



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Section des Sciences Pharmaceutiques
Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Biopharmacie

Mise au point d'un protocole de qualification de l'inspection visuelle des médicaments injectables

Travail de diplôme

présenté à la

Faculté des Sciences de
l'Université de Genève

par

Alexandra BUGMANN

Responsable

Dr. Farshid SADEGHIPOUR

Genève
2005

Remerciements

Ce travail de diplôme n'aurait pas pu être réalisé sans l'aide précieuse de nombreuses personnes.

Ainsi, j'aimerais tout d'abord remercier chaleureusement le Dr. Pascal BONNABRY, PD, et le Dr. Farshid SADEGHIPOUR pour leur accueil au sein de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève et pour m'avoir donné la chance de découvrir le milieu de la pharmacie hospitalière. J'aimerais également remercier le Dr. Florence DELIE pour ses nombreuses relectures et aimables conseils.

Je voudrais enfin adresser mes sincères remerciements à toute l'équipe de la production qui a pris du temps pour m'aider dans mon travail et tout particulièrement à Charles JEGO-DUFFLOCQ, Manuel DO BERNARDO et Patricia GEYER pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Alexandra BUGMANN

Résumé

L'inspection visuelle des médicaments injectables ou mirage, est un essai prescrit par la Pharmacopée Européenne, qui permet de contrôler la présence de particules visibles pouvant contaminer les solutions destinées à l'injection. Cette inspection est indispensable compte tenu des risques importants qu'encourt le patient si on lui injecte une solution contaminée par des particules.

En milieu industriel, cet essai est effectué de manière automatique par des machines qui détectent les particules à l'aide d'un système optique. En milieu hospitalier, la quantité de solutions injectables fabriquée étant plus limitée, l'inspection visuelle est réalisée de manière manuelle à l'aide d'un dispositif appelé « table de mirage ».

Le présent travail, réalisé à la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, a eu pour but de mettre en place un protocole permettant de former les opérateurs de production au mirage et de valider leurs performances à l'aide de flacons-test, en vue d'assurer la qualité des produits injectables distribués dans les diverses unités de soins.

* * * * *

Table des matières

I.	<u>Introduction</u>	1
II.	<u>Contamination particulaire & Inspection visuelle</u>	2
II.1	<u>Historique</u>	2
II.2	<u>Origine des particules</u>	3
II.2.1	<u>Particules issues de la solution et de ses composants</u>	3
II.2.2	<u>Particules issues des procédés de fabrication</u>	3
II.2.3	<u>Particules issues des matériaux pour le conditionnement et l'administration...</u>	3
II.2.4	<u>Voies de contamination</u>	5
II.3	<u>Risques liés à la présence de particules dans une solution injectable</u>	6
II.4	<u>Inspection visuelle</u>	7
II.5	<u>Fiabilité des contrôles humains</u>	9
II.6	<u>Exigences officielles</u>	11
II.7	<u>Aspects pratiques</u>	13
III.	<u>Etude de l'inspection visuelle en milieu hospitalier et en milieu industriel</u>	15
III.1	<u>Objectifs</u>	15
III.2	<u>Méthodes</u>	15
III.2.1	<u>Etude de l'inspection visuelle en milieu hospitalier</u>	15
III.2.2	<u>Etude de l'inspection visuelle en milieu industriel</u>	15
III.3	<u>Résultats de l'étude menée en milieu hospitalier</u>	16
III.3.1	<u>Installations</u>	16
III.3.2	<u>Kit de formation et validation & Procédure standardisée</u>	17

III.3.3	<u>Type et durée de la formation des opérateurs</u>	18
III.3.4	<u>Conditions du mirage</u>	20
III.3.5	<u>Particularités du mirage</u>	21
III.3.6	<u>Synthèse de l'inspection visuelle en milieu hospitalier</u>	22
III.4	<u>Résultats de l'enquête menée en milieu industriel</u>	23
III.4.1	<u>Inspection visuelle manuelle</u>	24
III.4.2	<u>Inspection visuelle automatique</u>	28
III.5	<u>Conclusion</u>	29
IV.	<u>Mise au point de kits de validation</u>	30
IV.1	<u>Objectifs</u>	30
IV.2	<u>Méthodes</u>	30
IV.3	<u>Résultat</u>	32
V.	<u>Formation des opérateurs au mirage & Validation de leurs performances</u>	33
V.1	<u>Objectifs</u>	33
V.2	<u>Méthodes</u>	33
V.3	<u>Résultats</u>	36
V.3.1	<u>Résultats de la formation des opérateurs</u>	36
V.3.2	<u>Résultats de la validation des performances visuelles des opérateurs</u>	36
VI.	<u>Mise au point d'une procédure opératoire normalisée (SOP)</u>	42
VI.1	<u>Objectifs</u>	42
VI.2	<u>Méthodes</u>	42
VI.3	<u>Résultat</u>	43
VII.	<u>Conclusion</u>	44

Liste des abréviations

BP	British Pharmacopoeia
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
FDA	Food and Drug Administration
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
JP	Japanese Pharmacopoeia
SOP	Standard Operating Procedure (ou Procédure Opératoire Normalisée)
USP	United States Pharmacopoeia

I. Introduction

Le patient ne s'injecte que rarement lui-même un médicament. Il se trouve donc dans une position où il doit faire aveuglément confiance à son médecin, à son infirmière, mais aussi à la pharmacie qui prépare et délivre le médicament. Pour lui, ainsi que pour toute l'équipe médicale, la préparation est stérile et sûre, elle se trouve dans le bon récipient, à la bonne concentration et en quantité adéquate. En effet, lorsqu'on lui administre un produit par la voie parentérale, le patient doit pouvoir être assuré de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité constante de ce produit tout au long de sa validité [1].

Les préparations injectables doivent être stériles et ne doivent, par ailleurs, pas contenir de substances pyrogènes (endotoxines bactériennes). Elles doivent être de préférence isotoniques, avoir un pH ajusté à celui du sang et, dans le cas des solutions, elles doivent être exemptes de contamination particulaire.

La présence de particules dans une préparation injectable peut entraîner de lourdes conséquences sur la santé des patients. Depuis une trentaine d'années, des cas de thromboses, d'embolies, d'infarctus et de complications telles que des accidents vasculaires cérébraux et même des cas de décès ont été attribués à la présence de particules dans les médicaments injectables [2]. L'importance du contrôle de la présence de particules devient alors évidente, plus particulièrement encore pour des médicaments destinés à un usage pédiatrique ou néo-natologique, car chez les enfants et les nouveaux-nés, le diamètre des vaisseaux est nettement réduit et les risques fortement augmentés.

Le contrôle de la présence de particules visibles au sein d'une solution destinée à l'injection et, indirectement l'évaluation de la qualité de cette solution, s'effectue par inspection visuelle des flacons ; cette inspection (ou mirage) est prescrite par la Pharmacopée Européenne.

Le but du présent travail, réalisé au sein de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), est d'optimiser le procédé d'inspection visuelle, afin de minimiser la présence de particules dans les solutions injectables qui sont délivrées dans les unités de soins. Cette optimisation passe par l'amélioration de la formation des opérateurs et le suivi de celle-ci. Pour cela, après avoir examiné de manière théorique la problématique de l'inspection visuelle (point II.), une enquête a été réalisée auprès des entreprises pharmaceutiques et des autres hôpitaux de Suisse et de France, afin de connaître, dans ces établissements, quels sont les procédés usuels en la matière (point III.). Des flacons positifs et négatifs ont été recherchés parmi les défauts de production pour mettre au point des kits de validation (point IV.). L'inspection visuelle étant fortement basée sur la fiabilité des opérateurs qui la réalisent, ce travail a également eu pour objectif de mesurer les performances de cette inspection (point V.). Enfin, la préparation d'une procédure opératoire normalisée (standard operating procedure ou SOP) a été réalisée en fonction des résultats obtenus (point VI.).

II. Contamination particulaire & Inspection visuelle

II.1 Historique

En parcourant la littérature, il a été constaté que peu d'articles ont été publiés sur le thème de l'inspection visuelle et que la majorité d'entre eux datent d'une vingtaine d'années environ.

Quelques repères peuvent cependant être mentionnés :

En 1948, un inspecteur de la Food and Drug Administration (FDA) venant faire un contrôle dans les Laboratoires BRISTOL a trouvé un lot d'ampoules, contenant des produits destinés à l'injection, contaminé par des particules. A la suite de cela, la FDA a délivré une injonction aux Laboratoires BRISTOL ; c'est une des premières fois où la destruction du lot a été demandée et où une condamnation a été prononcée [3].

Dans les années 60, GARVAN et GUNNER ont publié deux articles sur les effets néfastes que peuvent provoquer des particules contenues dans des préparations injectables. Ils ont décrit la présence de particules, notamment de caoutchouc, de fibres, de cellulose, de champignons et même parfois d'insectes dans la production de quatre entreprises pharmaceutiques d'Australie [4]. Ces articles ont entraîné une réelle prise de conscience concernant le risque potentiel que représentent des particules dans une solution injectable [3, 5].

Suite aux articles de GARVAN et GUNNER, un symposium a été organisé en 1966 par la FDA à Washington sur la « sécurité des solutions parentérales » [6]. Lors de ce symposium, un intérêt grandissant pour le contrôle des injectables a été constaté et ceci, suite à des incidents fatals survenus des deux côtés de l'Atlantique [7].

Depuis les années 80, KNAPP a écrit un nombre conséquent d'articles qui proposent une méthode scientifique pour l'évaluation de la contamination particulaire des solutions injectables. Il a beaucoup travaillé sur ce sujet car, pour lui, l'inspection visuelle manque de lignes directrices, ce qui laisse place à une large gamme d'interprétations en matière de qualité [8]. Il a donc proposé de ramener l'inspection visuelle à la probabilité que les flacons soient ou non contaminés par des particules et que l'opérateur les rejette. Cette probabilité est représentée par une valeur entre 0 et 1 ; ainsi, chaque flacon inspecté peut se trouver dans trois zones statistiques définissant un niveau de qualité : une zone d'acceptation où le flacon est conforme (avec une probabilité de rejet entre 0 et 0,3), une zone grise où le flacon est encore conforme (avec une probabilité de rejet entre 0,3 et 0,7) et une zone de rejet où le flacon est non-conforme (avec une probabilité de rejet entre 0,7 et 1) [9].

C'est également dans les années 80 que la Pharmacopée américaine (USP) a instauré la philosophie du « zéro défaut » concernant la contamination particulaire au sein de solutions injectables [3].

Au Japon, dans les années 90, quelques décès ont été attribués à la présence de particules dans une solution injectable. Ces décès ont poussé la Pharmacopée japonaise, qui n'était pas particulièrement précise quant à ses exigences en matière d'inspection visuelle, à devenir une des plus strictes en la matière [8].

II.2 Origine des particules

La Pharmacopée Européenne définit une contamination particulaire comme « *des particules étrangères, non dissoutes, mobiles autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions* ».

Lors de la production de préparations parentérales, il existe trois sources principales de contamination : la solution elle-même et ses composants, les divers procédés de fabrication, ainsi que les matériaux utilisés pour le conditionnement et l'administration ; c'est de cette dernière catégorie que les particules sont le plus souvent issues [10, 11, 12].

II.2.1 Particules issues de la solution et de ses composants

Les substances actives des préparations parentérales et, quelques fois, même les excipients utilisés peuvent être source de particules. En effet, une dissolution incomplète peut créer des particules, de même qu'une réaction de précipitation [11].

II.2.2 Particules issues des procédés de fabrication

Le flux et la qualité de l'air utilisés lors de la production et du remplissage des flacons, ainsi que les filtres, le personnel, l'habillement du personnel et les procédures de nettoyage peuvent également être sources de particules. Ces éléments ont un impact significatif sur le taux de particules présentes dans les préparations parentérales. C'est pourquoi, pour minimiser la contamination particulaire lors du procédé de remplissage, des enceintes à atmosphère contrôlée, telles que des flux laminaires sont généralement utilisées [11].

II.2.3 Particules issues des matériaux pour le conditionnement et l'administration

Les matériaux utilisés pour le conditionnement des préparations parentérales sont généralement du verre ou du plastique et du caoutchouc pour les fermetures (bouchon). De ces trois substances peuvent être issues de nombreuses particules ; par ailleurs, des débris divers se trouvant sur les surfaces internes et externes des flacons peuvent également être source de particules, si ces derniers ne sont pas nettoyés de manière adéquate avant le remplissage [11].

Pendant de nombreuses années et encore aujourd'hui, les solutions parentérales ont été stockées dans des récipients en verre. Ces flacons en verre sont responsables en grande partie de la contamination particulaire. La figure 1 représente la photographie d'un filtre contenant des fragments de verre trouvés dans une ampoule de 20 ml. Ces fragments de verre ne sont pas liés à l'ouverture de l'ampoule ; ils étaient déjà présents dans la solution avant l'ouverture.

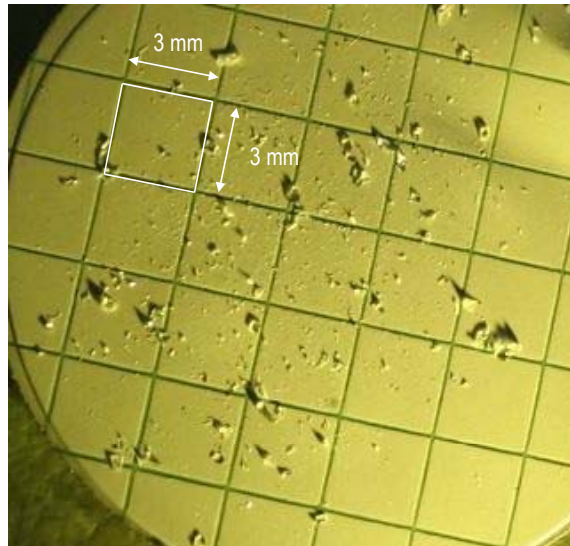


Figure 1 : Photographie d'un filtre contenant des fragments de verre issus d'une ampoule de 20 ml.

Par la suite, l'industrie pharmaceutique a développé des flacons en plastique qui ont permis de diminuer le taux de flacons contaminés, car cette matière est moins encline à libérer des particules. Cependant, il est important de préciser que le plastique ne répond pas à tous les problèmes, car il peut également être une source de particules [13].

Le tableau 1 récapitule les diverses sources de contamination des solutions parentérales ainsi que leur fréquence.

Tableau 1 : Récapitulatif des sources de contamination [10, 11, 12]

Type de contamination	Origine	Fréquence
Principe actif + Excipient (dissolution, précipitation)	Solution elle-même et ses composants	+
Flux et qualité de l'air	Procédés de fabrication	++
Nettoyage du matériel avant utilisation	Procédés de fabrication	+++
Filtres	Procédés de fabrication	+++
Habits du personnel	Procédés de fabrication	++++
Verre ou plastique	Matériaux utilisés pour le conditionnement et l'administration	++++
Caoutchouc pour les fermetures (bouchons)	Matériaux utilisés pour le conditionnement et l'administration	++++

II.2.4 Voies de contamination

Il est également intéressant d'observer comment les particules arrivent à contaminer les préparations. Ces observations ont permis d'identifier deux mécanismes : la contamination directe et la précipitation ; la contamination directe étant toutefois le mécanisme le plus connu. Chaque débris pouvant se trouver sur la surface des flacons, soit un fragment de caoutchouc ou de verre, un filament de textile issu des vêtements de l'opérateur (figure 2), qui peut tomber à l'intérieur de la préparation, est considéré comme une contamination directe. En outre, les particules qui s'introduisent à l'intérieur de ces préparations, lors de l'ouverture de flacons ou d'ampoules au moment de l'utilisation, sont également considérées comme une contamination directe. Quant à la précipitation, elle peut avoir lieu lorsque deux composants d'une préparation réagissent entre eux [11].

