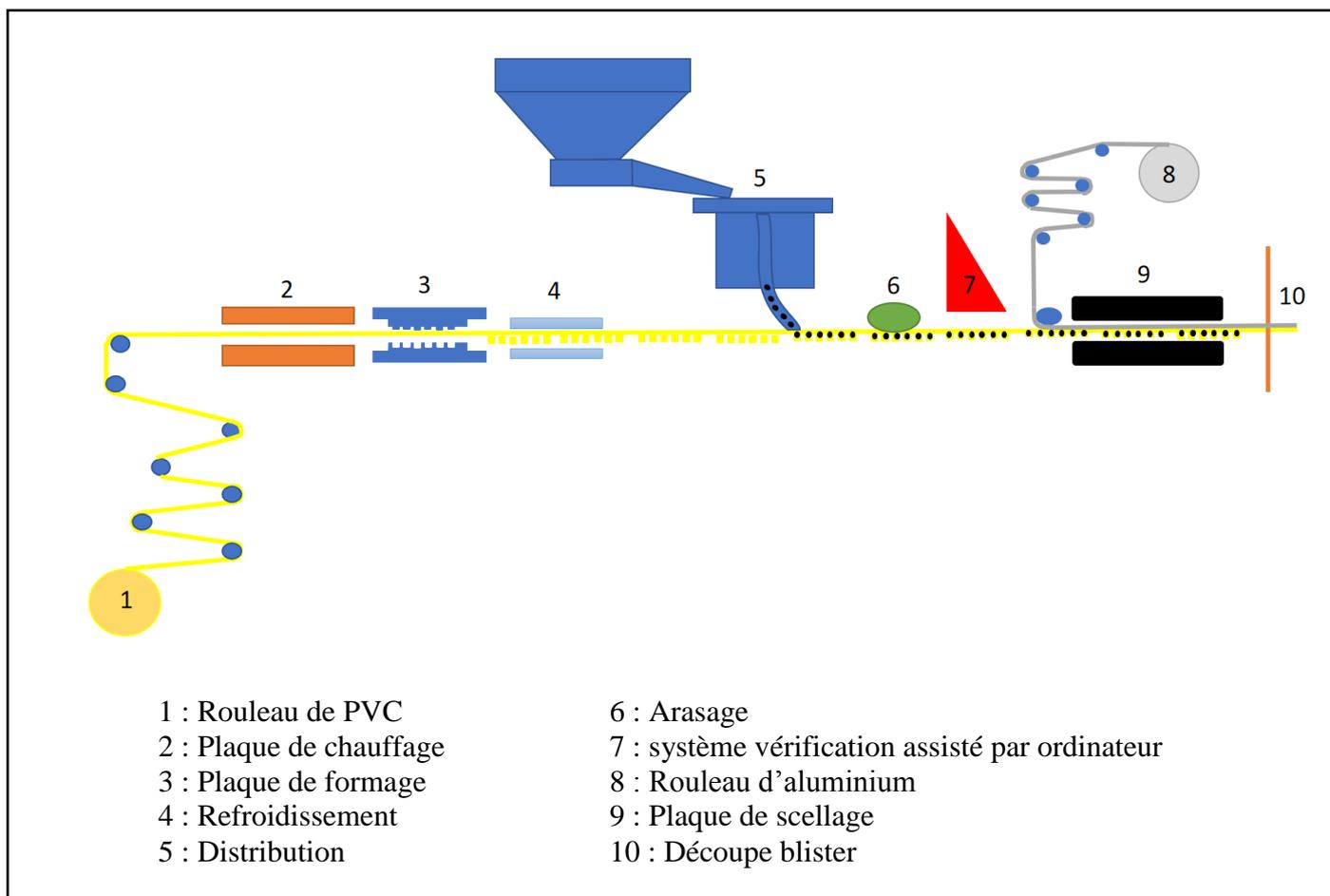


FIGURE 2: SCHEMA DE THERMOFORMAGE DES BLISTERS

- **Formage :**

Représenté par les numéros 2 - 3 - 4 du schéma

C'est la partie où l'on forme les alvéoles du blister sur le rouleau de PVC. Les comprimés et gélules seront introduits dans ces alvéoles.

Le PVC est chauffé entre deux plaques à haute température, environ 120-130°C sur la matière de rouleau utilisée, puis la forme des alvéoles est obtenue par moulage grâce à deux autres plaques (n°3 sur le schéma). La forme et le nombre d'alvéoles sont spécifiques du comprimé et du format de conditionnement. Après avoir formé les alvéoles sur le rouleau de PVC, l'ensemble est refroidi (n°4) pour revenir à température normale.

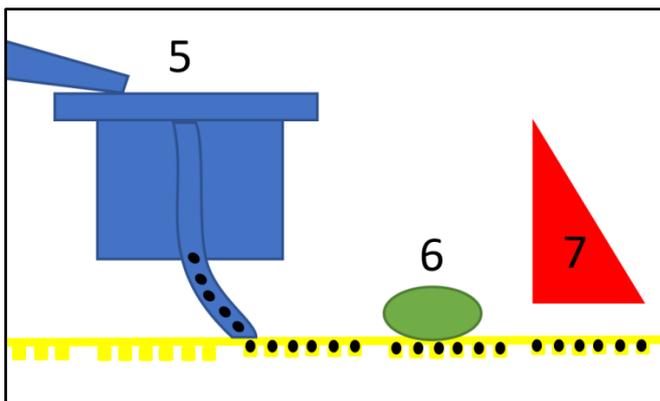
- **Introduction des comprimés – gélules**

Les comprimés et gélules vrac sont amenés depuis la zone de production dans des "saches". Une sachette est placée au-dessus de la trémie d'alimentation ce qui permet d'amener les comprimés dans la thermoformeuse.

A l'ouverture de la sachette, les comprimés sont libérés et descendent dans un système d'introduction, jusqu'à être déposés un par un dans les alvéoles du blister à travers la distribution. (n°5 du schéma)

Un système d'arasage (n°6) permet de s'assurer qu'un seul comprimé est introduit par alvéole et il retire les comprimés supplémentaires sur le rouleau de PVC.

Un système de vision assisté par ordinateur (VAO) fait un contrôle des alvéoles pour vérifier la présence ou l'absence de comprimés dans les alvéoles. S'il y a un manque de comprimé ou de gélule dans l'une des alvéoles, le blister est rejeté.



**FIGURE 3: SCHEMA ET PHOTO DE DISTRIBUTION DES COMPRIMES**

- **Scellage et marquage**

Cette étape consiste à sceller l'aluminium et le PVC pour former le blister (n°9).

Le rouleau d'aluminium est posé sur le rouleau de PVC puis des plaques chauffées appliquent une pression permettant de sceller l'ensemble. Pendant cette opération on réalise aussi le marquage ou l'estampage des blisters. Par pression, l'extrémité du blister est déformée pour faire apparaître les mentions variables du lot (numéro de lot et date de péremption).



**FIGURE 4: MARQUAGE DES MENTIONS VARIABLES SUR BLISTER**

- Composition de l'opercule du blister :

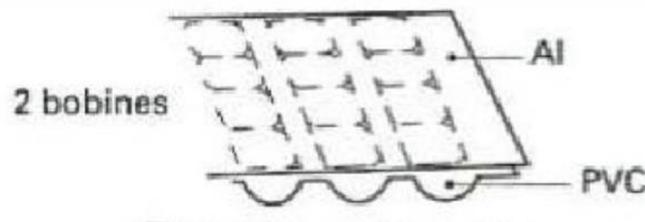
Pour former l'opercule du blister, un complexe à base d'aluminium thermoscellable est utilisé. Celui-ci doit permettre ce thermoscellage sur le support PVC grâce à une laque ou vernis thermocollant. Il doit également être adapté au mode d'ouverture du blister. Voici les différents complexes existants :

Aluminium dur : permet une ouverture du blister par poussée,

Aluminium souple : permet une sécurité enfant,

Alu/papier : pour des opercules pelables ou résistants pour les enfants (épaisseur moindre),

Papier/PET (Polytéréphtalate d'éthylène) /alu (surtout utilisé aux USA) qui imposent de «peler » le premier film pour expulser ensuite le médicament.



**FIGURE 5 SCHEMA BLISTER**

### **III. Conditionnement secondaire**

#### **1) Description**

Le conditionnement secondaire permet de placer le blister ou le pilulier dans un étui avec sa notice d'utilisation. L'équipement utilisé est l'étuyeuse qui assure l'ensemble du conditionnement secondaire. L'étuyeuse peut être associée à une étiqueteuse qui pose des étiquettes ou des vignettes sur les étuis, ainsi qu'à une trieuse pondérale qui permet de contrôler la présence de tous les éléments à la fin du conditionnement secondaire.

Cette étape présente également des points critiques notamment l'insertion du blister et l'impression des mentions variables. Le conditionnement secondaire peut entraîner beaucoup de défauts en termes de qualité ainsi que des contaminations croisées qui concernent les articles de conditionnement.