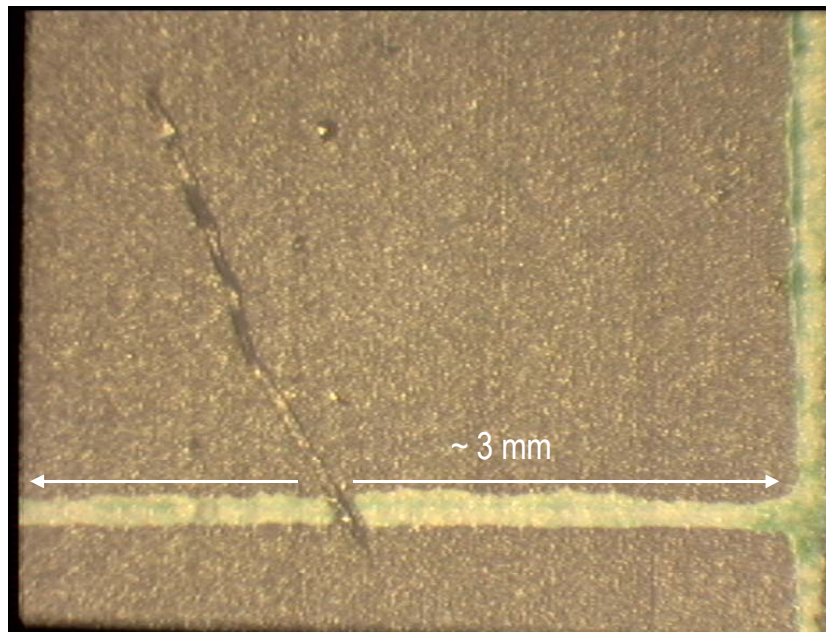


Figure 2 : Photographie d'un filtre contenant un filament de textile issu d'un flacon de 100 ml.

La connaissance approfondie des sources de contamination particulaire et de l'identité des particules permet de prendre des mesures correctrices lors de la préparation des solutions injectables, ceci en vue de diminuer le taux de flacons contaminés. Dans la plupart des cas cependant, une seule mesure ne suffit pas à régler le problème et il est souvent essentiel de revoir le procédé dans son ensemble. Par exemple, si des débris de caoutchouc contaminent les préparations, il est nécessaire de revoir tout le protocole de lavage des fermetures en caoutchouc [11].

II.3 Risques liés à la présence de particules dans une solution injectable

Bien que généralement la tendance aille de plus en plus vers l'utilisation des formes per os, en milieu hospitalier, l'état des patients nécessite fréquemment l'utilisation des formes injectables, principalement en cas d'urgence. De plus, il est également souvent nécessaire, au sein d'un hôpital, de fabriquer des produits injectables qui n'existent pas forcément sur le marché. Cette utilisation a rendu indispensable la mise en place d'un examen rigoureux des solutions et des flacons dans lesquels elles sont conditionnées.

Il est difficile de pouvoir prouver de manière clinique et scientifique que les particules présentes dans les préparations injectables causent un dommage. D'un point de vue éthique, de la même manière que l'on ne prend pas le risque de tester un nouveau médicament chez une femme enceinte (possible tératogénicité), l'injection volontaire de particules chez l'être humain n'est pas concevable ; c'est pourquoi, il n'existe que peu de données sur ce sujet dans la littérature.

Les quelques études ayant été réalisées sur le risque potentiel que peuvent causer des particules ont été effectuées sur des animaux, notamment sur des rats, des lapins et même des chiens [2, 4, 5]. Ces derniers ont reçu des quantités variables de solutions injectables contenant plus ou moins de particules. Il a été démontré que les particules au-dessus d'une certaine taille et d'une certaine quantité peuvent provoquer la mort de l'animal [2]. De plus, il a également été constaté que la forme et la nature chimique de la particule pouvaient avoir une influence sur la nature des dégâts causés [14].

Si une particule est introduite dans la circulation veineuse, elle peut se loger dans l'endothélium vasculaire et y causer des dommages [15]. Dans ce cas, la cascade de coagulation s'active, les plaquettes viennent se fixer à l'endroit endommagé et un caillot se forme. Ainsi, un des problèmes les plus courants liés à l'administration intraveineuse est l'apparition d'une phlébite suite à une perfusion, soit la constitution d'un caillot à l'intérieur d'une veine, parfois associé à une inflammation de la paroi veineuse. En effet, dans 70 % des perfusions pratiquées à long terme, une phlébite apparaît [15]. Cette inflammation est relativement souvent la cause d'une prolongation de l'hospitalisation [15]. DELUCA et al. [15, 16], DAVIS et al. [4] et EVANS et al. [17] ont effectué des expériences en plaçant, juste avant le site d'injection, un filtre terminal de 0,45 μm ; ils se sont tous rendus compte que l'apparition de phlébites avaient fortement diminué et ils en ont ainsi conclu que ces dernières étaient dues à la présence de particules dans les solutions de perfusion.

D'autres auteurs ont également évoqué la possibilité de séquelles neurologiques suite à des dommages sur les neurones causés par l'injection d'une solution d'anesthésique contenant des fragments de verre, générés lors de l'ouverture de l'ampoule [2].

En dehors des complications citées ci-dessus, des cas plus graves encore, liés à la présence de particules dans des solutions injectables, ont été décrits. SARRUT et NEZELOF ont décrit 25 décès d'enfants nés prématurément [4, 5, 13]. Lors de l'autopsie, des lésions pulmonaires ont

été constatées ; ces dernières ont été causées par la réaction des macrophages à la présence de fibres de coton étrangères qui se sont retrouvées dans la circulation pulmonaire ; d'autres cas d'embolies, de thromboses et de granulomes ont également été recensés dans la littérature [4, 5, 13, 15].

Au vu de ces graves complications causées par la présence de particules dans une solution injectable, il devient alors évident qu'un contrôle systématique des solutions composant ces formes parentérales, ainsi que des flacons dans lesquels elles sont conditionnées doit être effectué [13].

II.4 Inspection visuelle

L'inspection visuelle des médicaments injectables, également appelée « mirage », est un essai, prescrit par les diverses Pharmacopées, qui a pour but d'identifier de manière systématique toute contamination particulaire et d'éliminer les flacons concernés. Le mirage permet ainsi d'évaluer indirectement la qualité d'une préparation parentérale [7].

L'inspection visuelle, qui peut être réalisée de manière automatique ou de manière manuelle, est une tâche très complexe qui est soumise à une très grande variabilité. En effet, il s'agit d'un contrôle subjectif qui n'est pas mesurable sur une échelle [18]. En outre, comme le nombre de particules détectées croît avec le perfectionnement du mode d'examen, aucun contrôle ne peut, en théorie, être considéré comme définitif [19].

En milieu industriel, l'inspection visuelle est couramment effectuée de manière totalement automatique par des appareils munis de caméras. Ces appareils étant très onéreux, une grosse production est généralement nécessaire pour pouvoir rentabiliser l'investissement nécessaire à leur achat. Les entreprises pharmaceutiques possèdent parfois également des appareils semi-automatiques. Une inspection visuelle semi-automatique se déroule de la même manière qu'une inspection visuelle manuelle à l'exception du fait que l'opérateur ne manipule pas les flacons. En effet, ces derniers passent devant l'opérateur sur un tapis roulant, au travers d'une enceinte dont la luminosité est adéquate. Toutefois, un certain nombre de ces entreprises pharmaceutiques pratiquent aussi l'inspection visuelle de manière manuelle pour certains de leurs produits.

En milieu hospitalier, compte tenu des plus petites productions, l'inspection visuelle s'effectue de manière manuelle, par des opérateurs qualifiés. Ceux-ci observent ou mirent chaque flacon un à un, à l'aide d'un dispositif précis appelé « table de mirage ». Ce dispositif est, par ailleurs, le seul qui soit approuvé par la Pharmacopée Européenne. Dans le présent travail, c'est principalement l'inspection manuelle qui sera traitée, puisque le but est de procéder à la qualification de l'inspection visuelle en milieu hospitalier.

En outre, certains établissements, qu'il s'agisse d'hôpitaux ou d'entreprises pharmaceutiques, utilisent quelques fois également des appareils munis d'une loupe ou encore d'une lumière polarisée, ceci afin d'améliorer la détection. Sous une lumière polarisée, certaines particules peuvent apparaître de manière différente que sous une lumière de type néon. C'est pourquoi, la lumière polarisée peut être d'une grande aide dans la détection de particules au sein d'un flacon, ceci particulièrement lorsqu'on a un doute quant à la contamination de ce dernier [20].

Lors de l'inspection visuelle non-automatique ou manuelle, la détection de particules dépend de nombreux facteurs, tels que la nature de la particule, le type et l'intensité de la lumière utilisés, la clarté et le volume du récipient, la durée de l'inspection, ainsi que les intervalles entre les inspections, le moment de l'inspection dans la journée, l'acuité visuelle de l'opérateur, sa formation et son entraînement, les facteurs psychologiques pouvant l'affecter et sa fatigue [21]. La fatigue des opérateurs est effectivement un paramètre considérable en inspection visuelle [6]. En plus de la fatigue des yeux, il y a également la fatigue musculaire créée par la manipulation des flacons [22]. Tous ces paramètres peuvent donc influencer la qualité du contrôle et il apparaît nécessaire que les opérateurs fassent régulièrement des pauses, afin de maintenir cette qualité à un niveau correct.

Une des erreurs fréquemment commises par les inspecteurs est la confusion entre une particule et une bulle d'air [23]. Cela se produit car, afin de pouvoir visualiser une particule au sein d'une solution, il est nécessaire de mettre le liquide en mouvement et cette opération peut créer un certain nombre de bulles, voire de micro-bulles, qui peuvent être très facilement confondues avec une particule. On peut ainsi constater un certain taux de « faux positifs », soit de bons échantillons qui sont quand même rejetés, suite à une erreur de jugement, même si celui-ci est en principe faible [11, 21, 23].

Concernant l'acuité visuelle, il est communément admis que l'œil humain est capable de détecter des particules dont la taille va jusqu'à $50\ \mu\text{m}$; au-delà de $50\ \mu\text{m}$, on considère que les particules sont sub-visibles. Cependant, il semblerait qu'afin d'assurer une certaine reproductibilité de l'inspection, placer la limite de détection à $100\ \mu\text{m}$ serait plus raisonnable [21]. En effet, lors de tests avec des kits standards [23], il a été remarqué que les flacons contenant, en terme de diamètre, les plus petites particules se trouvaient être ceux qui ont été le moins souvent rejetés et l'inverse a été constaté pour ce qui est des flacons contenant les particules les plus grosses ; la probabilité de rejet d'un flacon diminue effectivement lorsque la taille des particules au sein des solutions diminue. Par ailleurs, il a également été remarqué que la distance entre l'opérateur et le flacon inspecté, ainsi que l'angle de vision, pouvaient influencer la détection des particules [24].

Au vu de ce qui précède, les établissements qui fabriquent des solutions parentérales doivent donc assurer un certain niveau de qualité dans n'importe quelle situation [25]. La plupart des entreprises pharmaceutiques qui pratiquent l'inspection visuelle de manière manuelle ont des critères documentés pour l'entraînement des inspecteurs et ont également des normes précises concernant leur acuité visuelle [21]. Cependant, en milieu hospitalier, ces critères ne sont pas

réellement établis et il existe même une extrême variabilité des exigences d'un endroit à l'autre. C'est précisément le but de ce travail que d'instaurer, au sein de la Pharmacie des HUG, des critères définis concernant le mode opératoire, la formation de chacun des opérateurs et la re-validation périodique de cette formation par des contrôles d'acuité visuelle et des tests de mirage.

II.5 Fiabilité des contrôles humains

La fiabilité humaine peut être définie de manière générale comme « l'aptitude d'un opérateur humain à accomplir une mission requise, dans des conditions données, pendant une durée donnée ». Toutefois, il ne s'agit que d'une simple probabilité [26].

En matière d'inspection visuelle, la reproductibilité est un paramètre difficile à atteindre. En effet, comme toute activité humaine, l'inspection visuelle ne peut être exempte de défaillances. De plus, les performances individuelles des inspecteurs peuvent évoluer avec le temps de manière importante [11, 23]. Ainsi, lorsqu'un lot est miré par plusieurs inspecteurs, une grande fluctuation peut être constatée quant au nombre de flacons rejetés [21].

Lors de ses recherches, KNAPP [3, 8, 9] a effectué divers tests, notamment celui de faire mirer le même lot de flacons par deux inspecteurs différents ou de le faire mirer par le même inspecteur, mais deux fois de suite. Dans les deux cas, entre la première inspection et la seconde, le taux de flacons rejetés est le même, cependant les flacons qui ont été rejetés ne sont pas identiques [3, 8, 9]. Ces résultats démontrent donc que ce test est pourvu à la fois d'une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle. La figure 3, schématise la situation.

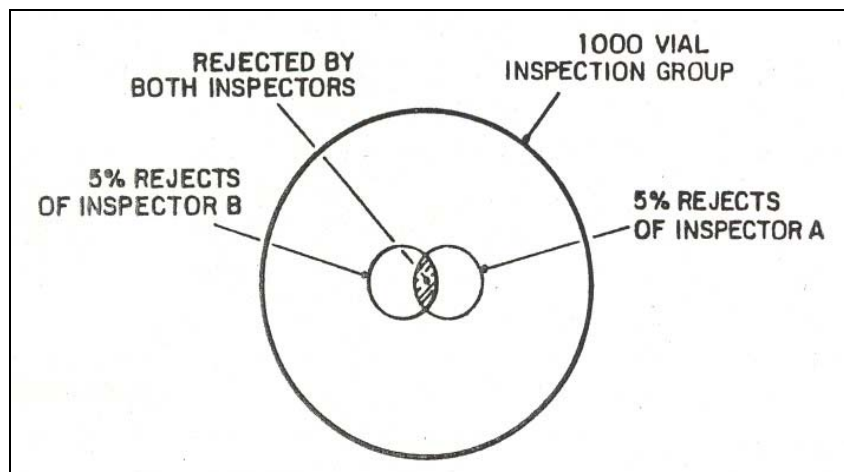


Figure 3 : Diagramme de Venn représentant la situation après deux mirages par deux inspecteurs différents ou deux mirages successifs effectués par le même opérateur [3, 8, 9].

Cette variabilité est mise en évidence par le recouvrement des cercles présents sur la figure 3 ; en effet, la portion de flacons rejetés par l'inspecteur A et par l'inspecteur B est restreinte par rapport à la surface totale des cercles [3].

Le comportement de l'opérateur est évidemment fort différent de celui des machines qu'il a conçu et qu'il exploite. L'humain est notamment caractérisé par l'intelligence, la capacité d'innovation et d'invention, la faculté d'adaptation et l'extrême sensibilité de ses capteurs [26].

Comment fonctionne l'opérateur humain ? La réponse à cette question reste encore du domaine de la recherche. Il a toutefois été constaté que toute tâche comporte une activité sensorielle, une activité mentale et une activité physique. L'accomplissement de cette tâche se déroule en plusieurs étapes : tout d'abord, l'opérateur acquiert des informations puis, il les traite. Il prend alors une décision qui se traduit finalement par une réponse physique [26]. Le fonctionnement humain peut ainsi être schématisé de la façon suivante (figure 4) :

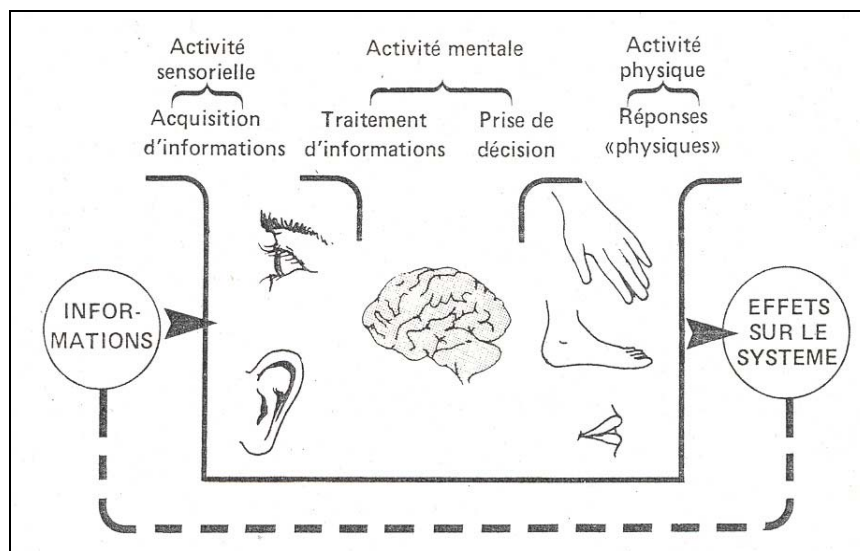


Figure 4 : Représentation schématique du fonctionnement de l'opérateur humain [26].

L'humain ne fait jamais deux fois la même action de façon rigoureusement identique ; c'est pourquoi, les performances humaines présentent une grande variabilité. Cette variabilité est liée à la complexité des processus sensoriels, mentaux et physiques mis en jeu pour l'accomplissement des tâches. Il en résulte un certain pourcentage d'actions se trouvant « hors des paramètres tolérés » qui peut être une source d'erreurs [26].

L'efficacité des contrôles effectués par des opérateurs, soit la capacité de ces derniers à détecter les défauts, a été particulièrement étudiée dans le secteur industriel [26, 27]. Il a été démontré que, contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'efficacité des contrôles humains est loin d'être irréprochable ; en effet, la plupart des experts conviennent que l'efficacité est estimée au mieux à 85 %. Cela signifie donc que 15 % des défauts ne sont pas détectés

[18, 27]. Au vu de la variabilité des performances, il est facile de comprendre que, lorsque des humains sont impliqués, des erreurs, ainsi que de mauvaises appréciations, peuvent se produire et ceci, sans tenir compte de paramètres, tels que les compétences, l'expérience ou le niveau d'entraînement [27].

Pourquoi les humains font-ils des erreurs ? L'erreur humaine peut être définie comme une déviation par rapport à une action précise qui peut aboutir à un dommage [26, 27]. Elle résulte de dysfonctionnements au niveau des activités sensorielles, mentales ou physiques de l'opérateur. Chaque tâche diffère par sa complexité et par la concentration qu'elle requiert et, plus elle devient complexe, plus la probabilité de faire une erreur dans le procédé devient grande [27]. Par ailleurs, les erreurs humaines sont dépendantes les unes des autres et une erreur peut donc en entraîner une autre [26].

L'inspection visuelle constitue une activité répétitive. Pour remédier au fait que cette activité ne fournit que peu de stimulations qui appellent à rester attentif, l'opérateur se crée artificiellement des informations à traiter, en pensant à autre chose. Cela peut aboutir à le séparer totalement du processus qu'il doit surveiller ou qu'il effectue, soit à une perte de vigilance qui peut conduire à une erreur humaine [26].

Par ailleurs, les facteurs psychologiques affectant les opérateurs, tels que le stress, peuvent également être sources d'erreurs. Le stress a de nombreuses répercussions : il se traduit par une impression de tension et a un impact très important sur les performances [26].

Dès lors, afin de réduire l'influence des paramètres qui peuvent nuire à la qualité du contrôle et d'augmenter l'efficacité et la fiabilité de celui-ci, il est primordial d'améliorer et de renforcer la formation des opérateurs, ainsi que de la renouveler régulièrement [3].

II.6 Exigences officielles

En raison des graves conséquences iatrogéniques causées par la présence de particules étrangères, les diverses Pharmacopées ont introduit l'essai de l'inspection visuelle systématique pour les solutions injectables, dès le moment où le milieu pharmaceutique s'est aperçu qu'un simple échantillonnage ne suffisait plus pour assurer un haut degré de qualité [1]. Ainsi, ce test figure dans la Pharmacopée Européenne, mais également dans les pharmacopées américaine (USP), britannique (BP), ainsi que japonaise (JP). Ces quatre ouvrages de référence expriment chacun leur exigences de manière différente, mais le concept général reste le même [11].

La Pharmacopée Européenne stipule que les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, doivent être « *limpides et pratiquement exemptes de particules* ».

C'est à l'expression « *pratiquement exempte* » que l'on peut constater que l'inspection visuelle est un test doté d'une grande variabilité. En effet, « *pratiquement* » ne signifie pas « *complètement* » et chacun est ainsi libre d'interpréter à sa guise ces recommandations officielles. Par ailleurs, le terme « *pratiquement* » est employé dans cette formulation, car il est statistiquement impossible d'arriver à un niveau de qualité où aucune particule n'est présente, soit le niveau zéro.

Selon la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.20), l'appareillage nécessaire pour effectuer l'inspection visuelle de manière manuelle, ou table de mirage (figure 5), comprend un poste d'observation constitué d'un panneau noir et d'un panneau blanc anti-éblouissant disposés verticalement, ainsi qu'une rampe d'éclairage orientable diffusant, par des tubes de type néon, une lumière dont l'intensité va de 2'000 à 3'750 lux. Cependant, pour des flacons en verre de couleur ou en plastique, il est préférable d'utiliser une intensité lumineuse plus importante.

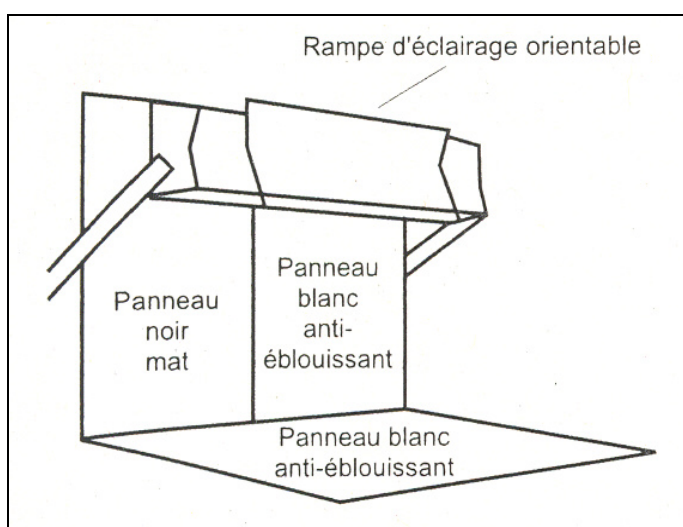


Figure 5 : Schéma représentant la table de mirage utilisée pour l'inspection visuelle manuelle selon la Pharmacopée Européenne.

Le mode opératoire décrit par la Pharmacopée Européenne est le suivant : les étiquettes éventuellement présentes doivent être décollées ; l'extérieur du flacon doit être soigneusement lavé puis séché ; le flacon doit ensuite être agité de manière délicate et/ou renversé avec précaution, en veillant à ne former qu'un minimum de bulles ; le flacon doit être observé pendant 5 secondes sur le fond blanc, puis pendant 5 secondes sur le fond noir. Si la présence d'une particule est notée, le flacon doit être rejeté.

L'USP (§ <1> et <788>) décrète, quant à elle, que chaque récipient contenant une solution injectable doit être individuellement inspecté, pour autant que le flacon permette la détection d'éventuelles particules étrangères ; chaque récipient contaminé doit être rejeté.

La BP stipule, comme la Pharmacopée Européenne, que chaque préparation injectable, examinée dans des conditions appropriées de visibilité est claire et pratiquement exempte de particules [21].

Comme la Pharmacopée Européenne, la JP est un peu plus précise quant à ses exigences, notamment concernant l'intensité de la lumière à utiliser. Lorsque la surface externe du flacon est propre, les particules étrangères doivent pouvoir être détectées par le procédé d'inspection visuelle, et ceci sans artifice d'agrandissement, sous une lumière dont l'intensité est d'environ 1'000 lux. Par contre, pour les flacons en plastique, et contrairement à la Pharmacopée Européenne, la JP préconise une intensité entre 8'000 et 10'000 lux [21].

II.7 Aspects pratiques

Au sein de la Pharmacie des HUG, l'inspection visuelle se déroule dans une zone propre, à atmosphère contrôlée de classe D. Avant de pénétrer dans cette zone, les opérateurs enlèvent leurs chaussures et les remplacent par des sabots en caoutchouc, qui sont stérilisés une fois par semaine, ou par des sur-chaussures en plastique. Ils changent de blouse, enfilent une charlotte verte et, finalement, se désinfectent les mains avec une solution hydro-alcoolique de chlorhexidine nommée HOPIRUB[®]. La figure 6 représente un opérateur prêt à travailler dans une zone de classe D.



Figure 6 : Photographie représentant un opérateur habillé pour le travail dans une zone de classe D.

Une fois vêtu correctement, l'opérateur peut effectuer l'inspection visuelle sur une table de mirage se trouvant dans cette salle D. Cette table est représentée par la figure 7.



Figure 7 : Photographie de la table de mirage utilisée à la Pharmacie des HUG.

III. Etude de l'inspection visuelle en milieu hospitalier et en milieu industriel

III.1 Objectifs

Comme l'interprétation des exigences officielles concernant le contrôle visuel des préparations parentérales peut être très variable, une enquête sur l'inspection visuelle a été effectuée auprès des hôpitaux suisses et de quelques entreprises pharmaceutiques de Suisse et France. Cette enquête a eu pour but d'étudier les pratiques courantes et l'interprétation de cet essai dans ces deux milieux.

Cette enquête, ayant été réalisée dans la première partie de ce travail de diplôme, a également permis d'effectuer une excellente entrée en matière dans le cadre de ce travail sur l'inspection visuelle ; en effet sans connaissances préalables du sujet, il aurait été difficile de mettre en place la suite.

III.2 Méthodes

III.2.1 Etude de l'inspection visuelle en milieu hospitalier

L'étude du contrôle visuel des préparations parentérales en milieu hospitalier a été effectuée auprès de 13 pharmacies d'hôpitaux suisses, dont la Pharmacie des HUG ne fait pas partie. Certains établissements interrogés n'ont pas souhaité, pour des motifs de confidentialité, que leur nom figure dans ce mémoire. C'est pourquoi, le nom des établissements ne sera pas cité et les résultats figureront tous de manière anonyme. Il s'agit cependant, de 3 hôpitaux universitaires, 5 hôpitaux cantonaux et de 5 hôpitaux régionaux.

Cette évaluation a été effectuée à l'aide d'un questionnaire spécifique (Annexe 1), destiné dans la mesure du possible au pharmacien responsable de la production.

Etant donné que les hôpitaux ne pratiquent l'inspection visuelle que de manière manuelle, le questionnaire qui leur a été soumis traitait uniquement de la méthode manuelle.

Les pharmaciens responsables de ces hôpitaux, ont tous été contactés par téléphone et, selon leurs disponibilités, leurs réponses ont été récoltées soit directement par téléphone, soit par e-mail.

III.2.2 Etude de l'inspection visuelle en milieu industriel

L'étude du contrôle visuel des préparations parentérales en milieu industriel a été effectuée auprès de 10 entreprises pharmaceutiques de Suisse et 2 entreprises pharmaceutiques de France. La plupart des entreprises interrogées, cependant pas toutes, n'a pas souhaité que leur

nom figure dans ce mémoire, également pour des raisons de confidentialité. Tous les résultats figureront donc de manière anonyme.

De même qu'en milieu hospitalier, cette évaluation a été effectuée à l'aide d'un questionnaire spécifique (Annexe 1) destiné, dans la mesure du possible, à la personne responsable, soit du service de contrôle qualité, soit de la production. L'application de l'inspection visuelle en milieu industriel s'effectue de manière très variée : certaines entreprises pratiquent uniquement l'inspection visuelle automatique, d'autres pratiquent l'inspection visuelle manuelle ou semi-automatique et d'autres encore utilisent les deux techniques. Ainsi, pour les entreprises effectuant un contrôle manuel le questionnaire soumis aux hôpitaux a été réutilisé.

De même que pour l'évaluation en milieu hospitalier, toutes les personnes ont été contactées par téléphone et ces dernières ont répondu soit immédiatement, soit ultérieurement par e-mail.

III.3 Résultats de l'étude menée en milieu hospitalier

Les hôpitaux interrogés effectuent tous un contrôle visuel des préparations parentérales de manière manuelle. Pour la plupart, ils suivent les exigences de la Pharmacopée Européenne en vigueur, mais certains se fient plus à leur expérience et effectuent ce test en adaptant la méthode pharmacopée.

III.3.1 Installations

Les installations utilisées pour la réalisation du mirage sont très diverses : chaque hôpital possède un équipement différent. En effet, 23,1 % des hôpitaux interrogés possèdent une table de mirage correspondant à celle recommandée par la Pharmacopée Européenne (voir la figure 5, point II.6), ainsi qu'un appareil à lumière polarisée. 15,5 % n'ont qu'une table de mirage et 30,1 % n'ont qu'un appareil à lumière polarisée. Pour les autres, les installations sont beaucoup plus rudimentaires. En effet, 23,1 % ont un simple néon et inspectent les flacons en face d'un fond sombre ; 8,0 % n'ont pas de lieu précis pour effectuer l'inspection visuelle ; ils placent alors une lampe dans un endroit où il y a une surface foncée.

La figure 8 ci-dessous, récapitule les diverses installations que l'on trouve dans les hôpitaux suisses interrogés, et cela en fonction du type d'hôpital (universitaire, cantonal ou régional). A l'aide de cette figure, il peut être constaté qu'il n'y pas réellement de corrélation entre le type d'hôpital et les installations que ces établissements possèdent ; excepté le fait que les hôpitaux qui ne possèdent qu'un néon sur un fond sombre sont des établissements régionaux. Par ailleurs, il est important de relever que les 3 hôpitaux universitaires interrogés possèdent un appareil à lumière polarisée qui ne correspond pas la table de mirage recommandée par la Pharmacopée Européenne.