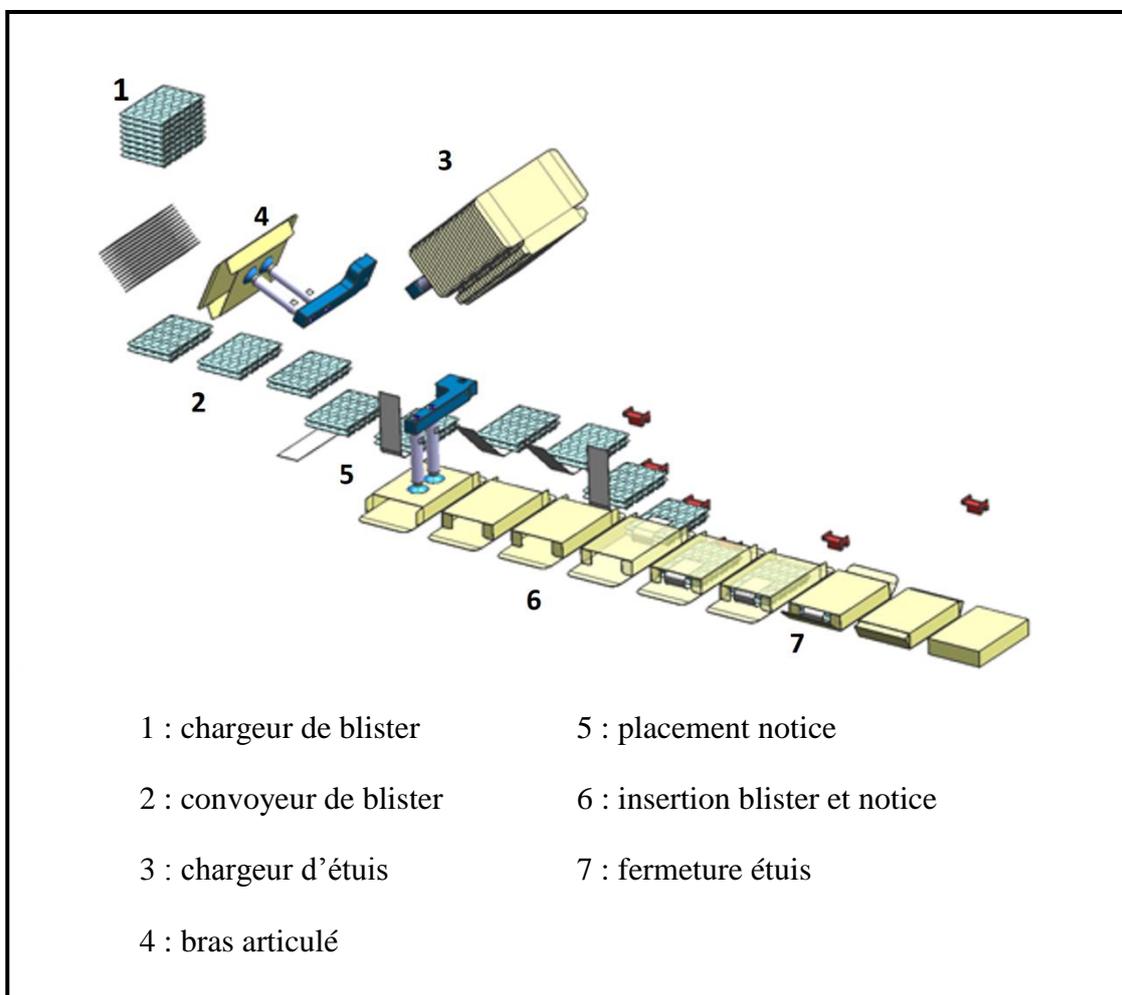


**FIGURE 6: ETUYEUSE PHARMACEUTIQUE**

#### **Matériaux utilisés :**

Le papier et le carton sont très utilisés pour cet emballage extérieur. Ces matériaux sont légers et peu chers. C'est un support pour les indications mais également un support marketing.

## 2) Procédé du conditionnement secondaire :



**FIGURE 7: SCHEMA MISE EN ETUI D'UN BLISTER**

### **Ouverture étuis :(n°4 du schéma)**

Les étuis sont amenés imprimés et découpés sur l'étuyeuse. Ils sont introduits dans un chargeur au cours de la production.

Un système de bras mécanique attrape l'étui puis l'ouvre. Une fois ouvert, il est placé sur le convoyeur de conditionnement.

### **Introduction de la notice :**

La notice contenue dans la boîte du médicament est une information destinée au patient. C'est le mode d'emploi du produit, elle consigne des informations-clés pour aider les patients

à tirer le maximum de bénéfices de leur traitement dans les meilleures conditions de sécurité. Pour chaque spécialité pharmaceutique, la notice contient obligatoirement les rubriques suivantes :

- Composition.
- Indications thérapeutiques.
- Énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament.
- Instruction nécessaire au bon usage.
- Description des effets indésirables.
- Conditions de conservation.

Si elle signale quels sont les bénéfices du traitement, elle aborde aussi clairement les risques qui y sont liés et les moyens de les éviter ou de les minimiser. Des informations d'autant plus importantes à consulter, que le médicament est parfois pris en automédication.

Les notices peuvent être mises en œuvre pour le conditionnement de plusieurs façons:

- Rouleau de notice :

Ce sont des rouleaux de papier sur lesquelles les notices sont imprimées. Ils sont introduits dans l'étuyeuse et par un système de roulement, la notice est amenée et pliée pour l'introduction dans le blister.

Un système de détection de découpe permet de contrôler l'instant où le rouleau est découpé. Une marque sur la notice (souvent un trait noir) est repérée par une cellule de détection et déclenche la découpe de la notice dans l'étuyeuse.

- Notice prédécoupée :

Les notices sont imprimées et prédécoupées individuellement, elles sont placées dans un chargeur. Un système avec des ventouses, attrape la notice et la place sur un tapis, qui met la notice devant le système d'introduction. Elle est ensuite introduite dans l'étui avec le blister par un bouton poussoir.

#### **Insertion blister + notice dans l'étui : (n°5 et 6)**

L'étui ouvert est placé sur un convoyeur. Un système d'alimentation de notices place la notice verticalement et un bouton poussoir insère le blister dans l'étui en pliant la notice. Cette étape est délicate, il faut appliquer la bonne force au bouton poussoir pour que

l'ensemble soit introduit correctement. Une force trop importante risque de déformer et même d'endommager le blister ou la notice, alors qu'une force trop faible provoquera la non-insertion des composants.

C'est aussi un endroit sensible de l'équipement, il est fréquent que des bourrages de notices empêche l'insertion du blister. Avec la force et la vitesse de fonctionnement de l'étuyeuse, des notices peuvent se déchirer et se disperser dans l'étuyeuse.

L'étui, rempli du blister et de la notice, continue sa route le long du convoyeur où il est refermé par un système automatisé (n°7 du schéma)

### **Inscription des mentions variables :**

Les étuis possèdent aussi les mentions variables du lot de production. Elles sont inscrites sur l'une des pattes latérales. Le marquage peut être réalisé par deux techniques : (n°7 du schéma)

- L'estampage : cette technique consiste à réaliser une marque sur l'une des pattes latérales de l'étui par application d'une force de compression qui va déformer le carton et ainsi créer la marque. L'estampage est réalisé pendant la fermeture automatisée. L'estampage est contrôlé manuellement pendant les IPC en cours de lot.
- Par impression : après la fermeture de l'étui, un jet d'encre imprime les mentions variables sur l'une des pattes latérales de l'étui. Puis une cellule de détection contrôle la réalisation de l'impression. Si cette cellule détecte un défaut, l'étui est éjecté. Les étuis éjectés sont triés. Le ou les blisters sont recyclés, c'est-à-dire remis dans le chargeur de blisters pour repasser dans l'étuyeuse.

Les mentions variables sont le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption. Depuis quelques années, l'ajout d'un code Datamatrix permet d'améliorer la traçabilité des produits.



**FIGURE 8: INSCRIPTION DES MENTIONS VARIABLES ET DATAMATRIX SUR ETUI**

## **IV. Conditionnement Tertiaire**

Le conditionnement tertiaire consiste en la mise en fardeau et en carton des produits fabriqués. Une banderoleuse regroupe plusieurs étuis à la sortie de l'étuyeuse et les assemble avec un film plastique. Le plus souvent les étuis sont regroupés en fardeau de 5 à 10 étuis.

Les fardeaux sont ensuite placés dans les cartons qui permettront le transport. Cette étape peut être réalisé manuellement par les opérateurs ou par une encartonneuse qui regroupe au fur et à mesure les fardeaux.

### **1) Les encaisseuses**

Les encaisseuses regroupent les étuis en caisses pour l'expédition. Cette caisse (ou carton) est ensuite scotchée et marquée, avant d'être placée sur la palette.

Les cartons sont livrés à plat. La machine met en forme le carton à l'aide de bras à ventouses pendant que les étuis s'empilent en plusieurs couches. Le fond du carton est plié puis les étuis sont ensuite insérés dans le carton qui continue sa course, prêt à être fermé. Il est ensuite fermé par des bandes collantes. L'encaissage peut être manuel, semi-automatique (il faut former le carton et l'accompagner jusqu'à la fermeture, mais l'insertion des étuis est automatique) ou complètement automatisé.

Les principales problématiques sont au niveau du banderolage (fermeture à l'aide de bandes autocollantes), du marquage (jet d'encre ou rouleaux encreurs) et au niveau de la fermeture (pliage des rabats).

L'encaissage peut aussi est réalisé de façon manuelle.



**FIGURE 9: ENCAISSEUSE PHARMACEUTIQUE**

## **2) Les palettiseurs**

Placé en fin de ligne de conditionnement, le palettiseur permet de mettre les cartons sous forme de palettes. Il suit des plans définis qui sont optimisés pour permettre un gain de place et une bonne stabilité (ceci est nécessaire pour l'expédition et le stockage).

Le palettiseur effectue par définition ce qu'on appelle la "palettisation". C'est-à-dire qu'un bras mécanique prend les cartons dans leur ordre de sortie et les place sur la palette dans la configuration demandée.

Les incidents qui surviennent sont généralement des cartons écrasés ou partiellement abîmés par les bras mécaniques. Dans ces cas, les étuis sont reconditionnés dans un nouveau carton. Il faut veiller en début de lot à ce que le bon plan de palettisation soit choisi. Il est spécifique aux produits, à la taille des cartons et des palettes.

La palettisation peut se faire de façon manuelle.

## **V. Les contrôles de conditionnement**

### **1) Contrôles des équipements automatisés**

Les contrôles de démarrage permettent de s'assurer que chaque équipement garantit la qualité des produits en cours de fabrication.

#### **1-1) Cellules de détection :**

Les cellules de détection sont nombreuses et présentes à différents points stratégiques de la ligne de conditionnement.

Dans l'étuyeuse : il y a des cellules qui permettent de détecter le nombre de blisters introduits par étui. C'est la hauteur des blisters empilés avant leur introduction dans l'étui qui est contrôlée. Il existe également des cellules de détection de présence de la notice ou de l'étui, juste avant l'introduction des blisters dans cet étui. Il existe des cellules de détection des vignettes (soit sur le rouleau de vignettes, soit directement sur la boîte après son dépôt) ainsi que des cellules détectant la présence des mentions variables.

Ces cellules de détection sont testées en créant manuellement l'erreur. Par exemple, une notice est prélevée et l'arrêt de l'encartonneuse est contrôlé.

#### **1-2) Caméra VAO**

La présence des comprimés est vérifiée par une caméra VAO (vision assistée par ordinateur), cette caméra se situe après le remplissage du rouleau de PVC et avant le scellage avec l'aluminium. Elle contrôle les blisters à 100% pour s'assurer de la présence de comprimé dans chaque alvéole. Si une alvéole vide est détectée, le système envoie un message et le blister est rejeté. Un test pour assurer le bon fonctionnement de cette VAO est réalisé à chaque début de lot. Il consiste à placer un blister où un comprimé est absent, et à vérifier que ce blister est éjecté correctement.

### **1-3) Trieuse pondérale :**

La trieuse est paramétrée selon un poids cible correspondant à un étui complet (étui + blister + notice). Si l'un des étuis a un poids qui ne correspond pas à la tolérance, notamment lorsque l'un des éléments est manquant ou qu'un élément supplémentaire est introduit dans l'étui, alors cet étui est éjecté et vérifié manuellement par un opérateur. C'est un moyen de contrôle efficace pour s'assurer que les étuis sont complets.



La vérification de fonctionnement de la trieuse pondérale est réalisée en début de lot. Des étuis tests avec la présence de l'ensemble des composants et des étuis tests où des composants sont manquants permettent le contrôle de fonctionnement.