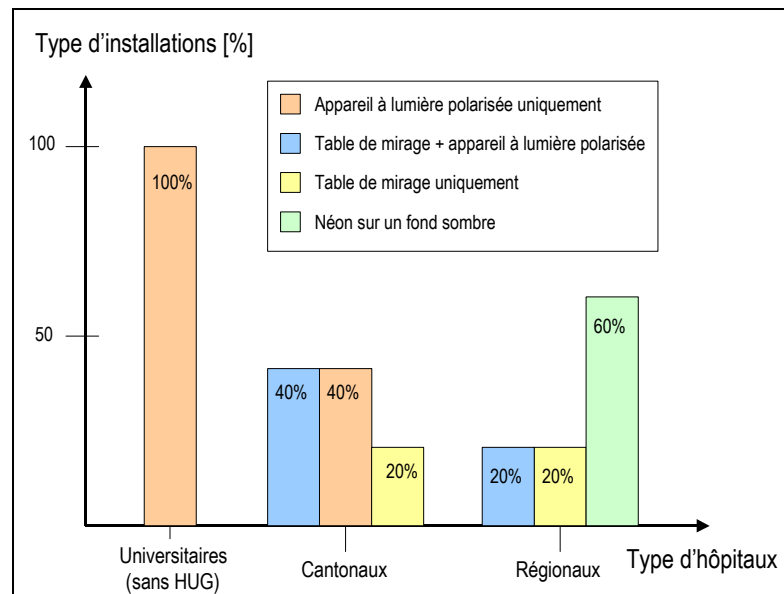


Figure 8 : Représentation graphique des divers types d'installations utilisés pour effectuer le mirage dans les hôpitaux suisses.

Selon les résultats figurant ci-dessus, il est possible de constater qu'en milieu hospitalier il existe une très grande variabilité dans l'interprétation des recommandations faites par la Pharmacopée Européenne. Toutefois, il faut relever que les hôpitaux qui pratiquent l'inspection visuelle en adaptant cette méthode pharmacopée, sont des hôpitaux qui ne fabriquent des injectables qu'en quantité réduite. Ainsi, s'ils ne possèdent pas les installations recommandées par la Pharmacopée Européenne pour réaliser ce contrôle, ils peuvent, en revanche, consacrer plus de temps à l'inspection de chaque flacon. Cette enquête a effectivement révélé que la qualité des installations utilisées pour l'inspection visuelle est liée en grande partie à l'importance de la production réalisée dans ces hôpitaux.

III.3.2 Kit de formation et validation & Procédure standardisée

L'utilisation d'un kit de validation, soit un lot de flacons conformes et non-conformes destinés à la validation des performances des opérateurs, n'est pas une pratique courante dans le milieu hospitalier suisse. En effet, aucun des hôpitaux interrogés ne pratique la validation des capacités visuelles des opérateurs. Ainsi, la Pharmacie des HUG sera novatrice en la matière, puisqu'un des objectifs du présent travail est précisément la réalisation de kits permettant une telle validation.

Même s'ils n'utilisent pas de kits de validation, deux hôpitaux, soit 15,5 %, ont néanmoins établi une procédure standardisée pour la réalisation de ce contrôle ; cependant seul l'un des deux l'a formalisé dans un document écrit. Pour tous les autres hôpitaux, soit 84,5 %, aucune procédure standardisée n'existe.

15,5 % des hôpitaux interrogés effectuent des statistiques en fin d'année, afin de connaître le taux de flacons acceptés et rejetés à la suite du contrôle visuel.

En conséquence, il est possible de constater qu'en milieu hospitalier, l'inspection visuelle ne fait pas l'objet d'une procédure stricte, mais plutôt d'un contrôle, dont les règles ne sont pas clairement établies.

III.3.3 Type et durée de la formation des opérateurs

Une personne qui n'a jamais pratiqué l'inspection visuelle doit être formée à cette tâche avant de pouvoir la pratiquer. En milieu hospitalier, les formations dispensées sont toujours internes à l'établissement, mais ces dernières sont très variables d'un hôpital à l'autre. Sur tous les établissements interrogés, 39,0 % dispensent une formation encadrée par une personne responsable qui décrit avec précision tous les détails du processus ; cependant, comme il a déjà été précisé plus haut, cette formation ne s'effectue pas à l'aide d'un kit préalablement préparé. Sur ces 39,0 %, un hôpital (soit 8,0 %) accorde également du temps pour une leçon d'hygiène. Toutefois, la majorité des établissements, soit 61,0 %, assurent une formation « sur le tas » de leurs opérateurs. La figure 9 récapitule les types de formation existant pour l'inspection visuelle des médicaments injectables en milieu hospitalier.

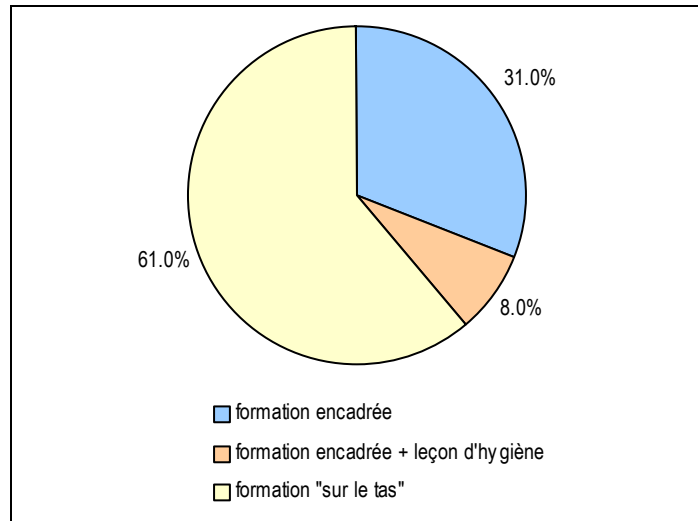


Figure 9 : Représentation graphique des différents type de formation.

En ce qui concerne le temps imparti à cette formation dans les divers hôpitaux interrogés, la figure 10 montre qu'il y a une grande diversité dans ce domaine. Une grande majorité des hôpitaux est, par ailleurs, restée sans réponse à cette question (46 %) et, il n'y a que 15,5 % des hôpitaux qui assurent un suivi de cette formation de manière régulière (environ une fois par année). En outre, il a été constaté que dans ces établissements, il n'y avait aucune corrélation

entre la durée de la formation au mirage et le type d'hôpital (régional, cantonal ou universitaire), donc l'importance de la production des médicaments injectables.

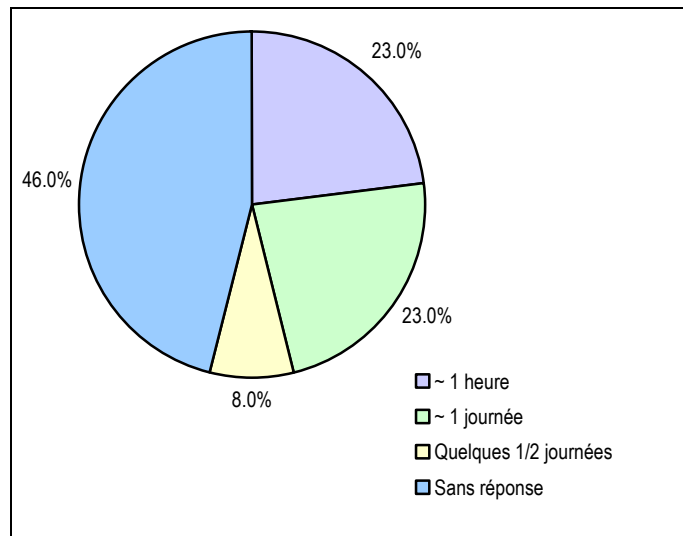


Figure 10 : Représentation graphique du temps accordé pour la formation au mirage.

Afin de réaliser le mirage dans les meilleures conditions, il est nécessaire que l'opérateur ait une bonne acuité visuelle. Il paraît ainsi évident qu'un contrôle périodique et régulier des facultés visuelles de celui-ci soit effectué ; cependant l'enquête réalisée a démontré qu'en milieu hospitalier, ce n'était pas vraiment le cas. En effet, seuls 23,1 % des hôpitaux exigent un contrôle ophtalmologique régulier, soit généralement, une fois par année. Pour 23,1 %, le contrôle ophtalmologique n'est pas considéré comme indispensable car leurs opérateurs portent des lunettes et ils estiment qu'un contrôle supplémentaire n'est pas utile. Enfin, pour 53,8 %, aucun n'examen de vue n'est demandé.

Les chiffres énoncés ci-dessus démontrent à nouveau qu'il y a une grande variabilité dans la mise en place de l'inspection visuelle. Chaque hôpital consacre un temps très différent à la formation de ses opérateurs et cette formation n'est de loin pas la même partout. Cependant, il est normal de constater qu'un hôpital régional fabriquant de petites séries d'injectables va accorder moins de temps à la formation des opérateurs qu'un grand hôpital universitaire qui fabrique 60'000 unités par année.

III.3.4 Conditions du mirage

Une partie du questionnaire était destinée à connaître, au sein des établissements hospitaliers interrogés, quelles sont les conditions de travail des opérateurs, en matière de mirage. Un point particulier était de savoir pendant combien de temps au maximum les opérateurs pratiquent le mirage sans faire de pause. En effet, le mirage est une activité fatigante pour les yeux et, au bout d'un certain moment, il devient difficile de faire la différence entre une particule et une bulle d'air. C'est pourquoi, afin de mener cette opération au mieux, il est indispensable que les opérateurs fassent des pauses pour que leurs yeux ne soient pas mis à contribution de manière ininterrompue. Il ressort des réponses obtenues (figure 11) que la durée maximale des cycles de mirage est très variable.

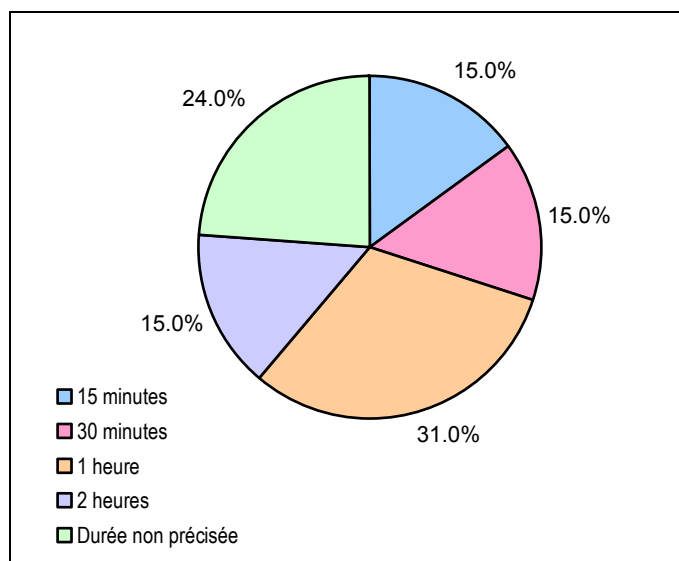


Figure 11 : Représentation graphique de la durée maximale des cycles de mirage.

La figure 11 démontre que les cycles d'inspection peuvent aller de 15 minutes à plus de 2 heures selon les établissements. Comme il a déjà été exposé, le bon déroulement du mirage dépend de l'acuité visuelle des opérateurs et, si cette dernière n'est pas bonne, la qualité de ce contrôle s'en trouve affectée. Par ailleurs, les cycles de mirage de 1 ou 2 heures (figure 11) sont vraiment longs et il est possible que cela affecte la qualité du mirage.

En ce qui concerne les pauses accordées aux opérateurs, elles sont également très diverses : 23,1 % pratiquent des pauses fixes, 23,1 % stoppent le mirage pour accomplir d'autres tâches et 53,8 % ne font pas de pauses particulières, car la production est extrêmement petite. En effet, dans certains hôpitaux, la production est suffisamment petite pour que tout le lot puisse être inspecté en un court laps de temps et il n'est donc pas nécessaire de fixer des pauses particulières. Pour les autres, la durée de ces pauses va de quelques minutes à environ 20 minutes.

III.3.5 Particularités du mirage

Un point sur lequel les réponses des hôpitaux ont été unanimes est le nombre de particules visibles tolérées dans une solution injectable : aucune particule n'est tolérée. En effet, tous les établissements interrogés rejettent systématiquement les flacons dès qu'une particule est visible.

La limite de détection de l'œil humain qui, selon la littérature, se situe vers 50 µm, n'est que peu connue des pharmaciens hospitaliers ; en effet, 46,2 % ne connaissent pas cette limite. Toutefois, il n'est pas capital de connaître cette limite pour effectuer le mirage de manière consciencieuse.

Par ailleurs, l'intensité de la lumière utilisée est un paramètre important à connaître pour effectuer le mirage dans de bonnes conditions. Cela étant, 69,2 % des pharmaciens hospitaliers interrogés ne connaissent pas cette valeur, alors que l'intensité adéquate, soit entre 2'000 et 3'750 lux, est précisée par la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.20).

Pour la majorité des hôpitaux interrogés, soit 84,6 %, il n'y a aucun double contrôle entre les opérateurs lors du mirage : c'est-à-dire que si l'opérateur décide que le flacon inspecté est conforme, il est conforme. Cependant, la partie pratique de ce travail de diplôme a permis de mettre en évidence le fait qu'il n'est pas si simple de décider si un flacon est conforme ou non. En effet, plusieurs dizaines de flacons considérés comme conformes ont été mirés à deux reprises afin d'avoir des flacons conformes pour les kits de validation (voir le point **IV.**) et, lors du second mirage, des flacons ont encore été rejetés. Cela signifie donc que certains flacons ont passé au travers du premier contrôle et qu'instaurer des doubles contrôles réguliers entre les opérateurs (p.ex. par petit échantillonnage) ne serait pas une opération inutile. En effet, cela permettrait de réduire encore un peu le risque pour les patients.

Avant qu'un lot de flacons mirés ne soit libéré, 23,0 % des hôpitaux effectuent un contrôle final du lot par petit échantillonnage. Sur ces 23,0 %, ce contrôle est réalisé par le pharmacien responsable de la production pour 8,0 % des établissements et pour 15,0 % par un pharmacien, mais qui n'est pas le responsable. Malgré tout, 77,0 % des établissements ne pratiquent pas encore de contrôle final avant la libération des lots. La figure 12 représente un graphique de cette situation. Au même titre que des doubles contrôles entre les opérateurs lors de l'inspection pourraient améliorer la qualité des produits libérés, un contrôle par échantillonnage avant la libération pourrait également renforcer la sécurité de ces injectables. Cependant, il est important de préciser qu'un échantillonnage n'est pas un réel double contrôle. Toutefois, le fait qu'un pharmacien responsable vienne contrôler le travail des opérateurs peut contribuer à les rendre plus attentifs lors du mirage initial ; c'est uniquement de cette manière là que l'échantillonnage peut avoir un effet bénéfique sur la qualité des produits.

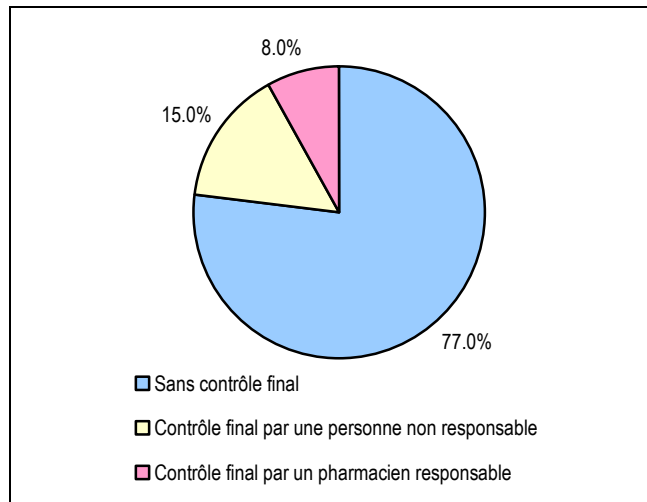


Figure 12 : Représentation graphique des contrôles finaux existant avant la libération des lots.

Le questionnaire demandait également aux hôpitaux s'ils avaient déjà pratiqué sur des flacons non-conformes la « *méthode microscopique* » prescrite par la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.21). Cette méthode propose de filtrer le contenu du flacon et d'ensuite analyser le filtre par microscopie. Cela permet de connaître la taille des particules qui contaminent cet échantillon ainsi que leur origine. Il peut en effet être intéressant de connaître l'origine de la contamination, car cela peut conduire à prendre des mesures correctrices. Malgré l'utilité potentielle de cette méthode, seule une pharmacie d'hôpital effectue ponctuellement ce test ; les autres ne se sont jamais réellement demandé d'où pouvait provenir la contamination.

III.3.6 Synthèse de l'inspection visuelle en milieu hospitalier

Au terme de cette enquête en milieu hospitalier, le tableau 2, ci-dessous, a été établi en guise de synthèse. Ce tableau permet également de faire une comparaison avec les pratiques de la Pharmacie des HUG en matière de mirage, avant le mois de mars 2005 (date du début de ce travail de diplôme).

Tableau 2 : Synthèse de l'enquête en milieu hospitalier et comparaison avec les pratiques de la Pharmacie des HUG avant mars 2005.

Paramètres de l'inspection visuelle	Résultats des hôpitaux interrogés pendant l'enquête	Pharmacie des HUG avant mars 2005
<i>Installations</i>		
Table de mirage recommandée par la Ph. Eur.	38,6 %	OUI → tables de mirage selon Ph. Eur.
Installation plus rudimentaires	61,4 %	∅
<i>Kit de formation et validation & Procédure standardisée</i>		
Kit de formation et validation	∅	∅
Procédure standardisée	15,5 %	∅
<i>Formation</i>		
Formation encadrée	39,0 %	∅
Formation « sur le tas »	61,0 %	OUI
<i>Durée des cycles de mirage</i>		
Moins de 30 minutes	30,0 %	∅
1 heure et plus	31,0 %	Cycles de 60 minutes ou plus
Plus de 2 heures	15,0 %	∅
<i>Contrôles</i>		
Doubles contrôles entre opérateurs	Oui dans 15,4 % des hôpitaux	Occasionnellement en cas de doute sur un flacon ou contrôle à l'aide de l'appareil à lumière polarisée
Contrôle final par échantillonnage	Oui dans 23,0 % des hôpitaux	OUI → effectué par le pharmacien responsable de la production

Le tableau 2 démontre les points que la Pharmacie des HUG pourrait améliorer en matière d'inspection visuelle. Il s'agit de la mise en place de kits de formation et de validation, de l'instauration d'une procédure standardisée, de l'amélioration de la qualité de la formation des opérateurs et de la durée des cycles mirage. Par contre, les tables de mirage que possède la Pharmacie des HUG sont tout à fait conformes à ce que requiert la Pharmacopée Européenne, il n'est donc pas nécessaire de procéder à une amélioration sur ce point.

III.4 Résultats de l'étude menée en milieu industriel

Le contrôle visuel des médicaments injectables en milieu industriel peut se dérouler de diverses manières. Il peut soit être effectué de manière manuelle ou semi-automatique comme en milieu hospitalier (soit 36,4 % des entreprises interrogées), soit être exécuté par des machines entièrement automatisées qui inspectent les flacons et qui éjectent automatiquement ceux qui sont non-conformes (soit 27,3 % des entreprises interrogées). Par ailleurs, certaines entreprises pratiquent à la fois l'inspection visuelle de manière manuelle et automatique (soit 36,4 % des entreprises interrogées). C'est pourquoi, les résultats présentés ici ont été divisés en deux parties : une partie concernant l'inspection manuelle et une partie concernant l'inspection automatique.

Un des premiers points du questionnaire soumis à ces entreprises, portait sur les bases légales suivies pour la réalisation du contrôle visuel des injectables. Elles suivent toutes la Pharmacopée Européenne en vigueur, mais 36,4 % suivent également l'USP, ainsi que les exigences imposées par la Food and Drug Administration (FDA), car elles distribuent aussi leurs médicaments aux Etats-Unis.

III.4.1 Inspection visuelle manuelle

Installations

En milieu industriel, il a été constaté que, contrairement aux hôpitaux interrogés, les installations pour le contrôle manuel sont toutes conformes à ce que prescrit la Pharmacopée Européenne.

50,0 % de ces entreprises ont une simple table de mirage comme celle recommandée par la Pharmacopée Européenne (voir la figure 5, point II.6) ; 12,5 % ont une table de mirage qui est en plus équipée d'une lumière polarisée ; 12,5 % utilisent une table de mirage avec une loupe. Enfin, 25,0 % possèdent des installations semi-automatiques, où les opérateurs inspectent les flacons qui défilent automatiquement devant eux, mais où ils ne les manipulent pas ; ces installations ne se trouvent généralement que dans les industries, car cela se justifie pour une production de grande ampleur.

Type et durée de la formation des opérateurs

De même qu'en milieu hospitalier, toute nouvelle personne qui intègre une équipe d'inspection visuelle dans une entreprise pharmaceutique se doit d'être formée à ce poste et, notamment, lorsqu'il s'agit d'une inspection manuelle. En règle générale, la formation consacrée à un nouvel opérateur est effectuée sous la responsabilité d'une personne qualifiée et cette formation se termine par une validation sur les kits. D'une entreprise à l'autre, cependant, le temps accordé à cette formation varie : 22,2 % consacrent 2 heures, 33,3 % 2 à 3 jours, 11,1 % 1 semaine et 22,2 % consacrent même deux mois de formation avec une qualification terminale. Cependant, dans ce dernier cas, les personnes formées sur 2 mois font partie des entreprises qui pratiquent également l'inspection de manière automatique et elles doivent donc être formées sur ces automates. En ce qui concerne le pourcentage restant, soit 11,1 % des entreprises, la durée de la formation dépend de la personne à former et de ses aptitudes à cette tâche. La figure 13 représente la diversité qu'il existe en ce qui concerne le temps accordé à la formation des opérateurs.

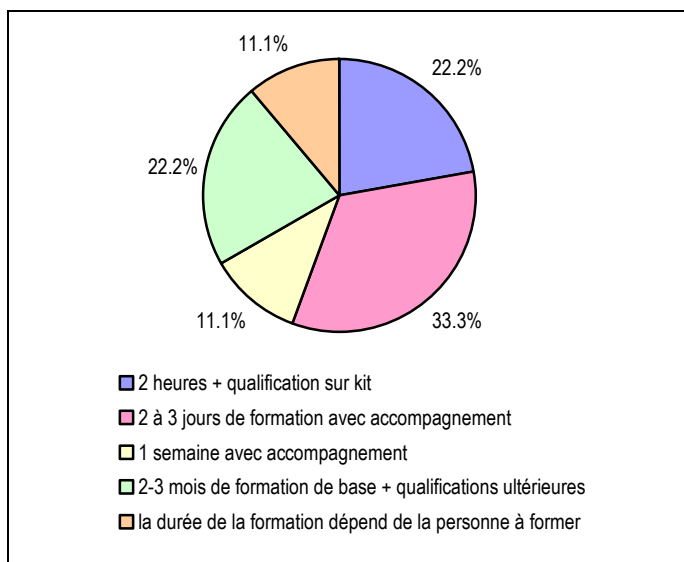


Figure 13 : Représentation graphique de la durée de la formation des opérateurs en milieu industriel.

Contrairement aux hôpitaux, les entreprises pharmaceutiques pratiquent toutes un contrôle périodique régulier des performances de leurs opérateurs. Toutefois, la fréquence de ces contrôles varie entre les entreprises ; les résultats obtenus sont récapitulés par la figure 14.

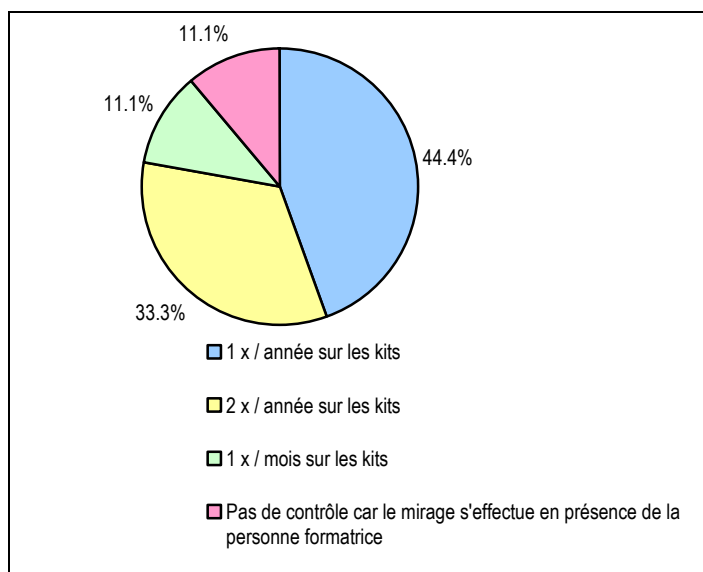


Figure 14 : Représentation graphique de la fréquence des contrôles d'aptitudes des opérateurs en milieu industriel.

Afin qu'un opérateur soit apte à pratiquer l'inspection visuelle, il est utile de vérifier ses capacités visuelles par un contrôle ophtalmologique. En effet, la majorité des entreprises interrogées, soit 77,7 %, exigent un contrôle de l'acuité visuelle de leurs opérateurs une fois par année.

Kits de formation et validation & Procédure standardisée

Une des grandes différences entre le milieu industriel et le milieu hospitalier est l'existence de kits servant à la formation des opérateurs et à la validation de leurs capacités visuelles. En effet, chacune des entreprises interrogées possède un kit contenant un certain pourcentage de flacons non-conformes, issus des défauts de production, car il est nécessaire que ces kits soient représentatifs de la production de chaque entreprise [23]. Le pourcentage de flacons non-conformes contenus dans ces kits varie entre 8 et 18 %.

Il est important de relever que les entreprises qui possèdent des kits avec un pourcentage de défauts supérieur à 10 % ne contrôlent en général pas que l'existence de particules visibles au sein des solutions ; elles vérifient également la qualité de la fermeture et du scellage des flacons, leur fond et leur paroi, leur propreté, l'étanchéité, etc. C'est la raison pour laquelle ces kits contiennent un nombre plus important de flacons non-conformes que d'autres.

En milieu industriel, les opérateurs travaillent tous en suivant une procédure standardisée. Cette procédure est le plus souvent établie selon des normes internes à l'entreprise, mais elle suit également la Pharmacopée européenne et les BPF. L'existence de procédures standardisées constitue une différence nette entre la pratique de l'inspection visuelle en milieu hospitalier et en milieu industriel.

Conditions du mirage

Le questionnaire soumis à ces entreprises a permis de connaître la durée maximale des cycles de mirage effectués par les opérateurs sans qu'ils n'aient de pauses. Ainsi qu'il a déjà été relevé, le mirage est une activité fatigante pour les yeux et, si l'on désire que ce contrôle visuel soit de bonne qualité, il est indispensable de préserver la vision de ces personnes. Les résultats obtenus auprès de des entreprises interrogées, sont récapitulés dans la figure 15 ; celle-ci indique également les détails concernant les pauses effectuées par les opérateurs.

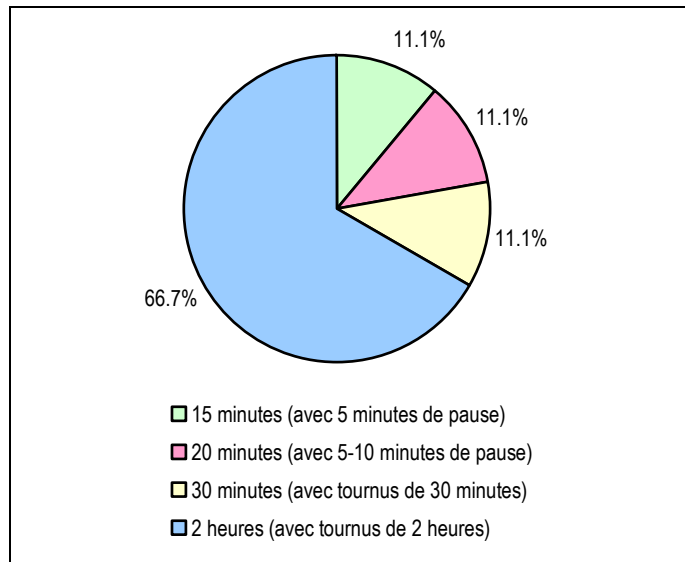


Figure 15 : Représentation graphique de la durée maximale des cycles de mirage en milieu industriel.

La figure 15 montre qu'en industrie, les opérateurs effectuent le plus souvent 2 heures de mirage, puis pratiquent, pendant les 2 heures suivantes, une autre activité. Certaines entreprises préfèrent cependant que les opérateurs prennent environ 5 minutes de « vraie » pause, soit sans pratiquer une autre activité, toutes les 15 à 20 minutes.

Particularités du mirage

En milieu industriel, le nombre de particules tolérées au sein d'une solution injectable est de zéro. En effet, de manière unanime, toutes les entreprises considèrent que, dès que l'opérateur aperçoit une particule, le flacon est immédiatement rejeté.

En ce qui concerne la limite de détection des particules (sans artifice d'agrandissement) : 37,5 % des personnes interrogées ont répondu que cette limite se trouvait vers 50 μm , alors que 12,5 % parlent plutôt de 80 μm à 1 mm et enfin, 50,0 % ne connaissent pas la valeur de cette limite.

En milieu industriel, l'intensité de lumière indiquée par la Pharmacopée européenne (§ 2.9.20), soit une intensité entre 2'000 et 3'750 lux, est respectée par 62,5 % des entreprises interrogées.

En industrie, il existe généralement des doubles contrôles : pour 25,0 % des entreprises, ce contrôle est effectué par le service de contrôle qualité et pour 12,5 % il est effectué de manière aléatoire sur un petit échantillonnage au fur et à mesure que le mirage est exécuté. Toutefois, il y a quand même 37,5 % des entreprises qui n'effectuent pas de contrôle avant la libération du lot et 25,0 % qui n'ont pas précisé si elle effectuaient un dernier contrôle ou pas. En outre, les entreprises ont précisé que les opérateurs ne pratiquent pas de double contrôle lorsqu'ils ont un

doute sur un flacon ; en effet, dès qu'un doute existe le flacon est rejeté, car il est plus rentable d'écartier un flacon du lot plutôt que de perdre du temps à décider s'il est conforme ou pas.

Il a enfin été demandé aux entreprises si elles avaient déjà pratiqué la « *méthode microscopique* » décrite par la Pharmacopée Européenne (§ 2.9.21). Pour la majorité, soit 75,0 %, la réponse a été négative ; 25,0 % pratiquent toutefois ce test ponctuellement, afin de connaître la nature des particules qui contaminaient leur production, ceci en vue de pouvoir prendre des mesures correctrices.