## **2) Contrôle manuel :**

### **2-1) Vérification de la présentation :**

La présentation est l'apparence du produit fini. Elle est différente pour deux lots d'un même produit, et elle est liée aux articles de conditionnements utilisés. Le semi-fini reste le même.

La présentation est spécifique d'un format et de la destination du produit. Par exemple, la présentation n'est pas semblable pour un même lot à destination de la France ou de l'Angleterre.

Le contrôle de la présentation s'effectue par la lecture électronique ou manuelle des codes-barres et des codes articles de tous les articles de conditionnement.

Ce contrôle est systématiquement réalisé en début de production de lot, par les opérateurs ainsi que par la supervision, qui donne l'autorisation de conditionnement.

## **2-2) Contrôle de marquage**

- Marquage des blisters

Le marquage des blisters est réalisé dans la thermoformeuse. La vérification de ce marquage se fait en début de lot par un double contrôle de plusieurs « pas » de blister. La qualité du marquage ainsi que la conformité des inscriptions sont vérifiées. Il faut que les inscriptions soient sans défaut et correctement lisibles.

- Marquage des étuis :

Par le même principe que les blisters, les étuis sont contrôlés en début de lot afin de vérifier que les paramètres de marquage sont corrects. La qualité de l'impression est vérifiée ainsi que la conformité de l'inscription. Le code Datamatrix est également vérifié pour s'assurer qu'il est bien détecté tout au long de la production du lot.

## **2-3) Contrôle IPC**

Les contrôles en cours de production ou IPC (*in process control*) sont réalisés toutes les 30 minutes. Ils permettent de s'assurer du bon fonctionnement des processus de conditionnement. Étant réalisés à intervalles réguliers, ils permettent en cas de défaut constaté de séparer la partie de production impactée.

- Contrôle statistique :

Pour réaliser ce contrôle on prélève un échantillon de PF en bout de ligne.

Sur les blisters, on vérifie : l'aspect du blister et l'absence de défaut, la lisibilité et la conformité du marquage, la présence des comprimés dans chaque alvéole.

Sur les étuis, on vérifie : l'aspect de l'étui, la lisibilité et la conformité du marquage, la présence du/des blisters, la présence d'une notice.

Un exemple de défaut retrouvé lors des contrôles est la présence de malformation pendant le formage des alvéoles, dans ces cas les alvéoles auront une forme différente des autres, ce problème peut être dû à la température de formage, ou à l'usure des plaques de formage. Il

pose un problème d'étanchéité et d'intégrité des blisters. Lors d'un contrôle non conforme, les opérateurs arrêtent la ligne et réalisent des réglages permettant de corriger le défaut.

Selon l'impact de ce défaut, une déviation ou anomalie qualité peut être ouverte. La partie de production entre la détection du défaut et le dernier contrôle conforme, est séparée pour être analysée.

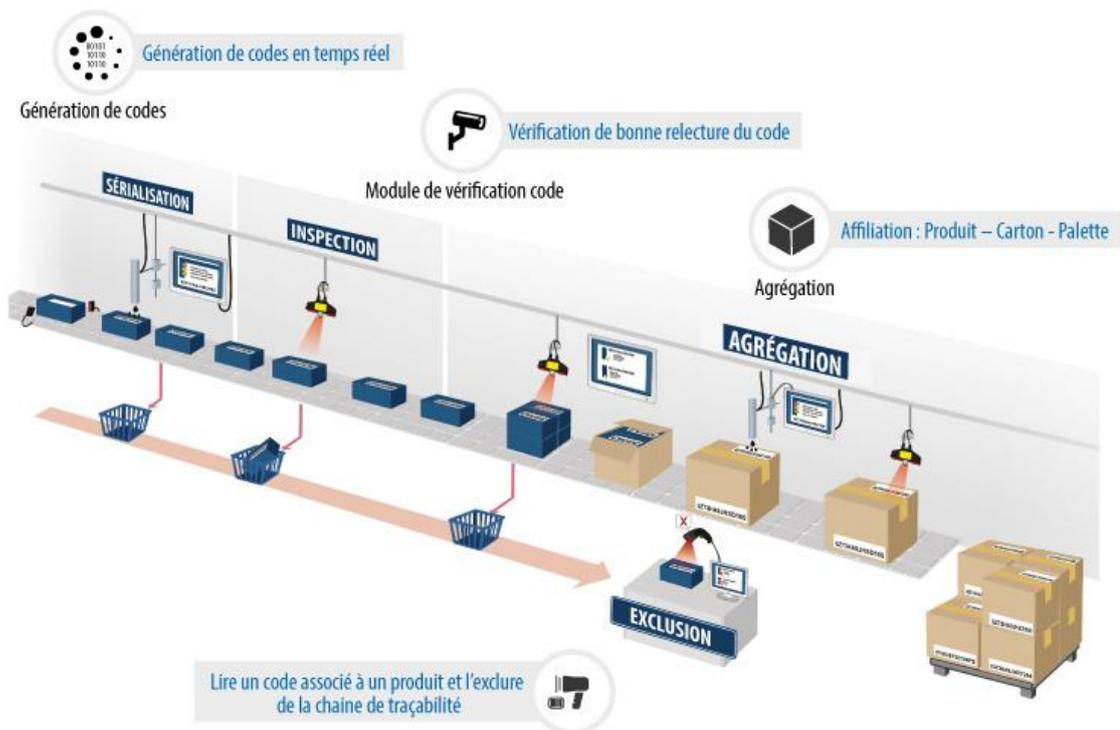
- Le test d'étanchéité :

Pour réaliser ce test, plusieurs blisters sont placés dans un bac contenant de l'eau et un colorant, la plupart du temps il s'agit de bleu de méthylène. Les blisters sont mis sous pression pendant 60 secondes, ils sont ensuite vérifiés visuellement. Si l'un des blisters n'est pas étanche, l'eau s'infiltré dans les alvéoles et entre au contact des comprimés, le comprimé va alors changer de couleur et grossir légèrement.

## VI. Sériation

La sériation est une méthode récente permettant d'assurer la traçabilité des lots et de lutter contre la contrefaçon. Le but est d'arriver à marquer et suivre chaque boîte de médicaments grâce à un identifiant unique apposé sur le conditionnement. Ce numéro de série sera intégré au code Datamatrix. La maille de la traçabilité s'affine, elle passe du lot à la boîte.

L'idée de base de la sériation est très simple à comprendre, mais très difficile à mettre en œuvre dans le processus de fabrication. Elle exige un système complet pour suivre et retracer le passage des médicaments dans la chaîne d'approvisionnement. Un programme de sériation représente l'histoire complète d'un produit donnée, du fabricant au point de distribution.



**FIGURE 10: PRINCIPE DE SERIALISATION**

Uniques et sécurisés, les codes sont générés en temps réel, à la volée, directement sur la ligne de fabrication du produit. Chaque code inclut des données liées à la fabrication (date, heure, localisation, etc.) et également des données intrinsèques au produit qui est marqué.

Les codes peuvent être appliqués sur n'importe quels types de produits, quel que soit l'environnement de production. Ils peuvent être marqués par un code lisible par l'homme

(caractères alphanumériques) et / ou sous forme de code lisible par machine (Datamatrix). Le marquage peut également être sécurisé via une impression.

**Station Datamatrix** : il s'agit du système qui réalise l'impression du code Datamatrix spécifique sur les étuis.



**FIGURE 11: STATION DATAMATRIX**

**Agrégation** : le système d'agrégation permet le suivi des étuis dans la caisse. Chaque étage d'étuis est enregistré, avec la localisation exacte de chaque étui dans les cartons.



**FIGURE 12: SYSTEME D'AGREGATION**

## Partie 2 : contaminations croisées et moyen de prévention

### I. Définition :

La contamination est : « 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 » (BPF chapitre II).

La contamination entraîne donc un défaut de qualité pour le produit fini (PF) ; ainsi, le médicament ne répond plus aux exigences du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché : la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Tout au long de la vie du médicament, il est exposé à beaucoup de sources de contamination. Afin d'apporter sur le marché un produit conforme aux exigences réglementaires, le risque de contamination doit être parfaitement maîtrisé.

Il existe plusieurs types de contamination :

- Contamination croisée
- Contamination particulaire,
- Contamination microbiologique,
- Contamination chimique.

### II. La contamination croisée :

#### 1) Définition

La contamination croisée ou « *cross contamination* » se définit comme étant l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans un autre produit en cours de production, cette contamination peut se produire dès la réception des matières premières et jusqu'à la libération du produit fini.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, la contamination croisée se définit comme :

- la « contamination d'un produit par un autre » (BPF partie I)

- la « contamination d'une matière ou d'un produit, par une autre matière ou par un autre produit » (BPF partie II).

Le terme anglais « *mix-up* » est aussi couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, mais il a principalement le sens de « mélange » ou « confusion ».

On peut distinguer deux types de contamination croisée :

– la contamination successive : lorsque les équipements ne sont pas dédiés ; c'est-à-dire qu'un équipement est utilisé pour fabriquer plusieurs produits différents. Un élément du précédent produit reste dans l'équipement et vient contaminer la fabrication du lot suivant.

– la contamination simultanée : lorsque plusieurs produits différents sont fabriqués de façon simultanée dans des ateliers proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l'origine d'une telle contamination en transportant le produit d'une zone vers une autre, d'où l'intérêt de la maîtrise des flux.

Concernant les lignes de conditionnement, la contamination croisée provient d'un mélange de composants de lots différents. Ceci concerne :

- Les articles de conditionnement (AC) : Les contaminations croisées peuvent concerner les AC primaires et secondaires. Par exemple, on retrouvera dans ce cas la présence d'une notice dans un étui ne lui correspondant pas, ou encore un blister renfermant un comprimé du lot précédent.
- La documentation : Le dossier de lot est le document principal de la production d'un lot de médicament. Il retrace l'historique des étapes de fabrication et de conditionnement. La substitution ou le mélange d'une feuille du dossier du lot avec une autre feuille du dossier du lot suivant est considéré comme une contamination croisée. Cette contamination peut avoir lieu directement sur l'atelier, si une feuille volante est égarée ou lors de la revue du dossier de lot pour mise en conformité. Si un défaut est mis en évidence, le dossier de lot est le document de référence permettant d'enquêter et ainsi de retrouver l'origine du défaut.
- Les semi-finis (comprimés, gélules, capsules, solution vrac, ...) : Sur les lignes dites «non dédiées », un vide de ligne mal réalisé, entre deux productions de médicaments

différents, peut laisser des comprimés de l'ancienne production dans la trémie d'alimentation de la thermoformeuse. Ces anciens comprimés se retrouveront mélangés aux comprimés de la nouvelle production. Ce cas de contamination croisée est le plus grave qui puisse être retrouvé sur un site de production.

- Le personnel : lorsque les lignes de production sont proches, les opérateurs circulent facilement d'une ligne à l'autre. Si les vêtements sont mal adaptés (présence de poche permettant d'insérer des étuis par exemple), il y a la possibilité de relarguer des éléments sur l'atelier voisin.