III.4.2 Inspection visuelle automatique

Installations

Dans les industries pharmaceutiques interrogées, trois marques de machines automatiques et/ou semi-automatiques sont couramment utilisées : BREVETTI[®], EISAI[®] et SEIDENADER[®]. Dans ces entreprises, les automates créés par BREVETTI[®] sont plutôt destinés à l'analyse visuelle des grands volumes (à partir de 5 ml) ; les automates de la marque EISAI[®] sont, eux, surtout utilisés pour l'analyse des petits volumes (en-dessous de 5 ml), et les machines semi-automatiques sont fabriquées par la marque SEIDENADER[®].

Selon les entreprises interrogées, le nombre de flacons analysés quotidiennement par ces machines varie entre 6'500 et 80'000 flacons, en fonction de la cadence de travail adoptée. Au vu de ces chiffres, il devient alors évident qu'une inspection visuelle de manière manuelle n'est plus possible lorsqu'on doit faire face à une telle production.

Type et durée de la formation des opérateurs

Toutes les entreprises qui pratiquent l'inspection visuelle de manière automatique ont un personnel qualifié pour faire fonctionner leurs machines. Le nombre de personnes constituant l'équipe d'inspection visuelle varie largement d'une entreprise à une autre ; il peut y avoir de 5 à 20 personnes en fonction de la taille de la production de ces entreprises.

La formation technique du personnel est toujours une formation interne d'une durée plus ou moins longue. A cela s'ajoutent, pour 14,3 % des entreprises, 2 à 3 mois d'entraînement sous la surveillance d'une personne responsable, pour 14,3 %, une re-formation une à deux fois par année et, pour 14,3 %, la formation dure 15 jours, puis une validation a lieu au bout d'un mois. Il est important de relever que certaines des entreprises qui pratiquent l'inspection automatique pratiquent également l'inspection manuelle, ce qui explique en partie que la formation en milieu industriel dure nettement plus longtemps que celle en milieu hospitalier.

Comme toute machine effectuant des analyses, les automates destinés à l'inspection visuelle de solutions injectables doivent être validés. Pour cela, des kits de validation existent dans chacune des entreprises interrogées. Ces kits sont fabriqués à partir des défauts de production, afin qu'ils soient représentatifs des défauts pouvant être présents dans un lot [23]. Par ailleurs, comme actuellement on ne trouve pas de kits prêts à l'emploi dans le commerce, excepté à des prix extrêmement onéreux¹ (environ 400 euros pour un flacon de 15 ml contenant 1 % de particules), les entreprises fabriquent elles-mêmes leur kits. Tous les flacons ont été mirés manuellement plusieurs fois, par plusieurs opérateurs, afin d'établir de manière précise quels sont les flacons conformes et lesquels ne le sont pas. Une fois analysés de manière manuelle, ces flacons servent d'analyse-test aux automates et ces derniers doivent fournir une réponse meilleure que celle des opérateurs humains. Ces kits destinés à la validation des procédés automatiques contiennent de manière générale entre 1 et 28 % de flacons non-conformes.

Contrairement à ce qui a pu être observé lors de l'enquête en milieu hospitalier, toutes les entreprises interrogées disposent d'une procédure standardisée ; ces procédures suivent pour 28,6 % des normes ISO et/ou DIN, et les autres suivent des normes internes.

III.5 Conclusion

Réalisée dans deux milieux bien différents l'un de l'autre, cette enquête a permis de connaître, avec plus de précision, les pratiques courantes en matière d'inspection visuelle des médicaments injectables. Il a été constaté que chaque hôpital ou entreprise pratiquant ce contrôle possède ses propres habitudes qui diffèrent toujours quelque peu de celles des autres. Il existe cependant un objectif central dans tous ces établissements : les injectables produits et délivrés ne doivent pas contenir de particules visibles, ceci afin d'assurer la santé des patients.

Il est important de rappeler que, même si dans les entreprises pharmaceutiques des machines entièrement automatisées sont utilisées, l'inspection visuelle de manière manuelle, telle qu'elle est décrite par la Pharmacopée Européenne, reste la méthode de référence.

Le fait d'interroger un certain nombre de personnes de ces deux milieux a permis de prendre certaines décisions quant à la suite à donner à ce travail. Par exemple, les réponses obtenues ont permis de montrer que les kits doivent être fabriqués en fonction des défauts de la production, ceci afin d'en être représentatifs ; qu'environ 10 % de flacons non-conformes au sein d'un kit est une bonne moyenne ; qu'une visite ophtalmologique annuelle aurait certainement une utilité dans ce processus et que la re-validation périodique des capacités visuelles des opérateurs permet entre autres d'améliorer la qualité de ce contrôle visuel.

¹ Voir www.intertek-CTMA.com, site web d'une entreprise qui distribue des flacons contenant des particules totalement calibrées en terme de diamètre (NIST) et de nombre.

IV. Mise au point des kits de formation et de validation

IV.1 Objectifs

Comme il a déjà été exposé, l'inspection visuelle est un procédé doté d'une grande variabilité, dans toutes les étapes de sa réalisation et une inspection humaine ne peut être fiable à 100 %. Dans le cadre de ce travail, la mise en place de kits de validation contenant un certain nombre d'échantillons non-conformes, parmi d'autres échantillons conformes, a permis d'effectuer un contrôle des performances visuelles des opérateurs pratiquant l'inspection visuelle à la Pharmacie des HUG et de valider leurs capacités pour une année. Par ailleurs, l'élaboration de ces kits a également permis de standardiser les conditions de l'inspection [23], car tous les opérateurs ont ainsi été formés ou reformés de la même manière et ils effectuent tous ce test selon la même procédure.

Pour effectuer ce contrôle de performances, quatre kits de validations ont été réalisés. Parmi ces kits, un kit (kit A) contient 30 échantillons non-conformes, de 7 volumes différents, permettant de former ou de reformer les opérateurs. Les trois autres (kits B, C et D) contiennent chacun 100 pièces, également de 7 volumes, dont 10 % d'échantillons non-conformes, qui ont permis d'effectuer la validation annuelle des opérateurs. Il a été décidé de fabriquer trois kits de validation de 100 pièces pour deux raisons : premièrement, il est possible de valider trois personnes en même temps et, deuxièmement, un tournus peut avoir lieu et, de cette façon, chaque opérateur n'aura pas systématiquement le même kit pour sa re-validation annuelle.

IV.2 Méthodes

La réalisation de ces kits a tout d'abord été effectuée en sélectionnant une centaine d'échantillons non-conformes parmi de grandes quantités que la Pharmacie des HUG avait mis de côté. 7 volumes différents ont été choisis : des ampoules de 5 ml, de 10 ml et de 20 ml, des fioles de 2 ml et des flacons de 10 ml (remplis seulement avec 4 ml), de 50 ml et, enfin, de 100 ml. Tous les flacons sélectionnés ont été mirés au minimum à deux reprises, de façon à connaître avec précision la nature et le nombre de particules qui les contaminent. Ils ont ensuite été soigneusement identifiés.

De ces flacons non-conformes mis de côté, 30 ont été sélectionnés pour faire partie du kit A. Puisque le kit A est un kit qui sert à apprendre aux nouveaux opérateurs à visualiser les défauts, les flacons sélectionnés comportent des défauts suffisamment visibles et surtout représentatifs des anomalies de production, tels que de gros fragments de verre, de longs filaments ou encore des particules de caoutchouc issues des bouchons.

Ensuite, 30 autres flacons non-conformes (soit 10 par kit) issus des 7 volumes à disposition ont été sélectionnés, afin qu'ils constituent environ 10 % de défauts au sein des kits B, C et D.

A la différence du kit A de formation, les particules présentes dans les kits B, C et D sont généralement de plus petite taille et légèrement moins évidentes à détecter, ceci afin d'augmenter la difficulté du test.

Le tableau 3 récapitule le nombre précis des flacons non-conformes contenus dans ces kits et l'annexe 2 précise quelles sont les positions de ces flacons sur les plateaux, ainsi que la nature et le nombre des particules contaminantes.

Tableau 3 : Récapitulatif du nombre de flacons non-conformes contenus dans les kits

Kits	Ampoules 5 ml	Ampoules 10 ml	Ampoules 20 ml	Fiolines 2 ml	Flacons 10 ml	Flacons 50 ml	Flacons 100 ml
A	5	3	5	5	4	4	4
B	2	1	1	2	1	2	1
C	1	1	1	3	2	2	---
D	1	1	1	2	2	2	1

Quant aux flacons conformes destinés aux kits B, C et D, la plus grande partie d'entre eux a été remplie avec de l'eau distillée dans une zone à atmosphère contrôlée de classe C.

Ensuite, ces 270 flacons conformes (soit 90 par kit) ont été mirés, chacun à deux reprises, afin d'être sûr qu'ils ne soient effectivement pas contaminés par des particules. En effet, le deuxième mirage a été une opération nécessaire, car il a permis d'ôter encore quelques flacons contaminés qui avaient passé au travers du premier contrôle.

Pour chacun des quatre kits les flacons sélectionnés ont dû être identifiés. C'est pourquoi, sur tous les flacons, une gravure a été effectuée sur le culot, à l'aide d'un stylo muni d'une pointe en diamant. La code d'identification choisi est simple : il s'agit de la lettre identifiant le kit auquel appartient le flacon, ainsi qu'un numéro allant de 1 à 100. Par exemple, le flacon 27 du kit B s'appelle : B27, etc.

Afin de pouvoir stocker chacun des flacons, des petites boîtes de forme carrée en plastique blanc (8 cm x 8 cm x 5 cm) ont été achetées ainsi que des plaques en PVC gris, de 4 mm d'épaisseur, qui ont été coupées aux dimensions requises de manière à pouvoir y coller 30 ou 50 boîtes ; ainsi, chaque kit de 100 pièces (B, C et D) est stocké sur deux plateaux de 50 boîtes. Ensuite, chacune des boîtes a été soigneusement étiquetée et collée sur les plateaux en PVC à l'aide de silicone transparent. L'avantage d'avoir utilisé des matériaux tels que le PVC, le plastique et le silicone est que ces plateaux pourront être lavés à l'eau si cela s'avère nécessaire.

Le placement des flacons au sein des kits a été effectué de manière totalement aléatoire (voir les grilles de placement en Annexe 2). Toutefois, les 10 flacons non-conformes se trouvent à des places différentes dans chacun des trois kits (B, C et D), ceci afin de ne pas avoir trois fois le même kit. Par ailleurs, sur les plateaux, les différents volumes ont été tous mélangés de manière à ce que le poids des flacons soit bien réparti.

IV.3 Résultat

La figure 16 représente une photographie d'un kit terminé ainsi que des détails qui le compose.

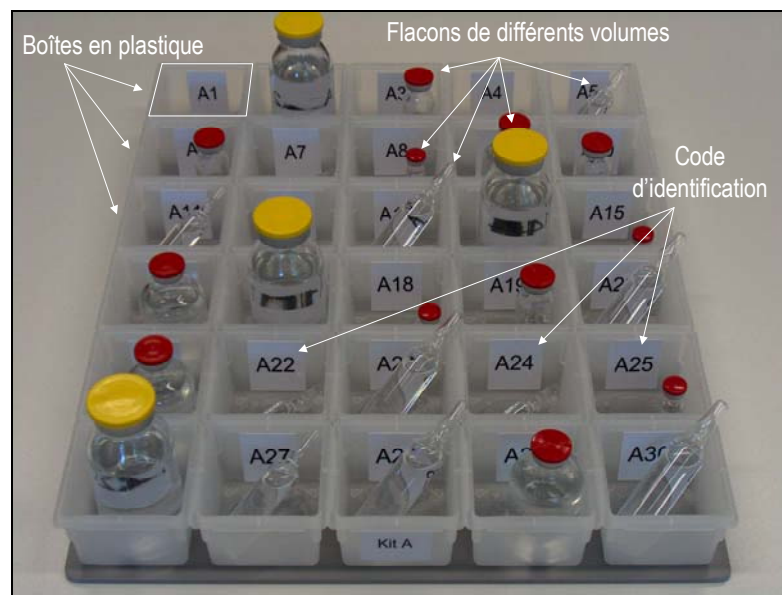


Figure 16 : Photographie d'un kit terminé et de ses détails.

V. Formation des opérateurs au mirage & Validation de leurs performances

V.1 Objectifs

L'instauration d'une nouvelle formation, ainsi que d'une validation des performances des opérateurs a pour but d'améliorer et de standardiser tout le processus d'inspection visuelle réalisé à la Pharmacie des HUG, ceci dans une optique de maîtrise de la qualité.

Dans ce cadre, il s'agit de sensibiliser les opérateurs aux risques potentiels liés à la présence de particules dans une solution injectable, ainsi que de les former pour que l'inspection visuelle se déroule dans les meilleures conditions possibles. Dans cette même optique, la validation des performances visuelles des opérateurs est utile lorsque l'on veut avoir une certaine garantie sur la qualité constante du mirage effectué.

Les performances visuelles des humains peuvent varier au cours du temps de manière importante [11, 23] ; c'est pourquoi, afin de conserver un certain niveau de qualité, il est indispensable que les opérateurs effectuent une re-validation périodique de leurs performances visuelles.

V.2 Méthodes

Tous les opérateurs destinés à pratiquer le mirage à la Pharmacie des HUG (soit 11 personnes : 3 opérateurs déjà expérimentés, 6 opérateurs qui ont déjà pratiqué le mirage mais sans expérience particulière et 2 opérateurs complètement novices) ont reçu une nouvelle formation. A cet effet, ils ont d'abord reçu un document (Annexe 3) qui traite notamment des risques potentiels pour les patients si des particules sont injectées ; des divers types de particules que l'on peut trouver dans les flacons produits à la Pharmacie des HUG ; des exigences de la Pharmacopée Européenne en matière de contrôle particulière ; ainsi que le nouveau mode opératoire qu'ils doivent suivre. Ensuite, les opérateurs ont miré 30 flacons, qu'ils savaient tous non-conformes (kit A), et ont rempli un compte-rendu (voir Annexe 6 (SOP) - Formulaire F-050), en vue de vérifier quelles étaient leurs capacités de détection.

Parallèlement à cette nouvelle formation, chaque opérateur a également passé une visite ophtalmologique auprès du service de la médecine d'entreprise des HUG, ceci afin de contrôler s'il est apte à effectuer le mirage ; d'après ce service, un opérateur est apte s'il possède, avec une correction si nécessaire, une acuité visuelle supérieure à 80 %².

² L'acuité visuelle fixée au minimum à 80 % est une norme qui est appliquée en aviation.

En définitive, la formation a été approuvée si les opérateurs ont obtenus 90 % de réponses justes (soit 27 réponses sur 30) dans le test avec le kit A et si le contrôle ophtalmologique était bon.

Une fois la formation terminée, les 11 opérateurs ont effectué un test de validation de leurs capacités de détection, et donc de leur formation. Ce test s'est déroulé en deux temps, à l'aide deux kits de validation (kit B, C ou D ; voir point IV.), contenant chacun 100 flacons, dont 10 non-conformes. Pour cela, et pour chaque kit, les opérateurs disposaient de 60 minutes (avec 5 minutes de pause toutes les 15 minutes) pour mirer la totalité des 100 flacons contenue dans un kit et pour reporter leurs réponses dans une feuille de test (voir Annexe 6 (SOP) - Formulaire F-047). La validation de leurs performances visuelles a été approuvée si les opérateurs ont obtenus 80 % de réponses correctes (soit s'ils ont détecté au minimum 8 flacons non-conformes sur les 10) pour chacun des deux kits utilisés.

Cette validation a eu lieu à deux reprises, sur deux jours. Le premier jour, le matin entre 8h00 et 9h00 et, le deuxième jour, l'après-midi entre 15h00 et 16h00. Ces différents horaires ont été adoptés, afin de constater s'il existait réellement une variabilité intra-individuelle chez les opérateurs ; en effet, il est attesté que le moment de la journée où se déroule l'inspection peut influencer la qualité du contrôle et cela, avec notamment une baisse de performances, lorsque ce dernier est effectué l'après-midi.

Ensuite, chaque année ces mêmes opérateurs feront une « *re-validation périodique* » de leurs performances visuelles à l'aide d'un des kits de validation et repasseront une visite ophtalmologique.

De plus, dans le cadre de ce travail les 3 opérateurs les plus expérimentés au mirage ont également effectué un test de validation sous lumière polarisée. La lumière polarisée permet quelques fois de détecter des particules que l'on ne voit pas forcément sous une lumière de type néon et, certaines fois, les particules détectées sous néon ne sont pas visibles en lumière polarisée. Ainsi, il était intéressant de comparer les performances visuelles de ces 3 opérateurs sous les deux types de lumière.

Afin d'effectuer une meilleure appréciation des résultats de tous les opérateurs, des calculs de sélectivité, de spécificité, de probabilité et de score d'exactitude ont été établis. Ces valeurs sont obtenues d'après le nombre de flacons vrais / faux positifs et vrais / faux négatifs désignés par chacun des opérateurs.

La définition exacte de ces termes et la manière d'effectuer ces calculs sont résumées ci-dessous [28].

- ◆ Vrais positifs (VP) → il s'agit des 10 flacons non-conformes contenus dans les kits.
- ◆ Vrais négatifs (VN) → il s'agit des 90 flacons conformes contenus dans les kits.

- ♦ Faux positifs (FP) → il s'agit de flacons conformes, mais désignés comme non-conformes par l'opérateur qui effectue le test.
- ♦ Faux négatifs (FN) → il s'agit de flacons non-conformes, mais désignés comme conformes par l'opérateur qui effectue le test.
- ♦ Sensibilité → il s'agit de l'aptitude d'un opérateur à détecter les flacons positifs (= non-conformes).

$$\text{Sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN}$$

- ♦ Spécificité → il s'agit de l'aptitude d'un opérateur à détecter uniquement les flacons positifs (= non-conformes).

$$\text{Spécificité} = \frac{VN}{VN + FP}$$

- ♦ Valeur prédictive positive (VPR +) → il s'agit de la probabilité qu'un flacon désigné comme positif (= non-conforme), le soit vraiment.

$$\text{Valeur prédictive positive} = \frac{VP}{VP + FP}$$

- ♦ Valeur prédictive négative (VPR -) → il s'agit de la probabilité qu'un flacon désigné comme négatif (= conforme), le soit vraiment.

$$\text{Valeur prédictive négative} = \frac{VN}{VN + FN}$$

- ♦ Score d'exactitude → il s'agit d'une valeur permettant de définir un niveau d'exactitude, 400 étant la valeur la plus haute que l'on peut obtenir (soit 100 % d'exactitude).

$$\text{Score d'exactitude} = (\text{Sensibilité} + \text{Spécificité} + \text{Valeur prédictive positive} + \text{Valeur prédictive négative}) \times 100$$

Par la suite, des tests statistiques ont été appliqués sur les résultats obtenus à l'aide des formules décrites ci-dessus. Ces tests, soit la moyenne, la médiane, l'écart-type et les valeurs minimales et maximales de chacun des paramètres, ont été effectués à l'aide du programme EXCEL[®].

De plus, sur les scores d'exactitude calculés, une analyse statistique a été effectuée, toujours à l'aide d'EXCEL[®], afin de voir s'il existe réellement une différence significative entre les résultats des opérateurs obtenus le matin et ceux obtenus l'après-midi. Pour cette analyse, le test du « t de Student » a été appliqué.

V.3 Résultats

V.3.1 Résultats de la formation des opérateurs

Les résultats bruts du test de formation réalisé avec le kit A contenant 30 pièces non-conformes, ainsi que les résultats de la visite ophtalmologique se trouvent en annexe 4 ; il en résulte que :

- Les 11 opérateurs ont tous réussi la formation qui nécessitait l'obtention d'au moins 27 réponses correctes sur 30 ; la moyenne de leurs résultats est de 27,7 points, soit 92,3 %
- Ils ont tous passé la visite ophtalmologique avec succès et possèdent donc une acuité visuelle de plus de 80 %.

V.3.2 Résultats de la validation des performances visuelles des opérateurs

Les résultats bruts de la validation des opérateurs réalisée avec les kits B, C et D en lumière de type néon et en lumière polarisée se trouvent dans les tableaux 4 et 5 (les opérateurs ont été classés selon l'ordre décroissant de leurs résultats) ; les récapitulatifs de ces résultats sont présentés dans les tableaux 6 et 7 et la synthèse suivante a été établie :

- Selon les critères figurants dans la SOP (voir point VI.), sur 11 opérateurs seuls 4 ont réussi les deux validations nécessaires à la qualification annuelle, 2 opérateurs ont réussi une des deux validations et 5 opérateurs ont échoué aux deux tests de validation.
- Sur les 4 opérateurs ayant réussi les deux validations, 1 opérateur était novice et n'avait jamais pratiqué le mirage à la Pharmacie des HUG avant cela, alors que les 3 autres opérateurs sont ceux qui ont le plus d'expérience en la matière. Il peut ainsi être constaté que la pratique régulière du mirage est une des manières d'obtenir de meilleurs résultats.
- En ce qui concerne les flacons faux-positifs, il n'y a pas de corrélation apparente entre leur nombre et l'expérience des opérateurs. En effet, certains opérateurs peu

confirmés ont désigné comme « conformes » plus de 10 flacons qui s'avèrent finalement être des faux-positifs alors que d'autres n'en ont désigné que 2 ou 3.

- Lorsque l'on examine les résultats bruts des validations (tableaux 4 et 5), il est possible de constater qu'aucun des opérateurs n'a obtenus les mêmes résultats, ce qui indique que, du point de vue des capacités de détection des particules au sein d'un flacon de solution injectable, il règne effectivement une importante variabilité inter-individuelle. En effet, un opérateur peut déterminer que dans un flacon une particule est présente, alors que l'opérateur suivant qui examine le même flacon le déclare tout à fait conforme et cela, alors que l'acuité visuelle de ces deux opérateurs n'est pas remise en question (voir la figure 3 du point II.5 qui représente bien cette situation).
- Concernant la variabilité intra-individuelle, l'analyse statistique effectuée entre les résultats obtenus le matin et ceux obtenus l'après-midi a démontré que, contrairement au fait que les opérateurs se sentent plus fatigués l'après-midi, il n'y a pas de différence significative entre les inspections effectuées le matin et celles effectuées l'après-midi (probabilité = 0,60). Le détail des calculs de cette analyse figure en annexe 5.

Tableau 4 : Résultats bruts de la validation des opérateurs (n = 11) sous une lumière de type néon

Opérateurs	---	VP	FN	VN	FP	Sensibilité	Spécificité	VPR +	VPR -	Score d'exactitude	Moyenne Score
1	matin	7	3	90	0	0,700	1,000	1,000	0,968	367	362
	après-midi	8	2	88	2	0,800	0,978	0,800	0,978	356	
2	matin	7	3	88	2	0,700	0,978	0,778	0,967	342	360
	après-midi	9	1	89	1	0,900	0,989	0,900	0,989	378	
3	matin	8	2	87	3	0,800	0,967	0,727	0,978	347	341
	après-midi	8	2	85	5	0,800	0,944	0,615	0,977	334	
4	matin	10	0	73	17	1,000	0,811	0,370	1,000	318	318
	après-midi	9	1	78	12	0,900	0,867	0,429	0,987	318	
5	matin	8	2	88	2	0,800	0,978	0,800	0,978	356	313
	après-midi	3	7	87	3	0,300	0,967	0,500	0,926	269	
6	matin	9	1	82	8	0,900	0,911	0,529	0,988	333	304
	après-midi	6	4	78	12	0,600	0,867	0,333	0,951	275	
7	matin	6	4	85	5	0,600	0,944	0,545	0,955	304	300
	après-midi	5	5	86	4	0,500	0,956	0,556	0,945	296	
8	matin	6	4	86	4	0,600	0,956	0,600	0,956	311	298
	après-midi	6	4	81	9	0,600	0,900	0,400	0,953	285	
9	matin	6	4	84	6	0,600	0,933	0,500	0,955	299	289
	après-midi	4	6	85	5	0,400	0,944	0,444	0,934	272	
10	matin	5	5	80	10	0,500	0,889	0,333	0,941	266	278
	après-midi	7	3	78	12	0,700	0,867	0,368	0,963	290	
11	matin	3	7	76	14	0,300	0,844	0,176	0,916	224	247
	après-midi	3	7	87	3	0,300	0,967	0,500	0,926	269	

Tableau 5 : Résultats bruts de la validation des opérateurs (n = 3) sous une lumière polarisée

Opérateurs	VP	FN	VN	FP	Sensibilité	Spécificité	VPR +	VPR -	Score d'exactitude
1	9	1	89	1	0,900	0,989	0,900	0,989	378
4	8	2	82	8	0,800	0,911	0,500	0,976	319
6	8	2	80	10	0,800	0,889	0,444	0,976	311

Tableau 6 : Récapitulatif des résultats de la validation des opérateurs (n = 11) sous une lumière de type néon

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Score d'exactitude
Moyenne	0,650	0,931	0,560	0,960	310
Médiane	0,650	0,944	0,523	0,959	308
Écart-type	0,206	0,052	0,207	0,023	40
Valeur Minimale	0,300	0,811	0,176	0,916	224
Valeur Maximale	1,000	1,000	1,000	1,000	378

Tableau 7 : Récapitulatif des résultats de la validation des opérateurs (n = 3) sous lumière polarisée

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative	Score d'exactitude
Moyenne	0,833	0,930	0,615	0,980	336
Médiane	0,800	0,911	0,500	0,976	319
Écart-type	0,058	0,053	0,249	0,008	37
Valeur Minimale	0,800	0,889	0,444	0,976	311
Valeur Maximale	0,900	0,989	0,900	0,989	378

A première vue, les tableaux 6 et 7 semblent démontrer que la lumière polarisée est plus efficace en matière de mirage que la lumière de type néon. Cependant, il est primordial de rappeler que les valeurs figurant dans ces deux tableaux ne peuvent être comparées pour deux raisons. En effet, les deux populations d'opérateurs ne sont identiques, ni en nombre (11 personnes testées en lumière néon et 3 personnes testées en lumière polarisée), ni en matière d'expérience (les 3 opérateurs qui ont réalisé le test en lumière polarisée sont ceux qui ont le plus d'expérience en matière de mirage). Ainsi, afin de pouvoir effectuer la comparaison entre ces deux types de lumière sans que les paramètres soient biaisés par l'expérience des opérateurs, la Pharmacie des HUG effectuera par la suite les tests en lumière polarisée avec la totalité des 11 opérateurs destinés à pratiquer le mirage.

Toutefois, puisqu'il existe une différence d'expérience entre ces deux populations d'opérateurs, il est quand même possible de relever certains points de ces deux tableaux. Premièrement, chez les opérateurs plus expérimentés (tableau 7) la valeur minimale du score d'exactitude (311) est nettement plus élevée que pour les autres opérateurs (224) (tableau 6) et, deuxièmement, la valeur de sensibilité est également plus élevée chez les opérateurs avec plus d'expérience tandis que la valeur de spécificité reste la même pour les deux populations.

La valeur moyenne de la valeur prédictive positive (lumière de type néon) est de 0,560, ce qui signifie qu'il y a 56,0 % de chance que les flacons désignés « non-conformes » le soient vraiment. Le tableau 7 permet de constater que sous lumière polarisée, cette prédiction augmente quelque peu et passe à 61,5 %. Du point de vue de l'optimisation du mirage à la Pharmacie des HUG, une valeur prédictive positive moyenne plus élevée serait appréciable. Cela étant, sachant que les contrôles humains sont fiables au maximum à 85 % [27], cette valeur moyenne n'est pas étonnante. En ce qui concerne la valeur prédictive négative moyenne, elle est plutôt satisfaisante pour des opérateurs humains et cela tant en lumière de type néon qu'en lumière polarisée. En effet, il y a environ 97,0 % de chance que les flacons désignés « conformes » par les opérateurs le soient vraiment, ce qui laisse une incertitude de seulement 3 %.

Dans le milieu médical une importante variabilité dans l'interprétation d'une situation donnée n'est pas unique. En effet, en 1994 et en 2005 [29, 30], deux études ont été publiées sur la variabilité de l'interprétation de mammographies par des médecins radiologues. Celles-ci étaient basées sur la capacité de détection de cancers du sein à l'aide de mammographies de femmes saines ou présentant des signes de cancer ; les résultats sont surprenants.

Par exemple, l'étude de 1994 [29] a sélectionné 150 mammogrammes sur lesquels 27 présentaient une histopathologie confirmée de cancer du sein tandis que les 123 autres ne présentaient pas de signe de pathologie après trois ans de suivi médical ; puis, 10 radiologues ont chacun examiné ces 150 mammogrammes. Les résultats démontrent que pour un même mammogramme, les radiologues ont proposé plusieurs diagnostics. Il est même arrivé que lorsque plusieurs radiologues recommandaient une biopsie pour un patiente, ils n'étaient pas en accord quant à la localisation de la tumeur (sein gauche ou sein droite).

Quant à l'étude publiée en 2005 [30], le principe est le même que celle de 1994 mais l'expérience des radiologues en matière de lecture de mammogrammes est un des paramètres qui a principalement été étudié. En effet, il s'est avéré que les radiologues qui pratiquent qu'un minimum de lecture de mammogramme par année, présentent des résultats nettement moins satisfaisants que les radiologues qui effectuent de telles lectures au quotidien.

En conclusion, qu'il s'agisse de mirage ou d'interprétation de mammogrammes, les résultats de la validation des opérateurs de la Pharmacie des HUG et ceux de ces deux études démontrent que l'expérience et l'entraînement régulier, sont des paramètres essentiels au bon déroulement des contrôles effectués par des humains.

VI. Mise en place d'une procédure opératoire normalisée (SOP)

VI.1 Objectifs

L'existence de procédures opératoires normalisées (standard operating procedures ou SOP) dans une structure comme la Pharmacie des HUG permet de mettre en place un ensemble de dispositions qui permettent de maîtriser la qualité et d'assurer la sécurité, la traçabilité ainsi que le respect des exigences légales. Ces procédures doivent évoluer en fonction de l'expérience et des connaissances de leurs utilisateurs, ceci dans un esprit d'amélioration continue.

Une SOP permet également de spécifier et de définir, pour toute tâche ou manipulation, le contexte et les conditions dans lesquelles elles doivent être réalisées, qui doit les effectuer et quand, quels documents doivent être remplis, qui est responsable, qui supervise et signe et, enfin, comment les documents y relatifs doivent être classés et archivés.

VI.2 Méthodes

La SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » de la Pharmacie des HUG a été établie selon un document modèle pré-établi.