## **2) Conséquence d'une contamination croisée :**

### **2-1) Santé publique**

Les conséquences sanitaires d'une contamination croisée prennent effet lorsque le médicament est libéré dans son circuit de distribution (hôpitaux, pharmacies d'officine, patients). La gravité et les conséquences dépendent du moment où on détectera le cas de contamination croisée.

### **2-2) Effet sur la santé :**

Pour le patient, un médicament doit garantir qualité, sécurité et efficacité. La contamination croisée entraîne une modification de qualité du produit et peut donc avoir un impact sur la santé du patient en déclenchant une erreur thérapeutique.

Les conséquences peuvent être :

- une altération de l'effet pharmacologique prévu (diminution ou augmentation de l'effet),
- l'apparition d'un effet pharmacologique ou toxique indésirable,
- une sensibilisation (allergie),
- une modification de la stabilité.

Ces phénomènes ne sont pas acceptables car les conséquences peuvent aller jusqu'à la mort du patient, effet pharmacologique différent de celui attendu (voir exemple).

### **2-3) Critères de gravité**

Les conséquences sur la santé des patients peuvent être désastreuses selon la nature des produits, la voie d'administration et la durée du traitement. L'industrie pharmaceutique doit prendre en compte ces facteurs dans son analyse de risque de contamination croisée.

Les médicaments à risque majeur en cas de contamination croisée sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période.

### **2-4) Image de l'entreprise :**

Défauts qualité : Un médicament victime d'une contamination croisée est une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. L'industriel peut recevoir une réclamation de la part de l'utilisateur. Ce sont les cas reçus qui ont déclenché la mise en place du plan de prévention.

Rappel de lot : Les contaminations sont l'une des principales causes de rappel de lots. Lorsqu'un médicament est sur le marché et qu'il a été le fruit d'une contamination croisée, l'industrie pharmaceutique, en accord avec l'agence du médicament, retire immédiatement le lot impacté du marché afin de ne pas disséminer le risque à grande échelle. Les rappels de lot sont publiés sur le site internet de l'ANSM dans la section « informations de sécurité », puis relayés par communiqués de presse aux médias et professionnels de santé.

Perte économique : Plus une erreur arrive loin dans le processus de fabrication et de distribution, plus elle coûte cher à l'entreprise. A l'inverse, une détection précoce limite le coût de la non-qualité. C'est pour cela qu'à chaque étape de la vie du médicament, l'entreprise met en place des contrôles afin de détecter toute anomalie. Si la contamination croisée a lieu sur un produit et est repérée immédiatement sur la ligne de conditionnement ou sur le site de production, alors l'impact financier et médiatique sera faible (mise en rejet du lot). Le coût sera plus élevé si elle est repérée au contrôle qualité, lorsque le produit est sorti de l'atelier ; il faut trier et reconstruire le lot. Dans le pire des cas, le lot est détruit, c'est la plus importante perte pour l'entreprise.

Les pertes engendrées par une contamination croisée détectée une fois le lot de médicaments commercialisé sont considérables (frais de retrait de lot, d'enquête, ...). Dans

certains cas graves, le laboratoire pharmaceutique doit dédommager les patients victimes de l'erreur thérapeutique et détruire tous les lots de médicaments mis en cause.

Temps moyens mis en œuvre : A partir du moment où l'on détecte une contamination croisée, une enquête est initiée afin de déterminer la cause et d'identifier les lots impactés. Cela va impliquer une équipe opérationnelle (assurance qualité, production, maintenance, ...) qui se consacre à l'investigation et non plus à ses activités quotidiennes. De même la ligne de conditionnement peut être arrêtée, ce qui provoque une perte instantanée de productivité et donc de rentabilité.

Réputation de l'entreprise : un cas de contamination croisée tombé dans le domaine public intéresse particulièrement les médias. L'emballage médiatique génère des situations de crise très défavorables pour les laboratoires mis en cause. Ils peuvent se retrouver totalement discrédités par l'opinion publique allant même jusqu'au boycott des produits fabriqués par l'usine. Exemple de l'affaire du Furosémide et de l'image médiatique du laboratoire Teva.

Sanction pénale : Pour le pharmacien responsable du site de production où la contamination croisée s'est produite et en fonction de sa gravité, le délit peut être puni de 5 ans d'emprisonnement et de 375.000 euros d'amende selon l'article L5439-1 du CSP. Des peines complémentaires sont applicables, telle que l'interdiction d'exercice de la profession (L5439-3).

## **2-5) Exemple de contamination croisée, parue sur le site de l'ANSM**

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

Début 2017, une ampoule de la spécialité CIDOMYCIN 80mg/2ml solution injectable (DCI : gentamycine, antibiotique) a été détectée dans une boîte de 5 ampoules d'ISOPTINE 5 mg/2 ml (DCI : vérapamil, antagoniste calcique).

Un message d'information est envoyé sur le site de l'ANSM indiquant aux établissements de renvoyer les lots d'ISOPTINE concernés. Mais compte tenu du caractère indispensable de ce médicament, les établissements ont dû faire une vérification des stocks disponibles. Si les

stocks sont insuffisants, les établissements peuvent utiliser les ampoules disponibles à la condition d'effectuer une vérification minutieuse de l'étiquetage de chaque ampoule avant utilisation.

Cet exemple paru sur le site de l'ANSM présente bien l'importance et l'impact d'une contamination croisée provenant du conditionnement. Une ampoule se retrouve dans le lot d'un autre produit. Il faut transmettre l'information de la contamination croisée, prévenir les professionnels de santé et rappeler les lots concernés, ce qui coûte beaucoup de temps et d'argent à l'entreprise.

Concernant l'image de l'entreprise on voit que le nom est cité, ce qui influe sur l'image de l'entreprise.

### **III. Moyens mis en œuvre pour éviter les contaminations croisées pendant le conditionnement :**

#### **1) Le vide de ligne**

A chaque fin de production d'un lot, un vide de ligne est réalisé selon les procédures établies. La vérification visuelle et son enregistrement sont inscrits dans le dossier de lot. Le vide de ligne permet de prévenir efficacement la contamination croisée entre deux produits ou entre deux lots d'un même produit. Lors du conditionnement cette étape du processus est considérée comme critique.

##### **1-1) Définition :**

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication : « avant de commencer toute opération de fabrication ou de conditionnement, la zone de travail, le matériel, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer ; toute matière première, tout produit, résidus de fabrication antérieure ou document devenu inutile doivent être éliminés » (chapitres 5.35 et 5.45).

Le vide de ligne a pour objectif de supprimer les articles de conditionnement, produits, éléments d'impression et documents de la production antérieure lorsque ceux-ci ne sont pas

utiles à la production suivante. Mais aussi, le vide de ligne permet le nettoyage des équipements et le nettoyage du local lorsqu'un conditionnement primaire est réalisé. Ainsi, le vide de ligne apparaît comme une suite d'opérations à effectuer par le personnel habilité, dans un atelier de conditionnement et sur des équipements composant la ligne de conditionnement. L'objectif est de garantir la qualité pharmaceutique des opérations et de lutter contre les contaminations croisées. Ce sont des opérations pharmaceutiques considérées comme critique.

### **1-2) Cas de réalisation des vides de ligne**

Le vide de ligne est réalisé lorsque l'on passe d'une production d'un lot à une autre (éventuellement lors d'un arrêt prolongé de production ou lors d'un événement qualité). Cependant, ce changement de production présente plusieurs cas :

– Vide de ligne total : Le vide de ligne est total lorsqu'il y a un changement de produit ou avant une décontamination. Par changement de produit, on entend passage du conditionnement d'un médicament à un autre médicament totalement différent. Dans ce cas, tous les composants de la production précédente, inutiles à la production suivante, doivent être retirés de l'atelier, semi-finis et articles de conditionnement (notices, étuis, ...), documents (dossier de lot, formulaire). C'est le cas des changements de produits sur une ligne de conditionnement « non-dédiée ».

– Vide de ligne partiel : Lorsque le vide de ligne est partiel, seuls les composants inutiles à la production du lot suivant sont écartés. Plusieurs cas de changement de production partielle sont à considérer :

- Changement de présentation : Dans ces cas, on conserve en zone les semi-finis et articles de conditionnement primaires. Seuls les articles du conditionnement secondaire changent (étiquette, notice, ...). C'est le cas lorsque pendant un lot de semi-finis, lorsqu'on change la destination du produit fini, par exemple un médicament à usage hospitalier qui passe à un même médicament destiné au circuit de distribution ville, ou lorsque le pays de destination change, comme une présentation à destination de la France avec une autre partie du lot à destination de l'Angleterre.
- Changement de lot : Ici, la ligne de conditionnement fabrique le même médicament mais le lot de semi-finis conditionnés change (par exemple passage des comprimés du lot 17001 au lot 17002). Dans ce cas, on retire tous les comprimés de la trémie

d'alimentation et, des contenants de l'atelier de conditionnement, on retire aussi les produits semi-finis. On procède également au changement des éléments de marquage à savoir : le numéro de lot et éventuellement la date de péremption imprimés sur les étuis ou les blisters. Seront conservés dans l'atelier tous les articles de conditionnements primaires, secondaires et tertiaires.

- Changement du code article d'un composant : Dans ce cas, il faut être vigilant à la référence de chaque composant qui entre dans la composition du produit fini. Par exemple, le code article des étuis peut changer entre deux productions du même produit. On écarte alors de la ligne de conditionnement et de l'atelier tous les étuis codés par l'ancienne référence. Tous les autres composants peuvent être conservés sur la ligne.

### **1-3) Effectuer le vide de ligne**

Il faut d'abord définir les règles de base à toute opération de production pour garantir une démarche qualité :

- Les opérateurs doivent connaître la démarche générale du mode opératoire du vide de ligne de la ligne de conditionnement sur laquelle ils travaillent.
- Ils doivent commencer par le vide de ligne (les équipements) et finir par le vide d'atelier.
- Au niveau d'un équipement, le vide de ligne doit être réalisé dans le sens de fabrication, conditionnement primaire, secondaire, tertiaire puis terminé par l'atelier.
- Le personnel renseigne la partie vide de ligne du dossier de lot en temps réel, et au fur et à mesure des points contrôlés.

Les opérations du vide de ligne sont réalisées en deux temps :

- La réalisation du vide de ligne en fin de conditionnement du lot A,
- La vérification de la conformité du vide de ligne en début de conditionnement du lot B.

#### **1-4) Réalisation du vide de ligne**

L'opération de vide de ligne commence en fin de production, à partir du moment où tous les produits finis sont mis en carton et disposés sur les palettes d'expéditions. L'ensemble des équipements qui composent la ligne sont arrêtés, pour des raisons de sécurité.

Il y a deux opérations : le vide de ligne et le nettoyage.

##### **Vide de ligne**

Dans un premier temps, le personnel débarrasse, de la ligne de conditionnement et de l'atelier, tout élément devenu inutile pour la production suivante. Cela concerne les équipements, les bacs de rejets de conditionnement et l'atelier dans sa globalité (sol, bureau, poubelle papier, panneau d'identification...). Le principe de base est de veiller à regarder chaque élément à vider dans son intégralité c'est-à-dire dedans, devant, derrière, au-dessus et en dessous des équipements. Le personnel doit rester attentif aux zones des équipements les plus critiques, il n'hésite pas à ouvrir les carters de sécurité pour explorer l'intégralité de la ligne. En fonction des données de la production suivante, le personnel évacue ou non, en retour magasin, les articles de conditionnement non marqués et les semi-finis devenus inutiles. Les rejets de conditionnement sont comptabilisés et collectés dans la zone prévue à cet effet. Dans le cas d'un vide de ligne partiel les rejets peuvent être recyclés en production.

##### **Nettoyage**

Lorsque tout ce qui n'est pas nécessaire est retiré, les opérateurs effectuent le nettoyage des équipements, la poussière et les comprimés ou gélules, provenant de la production précédente sont enlevés. Le nettoyage est réalisé à chaque changement de lot. Il se concentre sur la thermoformeuse où se déroule le conditionnement primaire. En effet lors du passage des comprimés dans la trémie et le système de distribution, beaucoup de poussière se disperse dans la machine.

Un nettoyage des locaux est réalisé régulièrement par une société extérieure. Cependant si il y a trop de poussière dans les locaux lors d'un changement de lot, un dépoussiérage est réalisé pour garder le local propre.

## **Vérification du vide de ligne**

La vérification du vide de ligne représente le dernier verrou de sécurité avant de commencer la production d'un nouveau lot. De plus, cette opération est une exigence des Bonnes Pratiques de Fabrication (chapitre 5.45) avant tout début de conditionnement.

La vérification des vides de ligne s'effectue par un opérateur différent de la réalisation du vide de ligne. Il faut obligatoirement deux personnes bien distinctes pour un contrôle efficace, ceci permet un double contrôle. De la même façon que pour les opérations de réalisation, la vérification du vide de ligne commence par les équipements et finit par l'atelier, et se déroule dans le sens de fabrication. Lors de la vérification, l'opérateur vérifie les mêmes items que pour le vide de ligne, ainsi que la propreté visuelle du matériel. Cette opération est tracée dans la partie vérification du vide de ligne du dossier de lot de la production suivante. Un vide de ligne correctement réalisé et une vérification de celui-ci conforme, permettent de garantir l'aptitude de la ligne à conditionner un nouveau produit.

## **Non-conformité du vide de ligne**

C'est précisément le cas lorsque l'on retrouve en atelier des articles de conditionnement ou des semi-finis du produit précédemment conditionné, après une opération de réalisation de vide de ligne, alors qu'ils sont inutiles à la nouvelle production. Si la vérification n'est pas conforme ; alors le vérificateur qui constate un problème le signale à la personne ayant effectué le vide de ligne. Lorsque l'anomalie est corrigée, la vérification peut reprendre. En cas d'anomalie grave ou inhabituelle, la supervision de production est informée et peut être consultée afin de décider des mesures à prendre. Dans certains cas un événement qualité est créé pour tracer et enquêter sur le défaut retrouvé.

### **1-5) Personnel réalisant le vide de ligne**

Le vide de ligne est impérativement réalisé par le personnel formé sur la ligne de conditionnement concernée. Il est indispensable que l'opérateur soit habitué au fonctionnement de la ligne de conditionnement sur laquelle il effectuera son vide de ligne. Les opérateurs d'une ligne de conditionnement ne sont pas habilités à faire un vide de ligne sur

une autre ligne de conditionnement s'ils n'y sont pas formés. Pour qu'un opérateur soit habilité à effectuer un vide de ligne, il aura préalablement été qualifié suivant un programme de formation dûment établi. Il faudra différencier la qualification à la réalisation du vide de ligne et la qualification à la vérification du vide de ligne. En effet, la vérification est le dernier contrôle qualité avant de commencer une production conforme. L'opérateur responsable de ce contrôle devra être doublement sensibilisé à sa responsabilité.

### **1-6) Vide de ligne électronique**

Cette technologie est en essai depuis quelques années. Des étiquettes avec des codes-barres sont placées à chaque point de contrôle qui doivent être vérifiés lors du vide de ligne. La réalisation du vide de ligne est effectuée avec un lecteur code barre, après la vérification d'une zone, l'opérateur scanne le code barre ce qui indique que la vérification a été effectuée. La validation du vide de ligne n'est possible que lorsque l'ensemble des codes-barres a été scanné.

La vérification du vide de ligne est effectuée de la même manière.

Cette technologie permet d'avoir un système informatique qui trace les points vérifiés.

## **2) Documentation**

Les opérations de vides de ligne sont documentées dans une procédure, afin de fixer des bases communes pour les opérateurs sur toutes les lignes de conditionnement. Un mode opératoire donne les points de contrôles spécifiques à chaque ligne de conditionnement. Enfin, on s'assure que les opérations soient correctement effectuées par l'habilitation conforme des opérateurs.

Les opérateurs renseignent en temps réel dans le dossier de lot la réalisation du vide de ligne.

### **2-1) Dossier de lot :**

#### **Définition :**

Le dossier de lot regroupe un ensemble de documents et de check-lists complétés au fur et à mesure de la production d'un lot, retraçant toutes les données de sa fabrication.

Le dossier de lot est un document réglementé qui doit répondre aux exigences des BPF. Il doit être mis à jour régulièrement. Selon les BPF, version en vigueur, les lignes directrices suivantes sont obligatoires :

- « Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent correspondre aux dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »

- « Les documents doivent être agréés, signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. »

- « Les documents ne peuvent être ambigus : le titre, la nature et l'objet doivent être clairement indiqués. Ils doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles. Le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite. »

- « Les documents doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. »

- « Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant. »

- « Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »

- « Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la fabrication des médicaments puissent être reconstituées. »

En effet, un dossier de lot est donc l'ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

### **Dossier de conditionnement du lot**

Un dossier de conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné, chaque présentation. Il doit se baser sur les éléments correspondants aux instructions de conditionnement et il doit contenir les informations suivantes :

- Le nom et le numéro de lot du produit,
- Les dates et heures des opérations de conditionnement,
- L'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations,
- Les enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement,
- Les informations sur les opérations de conditionnement réalisées, y compris les références aux équipements et aux lignes de conditionnement utilisées,
- Des échantillons des articles de conditionnement marqués, y compris les modèles des codes de lot et des dates de péremption,
- Des notes détaillées portant sur tout problème et événement inhabituel, avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement,
- Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés en stock et les quantités de produit obtenu, avec le bilan comparatif. Lorsque des systèmes de contrôles électroniques robustes sont en place durant le conditionnement, il peut être justifié de ne pas inclure cette information,
- L'approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

#### **Composition du dossier de lot :**

- Page de garde

Dans la page de garde doit figurer le nom du produit et son code informatique, par exemple le code GPAO (logiciel de Gestion de la Production Assistée par Ordinateur). Le dossier de lot est édité informatiquement. Les informations de la page de garde : le numéro de lot, la date de fabrication, la destination, le marquage appliqué et la date de péremption. Cette page est toujours signée par les différents responsables : production et assurance qualité, pour valider la conformité du dossier associé et avoir l'autorisation de libérer le lot de produit fini.

- Corps du dossier

C'est la partie du dossier où toutes les opérations réalisées pour la production du médicament sont répertoriées par les différents intervenants.

Cette partie est construite de façon à ce que toutes les instructions de conditionnement soient écrites. Les opérateurs n'ont qu'à suivre les instructions pour préparer la ligne de conditionnement en début de lot et réaliser les contrôles de démarrage et les contrôles de fonctionnement (IPC).

A chaque opération effectuée, les opérateurs apposent leurs visas dans les cases ou lignes dédiées pour attester de la réalisation de l'opération.

- Opérations de conditionnement

C'est un document détaillant toutes les instructions nécessaires pour réaliser le conditionnement d'une gamme bien précise d'un médicament, donc il se veut standard et spécifique à un produit. Il existe autant de fiches de conditionnement que de références de produit.

- Ordre de fabrication

Pour tout lot de conditionnement, il y a un ordre de fabrication, ou ordre de conditionnement qui est spécifique du lot de médicament produit, du format de conditionnement et de la présentation à utiliser. Cet ordre indiquera toutes les informations nécessaires concernant les matières premières et articles de conditionnements à utiliser (code article, numéro de lot, date de péremption, etc...).

- Vide de ligne

Cette partie de dossier de lot indique tous les points de vérification à réaliser pendant le vide de ligne, il s'agit souvent d'un check list des points de contrôles. Il y a deux visas à apposer, celui de l'opérateur qui réalise le vide de ligne puis le visa de celui qui vérifie le vide de ligne.

- Fiche de Réconciliation

Le calcul du rendement et réconciliation sont des mesures de la maîtrise des procédés de production et des indicateurs de leurs variabilités. La réconciliation des éléments a pour but d'assurer leur présence à une limite de tolérance prédéfinie pour chaque étape de production. La réconciliation compare les quantités reçues (entrées) et les quantités utilisées (sorties), cette comparaison permet de calculer un écart.

Les quantités sorties regroupent : les quantités produites + les prélèvements QA + les rejets.

Des limites d'action ou tolérances d'acceptation sont définies. En cas de dépassement, des actions immédiates sont à réaliser : recompter les rejets et vérifier les déclarations (SF et PF). En cas de confirmation de l'écart après les actions immédiates, une notification sera ouverte pour investigation et recherche de la cause racine. Un écart de réconciliation peut-être une indication de la présence d'une contamination croisée pendant la production du lot.

- Fiche de Rendement

Le rendement produit a pour but de contrôler la variabilité de la performance pour chaque étape de production. Le rendement compare la quantité produite incluant la quantité échantillonnée et la quantité réceptionnée. Cette comparaison permet de calculer un pourcentage d'utilisation ou rendement.

Pour chaque ligne, des limites (écart) sont définies sur base d'un historique. En cas de dépassement de ces limites, un événement est créé pour justifier et documenter l'écart.

## **2-2) Procédure de vide de ligne et de nettoyage**

Ces documents de référence décrivent les dispositions permettant de réaliser un vide de ligne efficace sur les lignes de conditionnement. Ils détaillent la démarche générale, et les spécificités des opérations sont inscrites dans une spécification technique spécifique à chaque ligne de conditionnement du site.

L'opération de vide de ligne étant une opération critique, la volonté de l'équipe d'analyse de risque, est de mettre à jour la procédure avec des illustrations des zones critiques à considérer.

Un long travail d'identification des zones sensibles a été alors mis en place avec la contribution de l'ensemble du personnel de conditionnement. J'ai travaillé lors de mon stage à la mise à jour de cette spécification.

Le nettoyage possède aussi une procédure de nettoyage. Cette procédure est générale au site et permet de décrire les méthodes et les équipements pour réaliser les nettoyages.

Un support visuel est mis en place en atelier de conditionnement. Le personnel doit pouvoir s'y référer à tout moment pendant la production.

### **3) Formation du personnel**

La formation est l'élément principal qui permet de lutter contre les contaminations croisées. L'implication du personnel est un atout majeur qui permet d'assurer la qualité des produits et la lutte contre les contaminations croisées.

Tous les contrôles réalisés pendant la production du lot sont faits par du personnel formé et qualifié, ils sont les garants de la conformité des produits.

Il y a 2 types de formations : La formation théorique et la formation sur poste.

#### **3-1) Formation théorique :**

Cette formation est réalisée à l'aide d'une présentation PowerPoint. Elle est réalisée par un formateur expérimenté et formé. La formation reprend le contexte et une explication précise de l'objectif de formation, des attentes de l'entreprise vis-à-vis du sujet.

Dans le cadre des contaminations croisées, la formation commence par une définition et la description de la contamination. Des exemples provenant du site sont présentés permettant de faciliter la compréhension.

Par la suite, les impacts et les conséquences que ces défauts provoquent chez le patient sont décrits ainsi que les conséquences pour l'entreprise.

Enfin la description des méthodes pour éviter les défauts est expliquée. On place les opérateurs comme les acteurs principaux du travail. Leurs responsabilités sont de faire fonctionner les lignes mais aussi d'assurer la qualité des produits fabriqués grâce aux méthodes mises en place. Les méthodes qui permettent la prévention des contaminations croisées sont expliquées de façon précise, comme les contrôles d'article de conditionnement, les marquages et particulièrement le vide de ligne.

La formation est accentuée sur les méthodes de réalisation du vide de ligne. La méthode utilisée est décrite dans la procédure spécifique, mais une explication orale permet d'assurer la compréhension. La méthode à utiliser est reprise : on réalise le vide de ligne dans le sens

déplacement du produit, thermoformeuse vers encaisseuse. Chaque équipement doit être vérifié minutieusement, et les points de rétention connue sont vérifiés avec attention.

La validation de cette formation se fait par un test permettant de vérifier si la personne a compris les objectifs et les attentes de la formation.

### **3-2) Formation sur poste :**

Comme son nom l'indique cette formation est réalisée sur le poste de travail. Elle fait partie du plan de formation et de l'habilitation au travail en autonomie sur la ligne de conditionnement.

La formation commence dès la prise de poste grâce à un accompagnement par un opérateur autonome et expérimenté. Le temps de formation est variable selon les personnes, il dépend du temps de compréhension de chacun. L'accompagnateur montre et explique toutes les parties du travail au poste.

Dans le cas de la prévention des contaminations croisées, le formateur montre et explique la réalisation du vide de ligne. Il présente les points d'attention où l'on retrouve fréquemment des éléments indésirables ainsi que les endroits où par expérience des éléments ont été retrouvés et sont difficiles à éliminer.

La validation de la formation sur poste est faite par un test de vide de ligne. Elle peut être faite de différentes manières :

- Réalisation de plusieurs vides de ligne conformes : l'opérateur en formation réalise plusieurs vides de ligne (de 3 à 5 vides de ligne) qui sont contrôlés par un opérateur expérimenté. Si tous ces vides de ligne sont conformes, alors la formation est validée.
- Réalisation d'un vide de ligne avec leurres : le vide de ligne est contrôlé par un superviseur. Celui-ci place des leurres sur la ligne dans des endroits de rétention ou d'attention spécifique. L'opérateur doit tous les retrouver en réalisant le vide de ligne pour valider la formation et garantir le passage en autonomie.

Si les vides de lignes réalisés ne sont pas conformes, une seconde tentative est réalisée après avoir revu les éléments de formation. Si cet autre test est aussi non conforme, l'opérateur reprend sa formation depuis le début.

C'est un cas rare, dans ce cas un entretien est réalisé entre l'opérateur et la supervision pour comprendre quelle est la raison de l'échec au test. Il faut comprendre si la formation a été correctement effectuée et si la méthode d'explication correspond.

## Partie 3 : Plan de prévention des contaminations :

### I. Présentation et objectif

Le plan de prévention des contaminations croisées a été élaboré sur un site de production pour faire face à plusieurs défauts retrouvés. Les défauts sont connus suite à des réclamations de clients ou de cas détectés sur les ateliers de production



**FIGURE 13: EXEMPLE CONTAMINATION CROISEE DE DEUX PF**

Du fait des conséquences importantes d'une contamination croisée comme indiquée dans la partie précédente, un plan de prévention a été mis en place afin d'éliminer le risque de défaut.

Il se déroule sur l'ensemble des lignes de conditionnement du site sous forme d'un audit interne. Il a comme objectif d'analyser les méthodes, les flux de matière et de personnel, et de trouver des solutions efficaces permettant d'éliminer le risque de contamination croisée. Le champ d'application sera réduit à l'atelier de conditionnement, c'est-à-dire la ligne de conditionnement et le local dans lequel la ligne est située.

## II. Préparation du plan de prévention

### 1-1) Méthode de préparation du plan de prévention

Pour préparer le plan de prévention nous avons choisi d'utiliser la technique des 5M pour couvrir l'ensemble des éléments présents sur l'atelier de conditionnement.

C'est une méthode permettant de présenter d'une façon claire toutes les causes qui produisent (ou peuvent produire) un effet donné en les classant en différentes familles.

L'acronyme « 5M » vient de l'initiale de chaque nom de famille utilisée : Main-d'œuvre, Matière, Méthode, Milieu, Matériel. Cette méthode permet d'aboutir à une vision commune et non hiérarchisée des causes génératrices de l'effet observé.

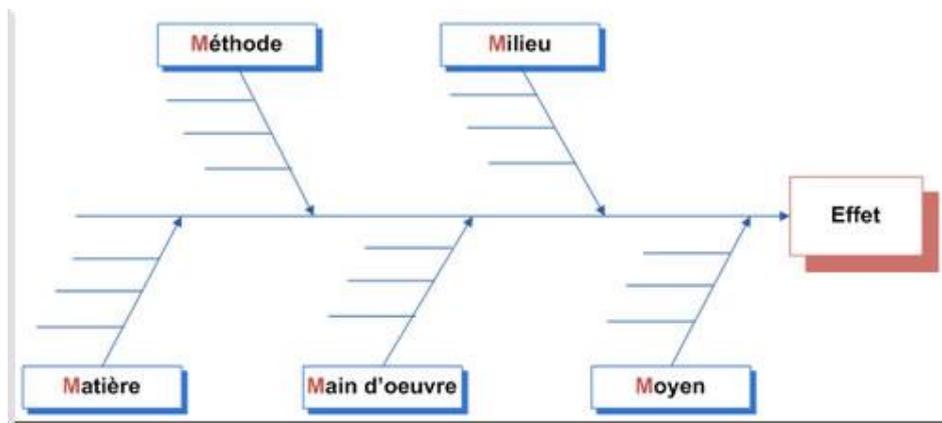


FIGURE 14: DIAGRAMME D'ISHIKAWA

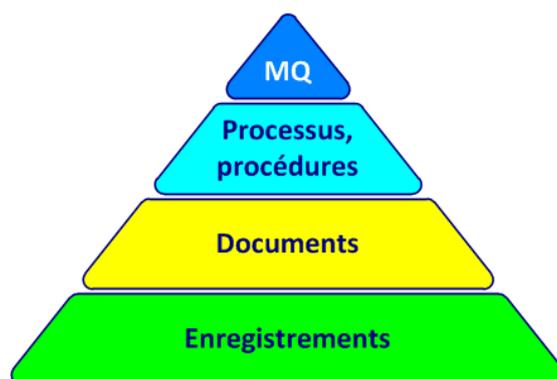
Ce diagramme, sous l'aspect d'une arête de poisson, est composé d'un tronc principal au bout duquel est indiqué l'effet étudié et de 5 branches correspondant à 5 familles de causes :

- Main d'œuvre, (Connaissances, compétences, comportement, organisation de l'équipe de travail...)
- Milieu, (Environnement de réalisation de la tâche : température, luminosité, humidité, pression, ambiance...)
- Matière (Matière première ou matière utilisée : référence d'un acier, huile, papier, stylos)
- Méthode, (Méthode de réalisation de la tâche : Systématique de travail, Marche à suivre, Document de description de la tâche)
- Matériel (Outils utilisés pour la réalisation de la tâche : machines, outils)

### **Analyse des méthodes :**

Les méthodes en place dans l'entreprise sont décrites dans la documentation, les procédures, les formulaires, les modes opératoires et les dossiers de lot. Une analyse de la documentation a été effectuée afin de connaître précisément les méthodes utilisées sur la ligne de conditionnement.

Cette première revue de la documentation a permis de s'apercevoir que certains documents sont anciens et peuvent être remis à jour.



**FIGURE 15: PYRAMIDE DOCUMENTAIRE**

### **Analyse du milieu :**

Il s'agit de l'environnement de travail. On s'intéresse à la place disponible sur l'atelier, à l'agencement des équipements, aux flux de matières.

Les flux de matières doivent être logiques et ne pas permettre de mélange ni de confusion entre les produits.

La remarque principale de cette partie est la gestion de l'espace. Comme tout atelier de conditionnement, l'espace est restreint mais ne doit pas empêcher le travail. C'est une problématique, sur un atelier il y a toujours beaucoup de cartons et de palettes présents, il faut s'assurer que chaque élément nécessaire est à sa place et que l'espace n'est pas encombré de matériel inutile.

### **Analyse de la matière :**



**FIGURE 16: MATIERE DU CONDITIONNEMENT LES GELULES ET LE BLISTER**

La matière utilisée provient du service de production pour les semi-finis et du magasin pour les articles de conditionnement.

Chaque produit est identifié par un code article, qui est un numéro spécifique. Lors du début de conditionnement, les codes articles sont systématiquement vérifiés et le numéro est reporté au dossier de lot.

Dans la préparation du plan de prévention, on s'intéresse à la différenciation des produits. S'il est facile de différencier deux dosages d'un même produit, de différencier les articles de conditionnement, il est important que les opérateurs aient des moyens de vérification visuelle pour contrôler la matière qui est utilisée afin de faciliter leur travail.

L'identification de la matière est une cause importante de contamination croisée. Écouter les demandes du personnel et les idées d'améliorations, est important.

### **Analyse du matériel :**

On s'intéresse aux équipements utilisés pour le conditionnement. L'objectif est de savoir s'ils sont adaptés à la prévention des contaminations croisées et si l'utilisation est aisée.

La conception des équipements est importante. De nombreux points de rétention sont présents sur les machines. Ce sont des endroits où un blister, une notice ou un étui peuvent se loger. S'ils sont débloqués en cours de production et qu'ils parviennent à revenir en circulation, la contamination croisée apparaît.

### **Analyse de la main d'œuvre :**

Il s'agit de suivre la formation des opérateurs, la qualification aux procédés et le suivi des procédures. On cherche à savoir si chaque opérateur connaît le fonctionnement des équipements, comment distinguer et mettre en œuvre le matériel, comment ils maîtrisent l'environnement et les flux.

La formation et la compréhension des méthodes par les opérateurs sont essentielles pour garantir la qualité et la conformité des produits fabriqués sur les lignes de conditionnement.

#### **1-2) Préparation du formulaire d'audit**

Le document d'audit est un formulaire sur lequel les questions et les points d'attention identifiés pendant la phase de préparation, sont inscrits. Il sera utilisé pendant les visites sur lignes pour faciliter la prise de note.

Voir annexe pour exemple de formulaire d'audit

### **III. Réalisation du plan de prévention**

#### **1) Présentation**

Afin de présenter le plan de prévention, une réunion d'information a été réalisée aux équipes de conditionnement. Cette présentation permet d'exposer le contexte aux équipes de l'atelier et de décrire le déroulement des actions.

La réunion a été planifiée à l'horaire de changement d'équipe matin / après-midi pour que l'ensemble de l'atelier puisse y participer.

On commence par décrire le contexte, et plusieurs contaminations croisées retrouvées sur le site. Les exemples sont concrets, les photos des réclamations sont présentées et le résultat des investigations est expliqué.

Le message général de ce contexte est : « Nous savons qu'il y a un défaut de pratique sur le site. Nous allons y remédier et améliorer les processus »

## **2) Inspection sur atelier**

Les visites se déroulent sur une semaine pendant les heures de production. Chaque visite balaye l'un des thèmes du formulaire préparé pour le plan de prévention. Les groupes sont constitués de 2 à 3 personnes provenant du service d'assurance qualité.

L'inspection se déroule en deux temps :

Inspection de l'aspect de l'atelier, et vérification du matériel et de la documentation présente. Puis entretiens avec les opérateurs pour poser les questions qui ont été préparées.

- **Inspection de l'atelier :**

Lors de cette première partie, la ligne de conditionnement est en fonctionnement normal. C'est une inspection des méthodes utilisées, par exemple la méthode d'un opérateur confirmé pour réaliser le vide de ligne lors d'un changement de lot.

De même l'état de l'atelier et les flux de matières sont inspectés. Nous nous apercevons, par exemple, que sur de nombreuses lignes de conditionnement, la zone d'arrivée des matières SF et la zone de départ des produits finis est proche. Il y a un risque potentiel de remettre un produit fini en début de conditionnement, ou pire qu'un PF du lot terminé, soit placé dans le lot suivant si la palette n'a pas été retirée assez rapidement par un cariste.

- **Entretien avec les opérateurs**

Pour réaliser cette deuxième partie de l'inspection, la ligne de conditionnement est arrêtée et les questions du formulaire sont posées aux opérateurs. Les réponses et les remarques sont notées.

Cinq inspections ont été réalisées pendant les horaires des équipes de matin et d'après-midi, dans le but d'avoir les réponses de l'ensemble du personnel. Chacune de ces inspections couvre l'un des 5M.

## **IV. Bilan et mise en place d'action**

Après avoir réalisé l'inspection de l'atelier et avoir noté les réponses et remarques de notre formulaire, le bilan est réalisé avec un groupe de travail intégrant des membres de la production et de l'assurance qualité, pour cibler les écarts constatés et mettre en place des actions efficaces.

### **1) Bilan des inspections**

L'objectif de ce bilan est de mettre en commun les commentaires et les réponses récoltés pendant les inspections et de discuter des observations et des écarts constatés.

#### **Matière :**

Du fait des nombreux articles présents nécessaire pour le conditionnement, il n'est pas toujours évident de reconnaître les bons articles de conditionnement à utiliser pour conditionner un lot. Il n'est possible de se repérer que grâce au numéro de code article. L'action à mettre en place pour ce problème, est la vérification systématique des codes articles par un superviseur, qui donne par la même occasion l'autorisation de conditionnement.

Cette action permet un double contrôle des matières mises en œuvre et réduit le risque d'erreur.

#### **Matériel :**

L'un des points critiques pour la prévention des contaminations croisées est la réalisation du vide de ligne. Lors de l'inspection axée sur le matériel, les opérateurs ont montré comment se réalise un vide de ligne. On constate que beaucoup d'éléments des équipements ne sont pas adaptés. Il existe des points de rétentions et des points quasiment inaccessibles à contrôler, les actions mises en place seront de réaliser des modifications sur les équipements.

Par exemple :

- L'ajout de miroir permettant de contrôler du regard certaines parties non accessibles visuellement.
- L'ajout de jupes sous les équipements. Ce sont des plaques de métal installées dans la partie basse des équipements et qui ont pour but de faire glisser les éléments (notices, étuis, blisters) qui sortent des convoyeurs et pour les diriger hors des carters. L'intérêt

est que ces éléments en défaut ne viennent pas se loger dans des endroits où il serait difficile de les retirer et qu'ils ne retournent pas en production.

### **Milieu :**

La première impression lorsque l'on visite une ligne de conditionnement est le manque d'organisation. L'espace restreint ne permet pas un flux logique et optimisé des matières, les risques de mélanges sont importants.

En effet il y a des cartons, des palettes et des documents présents dans l'ensemble de l'atelier. L'action mise en place est d'améliorer l'organisation de l'atelier en utilisant des codes couleurs pour les emplacements des palettes, d'instaurer des affichages clairs et des consignes pour le respect des marquages.

### **Main d'œuvre :**

La main d'œuvre est l'aspect le plus important pour éliminer les risques de mélange et assurer le bon déroulement d'opération de conditionnement. Lors des inspections on s'aperçoit que le personnel connaît le fonctionnement des équipements et l'ensemble des méthodes, mais il y a un manque au niveau de la formation. En effet la formation d'un opérateur et son habilitation ne sont pas assez suivies. Ce sera l'un des axes d'amélioration.

Les plans de formation sont remis à jour, les formations théoriques sont modifiées et enfin des recyclages de ces formations théoriques sont réalisés pour faire des rappels aux opérateurs.

Par exemple : la formation du vide de ligne doit être tracée dans le dossier d'habilitation en indiquant la formation avec un tuteur, puis le nombre de vides de ligne réalisés seuls, avec vérification par une personne habilitée. Enfin un test avec des leurres est fait pour valider l'habilitation.

### **Méthode :**

L'analyse de la documentation a permis de constater qu'il y a un retard dans la mise à jour des procédures et des formulaires. Certaines procédures ont des demandes de changements

qui n'ont pas été réalisées et d'autres ont une date de validité expirée et doivent être réactualisées.

L'inspection des méthodes a permis de déterminer des points d'amélioration dans les pratiques : comme la mise à disposition de lampes pour aider les opérateurs dans la réalisation du vide de ligne, en effet bien que le local soit éclairé, certains points de rétention sont dans des zones d'ombre. Ces lampes améliorent la visibilité.

Mise en place de gommettes sur les points critiques des équipements. Ces gommettes permettent de ne pas oublier d'endroits critiques dans la réalisation du vide de ligne, et elles aident également à la formation des nouveaux opérateurs.

Comme décrit dans la partie « Lutte contre les contaminations croisées », le système de gommettes peut être amélioré en mettant en place un vide de ligne électronique, il s'agit du même système de fonctionnement.

## **2) Plan d'action**

Après avoir déterminé les écarts aux pratiques ainsi que les améliorations à mettre en place, il faut préparer un plan d'action.

### **Action à mettre en place**

A partir de l'analyse 5M, nous pouvons déterminer les points critiques agissant sur le risque de contamination croisée.

Les principaux points critiques ciblés sont :

- La formation des opérateurs :

Il faut améliorer la formation initiale et faire comprendre aux nouveaux opérateurs les enjeux du conditionnement. De même, il faut que les opérateurs habilités participent à des formations régulières afin d'avoir des rappels sur les méthodes BPF.

- Réalisation du vide de ligne :

Insister sur l'importance de la réalisation des vides de ligne et améliorer les moyens de réalisation.

- Points de rétention dans les équipements difficiles à contrôler :

Réaliser des modifications des équipements comme la mise en place de miroirs et l'utilisation de lampes.

- Contrôle des articles en début de conditionnement :

Demander le contrôle des articles mis en œuvre lors du conditionnement par un superviseur. Permet un double contrôle au démarrage de lot.

- Encombrement de l'atelier :

Organiser l'atelier et mettre en place des marquages précis pour les différents composants qui sont utilisés. Organiser également un flux logique des matières et des produits utilisés dans l'atelier.

- Documentation à mettre à jour :

Mettre à jour les documents périmés et mettre à jour les documents en attente de modifications.

## **V. Suivi des actions**

Les actions mises en place doivent être suivies dans le temps. Des points sur l'avancement des actions sont réalisés tous les mois.

Pour réaliser le suivi du plan de prévention des contaminations croisées, un formulaire reprenant l'ensemble des actions mises en place est édité, une personne s'occupe de coordonner le projet et surveille l'avancement des actions.

On s'intéresse également aux événements qui se produisent sur l'atelier. Il faut être vigilant afin de corriger les défauts présents mais aussi à ne pas en créer de nouveaux.

La bonne réalisation du plan de prévention se mesure grâce à l'absence de défauts pendant les mois suivant la réalisation des actions, ainsi que l'absence de réclamations-clients sur les lots produits après la réalisation des actions. Le suivi des actions est très long, il peut se dérouler sur plusieurs mois à plusieurs années. A chaque étape du suivi des actions il faut s'intéresser aux résultats globaux de l'atelier et au respect de la qualité des lots produits.

## Conclusion

Le conditionnement pharmaceutique est une étape cruciale du processus de fabrication des produits de santé. En effet, cette étape permet de garantir la qualité, la protection et la conservation des produits lors du transport de l'entreprise fabricante jusqu'à l'utilisation par le patient.

Les emballages primaire, secondaire et tertiaire permettent de protéger le produit face à l'environnement extérieur et ils ont aussi un rôle important d'informations pour les patients et les professionnels de santé.

L'un des points critiques du conditionnement est la contamination du lot fabriqué par des éléments extérieurs, c'est la contamination croisée.

La contamination croisée est l'introduction d'un produit (substance active, excipient, articles de conditionnements primaires et secondaires, produit semi-fini, etc.) dans un autre produit en cours de production. Dans cette thèse, nous nous intéressons à une contamination lors du conditionnement.

Ainsi la lutte contre les contaminations croisées est un enjeu majeur et quotidien du service de conditionnement d'une entreprise. Des méthodes de formations et de préventions sont mises en place afin de prévenir et d'éliminer les risques.

Les conséquences d'une contamination croisée sont nombreuses.

Premièrement, le médicament peut entraîner des effets non désirés sur la santé. En effet, nous pouvons avoir une altération de l'effet pharmacologique prévu (diminution ou augmentation de l'effet), l'apparition d'un effet pharmacologique ou toxique indésirable, une sensibilisation (allergie). Le critère de gravité de ces effets peut varier en fonction de la nature du produit, de son mode d'administration et de la nature de la contamination.

Deuxièmement, une contamination croisée peut impacter l'économie et l'image de l'entreprise. En effet, la qualité des produits fabriqués est remise en cause. Il peut y avoir des rappels de lot qui ont des conséquences en termes de coût et de perte de temps, très importantes pour un site de production.

La réputation de l'entreprise est détériorée, il y a une perte de confiance dans la qualité des produits et de l'appréhension à reprendre les produits. Certaines entreprises gardent une image détériorée pour le grand public.

Troisièmement, lors d'un incident grave, des sanctions pénales peuvent être prises par les autorités, allant de l'amende jusqu'à des peines de prison.

Lors de mon expérience, j'ai fait face à une contamination croisée sur un site de production. Au vu des conséquences que peut entraîner une contamination croisée, nous avons mis en place un plan de prévention des contaminations croisées pour palier aux écarts.

La réalisation de ce plan de prévention des contaminations croisées était basée sur l'analyse des méthodes existantes, l'expérience des opérateurs et le questionnement de l'ensemble des équipes. Il a été réalisé sous forme d'un audit interne.

Cet audit a permis de cibler les opérations critiques et déviations du process de conditionnement.

Des actions ont été mises en place afin de pallier aux écarts, optimiser les méthodes de conditionnement et améliorer la formation des opérateurs.

Des audits qualités seront réalisés périodiquement afin de constater le respect des actions et permettront d'avoir un retour d'expérience des opérateurs sur les améliorations réalisées.

L'efficacité de ce plan sur l'ensemble du site sera évaluée par l'absence de réclamations clients et l'absence de contaminations croisées découvertes dans les mois et années à venir.

## Bibliographie

1. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [en ligne]. Disponible sur :<http://ansm.sante.fr/>. (Consulté le 15 Juin 2017).
2. ANSM : version consolidée du guide des bonnes pratiques de fabrication (03/08/2017), disponible sur :  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b1e04e0a897f91e98f4c0271e1145b1.pdf). (Consulté le 18 Novembre 2017).
3. ANSM : Isoptine 5 mg/2 ml, solution injectable - Laboratoire Mylan Medical SAS - Retrait de lot [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Isoptine-5-mg-2-ml-solution-injectable-Laboratoire-Mylan-Medical-SAS-Retait-de-lot> (Consulté le 28 juin 2017).
4. Le Hir A, Chaumeil J, Brossard D. Pharmacie Galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9th ed. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2009.
5. Dean D, Evans E, Hall I. Pharmaceutical Packaging Technology. CRC Press ; 2005.
6. BEGERT Lucie. Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients. Th D Pharm, Nancy ; 2015
7. TREHEL Camille. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Th D Pharm, Bordeaux. 2015.
8. SEGEON Tiphaine. Le Conditionnement des formes sèches et son dossier de lot : exemple des comprimés et des gélules. Th D Pharm, Nancy ; 2005
9. Conditionnement pharmaceutique (En ligne). scribd. 2017. Disponible sur :  
<https://fr.scribd.com/document/279320098/Conditionnement-Pharmaceutique>. (Consulté le 18 Novembre 2017)

10. CICERO J. Les bonnes pratiques de l'audit interne (en ligne). Qualiblog | Le blog du manager QSE. 2018 Disponible sur :<http://www.qualiblog.fr/audit-interne-audit-fournisseur/les-bonnes-pratiques-de-laudit-interne/>. (Consulté le 7 Décembre 2017).
11. La notice un agent de sécurité.(En ligne). [www.leem.org](http://www.leem.org).  
<http://www.leem.org/dossier/notice-un-agent-de-securite>. (Consulté le 18 Novembre 2017)
12. Fabrication de médicament : de l'origine à la pharmacie. (En ligne). [www.leem.org](http://www.leem.org).  
<http://www.leem.org/dossier/fabrication-de-medicaments-de-l-origine-pharmacie>. (Consulté le 18 Novembre 2017).
13. Ordre national des pharmaciens : le médicament. (En ligne)  
[www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr).Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament> (Consulté le 7 octobre 2017)
14. Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG. (En ligne). <https://www.uhlmann.de/>. (Consulté le 4 Novembre 2017)
15. Uhlmann Blister machine UPS 1030 ET. (En ligne) <https://www.uhlmann.de/>. Disponible sur : <https://www.uhlmann.de/products/blister-machines.html#c114> (Consulté le 4 Novembre 2017)
16. Uhlmann Cartonners C 2305, C2504. (En ligne) <https://www.uhlmann.de/>. Disponible sur : <https://www.uhlmann.de/products/cartoners.html#c126>. (Consulté le 4 Novembre 2017)
17. UhlmannCase Packer. (En ligne) <https://www.uhlmann.de/>. Disponible sur : [https://www.uhlmann.de/products/end-of-line-packaging-machines.html?gclid=Cj0KCQjwsNfOBRCWARIsAGITapatl3o4jP\\_p6IsW3gPahh1YfxjEdUx8PazBSi4-yL78dliq2sYXCGcaAvLtEALw\\_wcB#c135](https://www.uhlmann.de/products/end-of-line-packaging-machines.html?gclid=Cj0KCQjwsNfOBRCWARIsAGITapatl3o4jP_p6IsW3gPahh1YfxjEdUx8PazBSi4-yL78dliq2sYXCGcaAvLtEALw_wcB#c135) (Consulté le 4 Novembre 2017)

18. LEEM : À quoi sert la sérialisation des médicaments ? - Les questions sur le médicament.  
(En ligne). [www.leem.org](http://www.leem.org). Disponible sur : <http://www.leem.org/node/1994029>.  
(Consulté le 22 décembre 2017)

19. Arjo-solutions : identification et traçabilité (En ligne) [www.arjo-solutions.com](http://www.arjo-solutions.com).  
Disponiblesur : <https://www.arjo-solutions.com/identification-et-tracabilite/serialisation-track-and-trace-marketing-1to1/>. (Consulté le 20 décembre 2017)

## ANNEXE :

ANNEXE 1 : formulaire d'audit partie Milieu

ANNEXE 2 : formulaire d'audit partie Méthode

## ANNEXE 1

<b>2- Milieu</b>
1. Est-ce que les différents flux personnel, échantillons, produits, déchets, composants sont respectés ?
2. Comment s'assure-t-on de la maîtrise de la température/hygométrie du local ?
3. Y a-t-il un système pour communiquer les leçons BPF tirées des expériences de contamination croisée avec les autres services de conditionnement ?
4. Y a-t-il un système pour communiquer les leçons BPF tirées des expériences de contamination croisée avec les autres personnes du service ?
5. Les séparations entre les différentes lignes de conditionnement permettent-elles de bien séparer les flux ? Comment sont identifiées les différentes lignes du local ?
6. Est-ce que les contenants des rebuts ou déchets sont identifiés ?
7. Est-ce que le stockage intermédiaire des étiquettes anti-contrefaçon est sécurisé ?
8. Comment gère-t-on les accès à la ligne ?
9. Est-ce que tous les locaux/équipements ont leur statut propre ou sale, apparent ?
10. Y a-t-il des zones de production dans lesquelles sont présentes simultanément deux produits ou plus ? deux lots ou plus ?
11. Y a-t-il un contrôle des nuisibles en place ?

## ANNEXE 2

<b>3- Méthodes</b>
1. Y a-t-il une check-list de nettoyage/vidé ligne pour chaque ligne de conditionnement ?
2. Y a-t-il une check-list de vide de ligne spécifique pour la ligne de conditionnement ?
3. Est-ce que ces check-lists tiennent compte des poubelles, des bureaux, des documents, des échantillons ?
4. Est-ce que ces check-lists sont complétées entre chaque lot du même produit ?
5. Le plan du flux personnel est-il à jour ?
6. Le plan du flux matière est-il à jour ?
7. Quel est le flux du dossier de lot pendant le conditionnement ?
8. Y a-t-il une procédure de nettoyage de chaque équipement ?
9. Est-ce que les procédures de nettoyage sont à jour ?
10. Comment est gérée la mise à jour des procédures ?
11. Comment sont faits et formalisés les vides de chaînes
<ul style="list-style-type: none"><li>- Entre deux lots ?</li><li>- Entre changements de format ?</li><li>- Changement de produit ?</li><li>- Entre 2 journées de production ?</li><li>- Avant et après une intervention maintenance ?</li><li>- Avant et après réglages (mentions fixes, mentions variables)</li><li>- Avant et après incident ?</li></ul>

12. Quand sont réalisées les approches de composants du lot suivant et où sont-ils stockés ? et comment sont-ils identifiés ? Chaque contenant est-il identifié ? Comment est vérifiée la quantité approchée ?
13. Comment s'assure-t-on que les composants approchés sont ceux qui doivent être mis en œuvre ?
14. Quand sont réalisés les retours de composants du lot ? et comment sont-ils identifiés et comment est formalisée la mise à jour des quantités retournées, et comment est-elle calculée ? comment sont refermés les contenants ouverts ?
15. Comment est calculée la réconciliation des composants (AC/PF) ?
16. Que devient un étui tombé du tapis ou retrouvé par terre, en cours de lot ?
17. Comment sont passés les messages d'une équipe à l'autre ?

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**LE DRU Erwan**

**Plan de prévention des contaminations croisées sur ligne de conditionnement**

Th.D.Pharm.,Lyon 1, 2018, p 75

**RESUME**

Le conditionnement pharmaceutique est l'étape où le médicament est inséré dans un emballage. Cette étape est réalisée dans un service spécifique d'un site de production pharmaceutique.

Le conditionnement a des rôles très importants, il permet l'identification du médicament, il participe à la sécurisation de l'ensemble de la chaîne pharmaceutique, il assure également la promotion du bon usage du médicament, il favorise l'observance thérapeutique et, il est aussi un acteur majeur dans la sécurité d'emploi du médicament.

L'un des principaux risques du processus de conditionnement est la contamination croisée. Les conséquences de cette anomalie peuvent être extrêmement graves pour le patient ainsi que pour l'entreprise.

C'est pourquoi la prévention et l'élimination du risque de contamination croisée sont un défi quotidien et très important pour l'entreprise.

L'un des moyens de contrôler ce risque est la mise en place d'un plan de prévention, qui a pour objectif de contrôler tous les éléments pouvant provoquer le défaut. L'objectif est de maîtriser les méthodes de conditionnement, de garantir la formation du personnel et l'utilisation correcte des équipements au sein de l'atelier.

**MOTS CLES**

Conditionnement – formes solides – Contamination croisée – Qualité – Vide de Ligne

**JURY**

M. FESSI Hatem, Professeur

Mme BOURGEOIS Sandrine, Maître de Conférences

M.GARCIA Maxime, Docteur en Pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 19 Janvier 2018

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

93 rue Molière 69003 Lyon