Dans cette procédure, les parties suivantes ont été développées:

- Généralités
- Risques liés à la présence de particules dans une solution injectable
- Types & Origine des particules
- Exigences officielles
- Aspects pratiques
- Contrôle des performances visuelles
- Conditions de la formation
- Conditions de la validation et de la re-validation périodique
- Matériel
- Mode opératoire
- Précisions sur le déroulement du mirage
- Validation du travail des opérateurs – Mirage par échantillonnage
- Archivage des dossiers
- Références bibliographiques
- Annexes

Afin que la SOP-007 soit conforme aux autres procédures de la Pharmacie des HUG, elle a dû, après avoir été rédigée, subir un cycle de vérification. Ce cycle comprend une relecture, une vérification, une approbation et enfin une mise en application.

La figure 17, récapitule ce cycle de vérification.

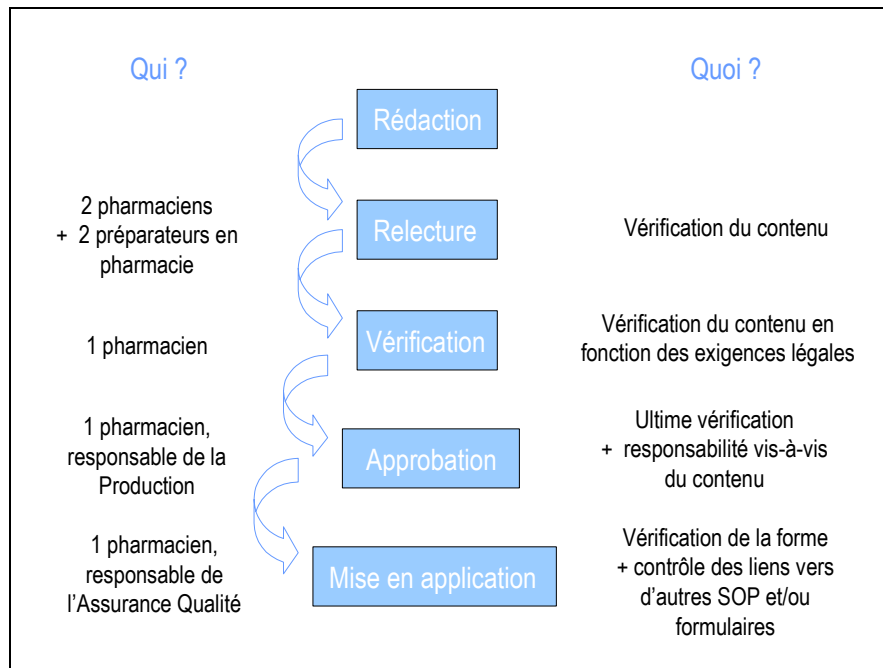


Figure 17 : Schéma représentant le cycle de vérification de la SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » de la Pharmacie des HUG.

VI.3 Résultat

La SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » de la Pharmacie des HUG, ainsi que ses annexes se trouvent dans l'annexe 6 du présent mémoire.

VII. Conclusion

Bien qu'il s'agisse d'une recommandation officielle de la Pharmacopée Européenne et qu'elle soit obligatoire pour toutes les solutions destinées à l'injection, l'inspection visuelle reste un domaine complexe qui n'est de loin pas appliqué partout de la même manière dans le milieu pharmaceutique.

Une enquête réalisée auprès de pharmacies d'hôpitaux suisses et d'entreprises pharmaceutiques de Suisse et France a permis de mettre en évidence ces différences dans l'interprétation des recommandations officielles. Au sein de ces établissements, il a été constaté que la qualité des procédures mises en place pour l'inspection visuelle dépendait principalement du nombre d'unités produites par année.

Ce travail de diplôme s'est inscrit dans une optique d'amélioration de la qualité des produits injectables délivrés par la Pharmacie des HUG. Pour cela le procédé d'inspection visuelle a été complètement revu et un certain nombre de mesures ont été prises dans ce sens.

Le tableau 8 récapitule la situation de l'inspection visuelle à la Pharmacie des HUG avant le début de ce travail de diplôme (mars 2005) et au terme de celui-ci (juin 2005), ce qui permet de visualiser les mesures prises pendant ce travail.

Les opérateurs ont ainsi suivi une nouvelle formation au mirage qui comprenait une partie pratique additionnée de compléments théoriques, notamment en ce qui concerne les risques encourus par les patients si des particules leurs sont injectées.

Ces mêmes opérateurs ont ensuite effectué une validation de leurs performances visuelles à l'aide de kits de validation spécialement fabriqués dans le cadre de ce travail de diplôme.

Enfin, une procédure opératoire normalisée (SOP) a été rédigée pour que les nouvelles mesures soient accessibles à tout le personnel de la Pharmacie des HUG et surtout qu'elles soient appliquées de la même manière par tout le monde.

Tableau 8 : Synthèse du procédé d'inspection visuelle de la Pharmacie des HUG avant le mois de mars 2005 et à fin juin 2005.

Paramètres de l'inspection visuelle	Pharmacie des HUG avant mars 2005	Pharmacie des HUG à fin juin 2005
<i>Installations</i>		
Table de mirage recommandée par la Ph. Eur.	OUI → tables de mirage selon Ph. Eur.	OUI → tables de mirage selon Ph. Eur.
Installation plus rudimentaires	∅	∅
<i>Kit de formation et validation & Procédure standardisée</i>		
Kit de formation et validation	∅	OUI → 1 kit de formation (30 pièces) et 3 kits de validation (100 pièces)
Procédure standardisée	∅	OUI → SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » + Annexes
<i>Formation</i>		
Formation encadrée	∅	Formation encadrée avec partie théorique au début et tests de qualification à la fin
Formation « sur le tas »	OUI	∅
<i>Durée des cycles de mirage</i>		
Moins de 30 minutes	∅	Cycles de 15 minutes avec 5 minutes de pause pour les yeux entre les cycles
1 heure et plus	Cycles de 60 minutes ou plus	∅
Plus de 2 heures	∅	∅
<i>Contrôles</i>		
Doubles contrôles entre opérateurs	Occasionnellement en cas de doute sur un flacon ou contrôle à l'aide de l'appareil à lumière polarisée	Occasionnellement en cas de doute sur un flacon ou contrôle à l'aide de l'appareil à lumière polarisée
Contrôle final par échantillonnage	OUI → effectué par le pharmacien responsable de la production	OUI → effectué par le pharmacien responsable de la production

Références Bibliographiques

- [1] M.J. GROVES, *The Quality of Injectable Products*, in M.J. GROVES, *Parenteral Technology Manual : An Introduction and Production Aspects of Parenteral Products - Second Expanded Edition*, Interpharm Press, Prairie View, 1989, pp. 195-208.
- [2] S.J. TURCO, *Hazards Associated with Parenteral Therapy*, in S.J. TURCO, *Sterile Dosage Forms : Their Preparation and Clinical Application*, 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, pp. 405-437.
- [3] J.Z. KNAPP, *Origin, Result and Measurement of USP « Essentially Free » Inspection for Visible Contaminating Particles*, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 54 (3), 2000, pp. 218-232.
- [4] N.M. DAVIS, S.J. TURCO and E. SIVELLY, *A Study of Particulate Matter in i.v. Infusion Fluids*, American Journal of Hospital Pharmacy, 27, 1970, pp. 822-826.
- [5] S.J. TURCO, N.M. DAVIS, *Clinical Significance of Particulate Matter : A Review of the Literature*, Hospital Pharmacy, 8 (5), 1973. pp.137-140.
- [6] Y.S. LIM, S.J. TURCO and N.M. DAVIS, *Particulate Matter in Small-Volume Parenterals as determined by Two Methods*, American Journal of Hospital Pharmacy, 30, 1973, pp. 518-525.
- [7] J.F. GALLELLI and M.J. GROVES, *USP Perspectives on Particle Contamination of Injectable Products*, Journal of Parenteral Science and Technology, 47 (6), 1993, pp. 289-292.
- [8] J.Z. KNAPP, *The Scientific Basis for Visible Particle Inspection*, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 53 (6), 1999, pp. 291-302.
- [9] J.Z. KNAPP, *« Absolute » Sterility and « Absolute » Freedom of Particle Contamination*, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 52 (4), 1998, pp. 173-181.
- [10] W.P. Olson and M.J. GROVES, *Container Cleaning and Sterilization*, in W.P. Olson and M.J. GROVES, *Aseptic Pharmaceutical Manufacturing : Technology for the 1990s*, Interpharm Press, Prairie View, 1987, pp. 11-62.
- [11] S.J. BORCHERT, A. ABE, D.S. ALDRICH, L.E. FOX, J.E. FREEMAN and R.D. WHITE, *Particulate Matter in Parenteral Products : A Review*, Journal of Parenteral Science and Technology, 40 (5), 1986, pp. 212-241.

- [12] S.J. TURCO, *Large Scale Preparation*, in S.J. TURCO, *Sterile Dosage Forms : Their Preparation and Clinical Application*, 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, pp. 39-56.
- [13] R.J. WHITLOW, T.E. NEEDHAM and L.A. LUZZI, *Generation of Particulate Matter in Large-Volume Parenteral Containers*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63 (10), 1974, 1610-1613.
- [14] R.O. BOLLINGER, A.M. PREUSS, P.R. MCCLAIN and W.T. HILL Jr., *Study of Particulate matter in Carbenicillin Disodium using Scanning Electron Microscopy and Microbeam X-ray Spectrography*, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 35, 1978, pp. 312-317.
- [15] P.P. DELUCA, R.P. RAPP, B. BIVINS, H.E. MCKEAN and W.O. GRIFFEN, *Filtration and Infusion Phlebitis : A Double-blind Prospective Clinical Study*, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 32, 1975, pp. 1001-1007.
- [16] H.G. SCHROEDER and P.P. DELUCA, *Particulate Matter Assessment of Clinical Investigation on Filtration and Infusion Phlebitis*, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 33, 1976, pp.543-546.
- [17] W.E. EVANS, L.F. BARKER and J.V. SIMONE, *Double-blind Evaluation of 5- μ m Filtration to reduce Postinfusion Phlebitis*, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 33, 1976, pp.1160-1163.
- [18] A.C. FAESEN, *Reproductibility of Visual Inspection*, *Journal of the Parenteral Drug Association*, 32 (2), 1978, pp. 75-83.
- [19] A. Le HIR, *Voie Parentérale*, in A. Le HIR, *Pharmacie Galénique : Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments*, 7^{ème} édition, Masson, Paris, 1997, pp. 298-317.
- [20] T.A. BARBER, *Microscopy*, in T.A. BARBER, *Pharmaceutical Particulate Matter : Analysis and Control*, Interpharm Press, Prairie View, 1993, pp. 100-142.
- [21] T.A. BARBER, *Visual Inspection*, in T.A. BARBER, *Pharmaceutical Particulate Matter : Analysis and Control*, Interpharm Press, Prairie View, 1993, pp. 22-49.
- [22] C.H. ROTHROCK, R. GAINES and T. GREER, *Evaluating Different Inspection Parameters*, *Journal of Parenteral Science and Technology*, 37 (2), 1983, pp. 64-67.
- [23] S.J. BORCHERT, R.J. MAXWELL, R.L. DAVISON and D.S. ALDRICH, *Standard Particulate Sets for Visual Inspection Systems : Their Preparation, Evaluation and Application*, *Journal of Parenteral Science and Technology*, 40 (6), 1986, pp. 265-276.
- [24] J.Z. KNAPP, J.C. ZEISS, B.J. THOMPSON, J.S. CRANE and P. DUNN, *Inventory and Measurement of Particulates in Sealed Sterile Containers*, *Journal of Parenteral Science and Technology*, 37 (5), 1983, pp. 170-179.

- [25] M.J. GROVES, *Quality Control & Quality Assurance*, in M.J. GROVES, *Parenteral Technology Manual : An Introduction and Production Aspects of Parenteral Products*, Interpharm Press, Prairie View, 1985, pp. 121-130.
- [26] A. VILLEMEUR and M. MOSNERON-DUPIN, *Domaine des Facteurs Humains*, in A. Villemeur, *Sûreté de Fonctionnement des Systèmes Industriels – Fiabilité – Facteurs Humains – Informatisation*, Eyrolles, Paris, 1988, pp. 411-450.
- [27] K.S. PARK, *Human Error*, in G. SALVENDY, *Handbook of Human Factors and Ergonomics*, 2nd edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997, pp. 150-173.
- [28] R. BARRONS, *Evaluation of Personal Digital Assistant Software for Drug Interactions*, *American Journal of Health System Pharmacy*, 61, 2004, pp. 380-385.
- [29] J.G. ELMORE, C.K. WELLS, C.H. LEE, D.H. HOWARD and A.R. FEINSTEIN, *Variability in radiologists' interpretations of mammograms*, *New England Journal of Medicine*, 331 (22), 1994, pp. 1493-1499.
- [30] R. SMITH-BINDMAN, P. CHU, D.L. MIGLIORETTI, C. QUALE, R.D. ROSENBERG, G. CUTTER, B. GELLER, P. BACCHETTI, E.A. SICKLES and K. KERLIKOWSKA, *Physician Predictors of Mammographic Accuracy*, *Journal of the National Cancer Institute*, 97 (5), 2005, pp. 358-367.

Table des matières des annexes

Annexe 1	: Questionnaires standardisés destinés aux hôpitaux et aux entreprises pharmaceutiques.....	50
Annexe 2	: Grilles de placement des flacons dans les kits.....	53
Annexe 3	: Document remis aux opérateurs du mirage lors de la formation initiale.....	64
Annexe 4	: Résultats bruts de la formation des opérateurs et de leur visite ophtalmologique.....	67
Annexe 5	: Détails des calculs de l'analyse statistique sur les scores d'exactitude obtenus lors des validations (matin et l'après-midi).....	68
Annexe 6	: SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » de la Pharmacie des HUG et ses annexes.....	69

Annexe 1

Questionnaires standardisés destinés aux hôpitaux et aux entreprises pharmaceutiques

Coordonnées

Entreprise / Hôpital : _____

Numéro de téléphone général : _____

Numéro de téléphone direct : _____

Nom de la personne à qui j'ai parlé : _____

E-mail de la personne : _____

Date : _____

Est-ce que vous m'autorisez à citer le nom de votre entreprise/hôpital dans le compte rendu de cette enquête : _____

Si non → Expliquer que je respecterai la confidentialité et que leur nom ne figurera pas !

* * * * *

Est-ce que votre entreprise/hôpital fait des médicaments injectables : _____

Si oui → Avez-vous un service de contrôle qualité : _____

Est-ce que vous procédez à une inspection visuelle des médicaments injectables : _____

Si oui → Quel type d'inspection utilisez-vous (manuelle ou automatique) : _____

Quelles bases légales suivez-vous (Pharmacopée ou autres) : _____

S'il s'agit d'une Pharmacopée → Laquelle : _____

Inspection visuelle manuelle

De quelles type d'installation disposez-vous : _____

Est-ce que vous vous servez d'un set (ou kit) de validation (p.ex. ampoules, fioles ou flacons tests positifs/négatifs) : _____

Si oui → L'avez-vous acheté ou fabriqué : _____

Si acheté → Où est-il possible de s'en procurer un : _____

Si non → Comment faites-vous votre validation : _____

Est-ce que les opérateurs travaillent avec un protocole standardisé (SOP) : _____

Si oui → Selon quelles normes (BPF, Pharmacopée Européenne ou autre) : _____

Si oui → Est-ce qu'il serait possible d'en avoir un exemplaire : _____

Est-ce que les opérateurs ont une formation précise : _____

Si oui → Quelle est-elle et combien de temps dure-t-elle : _____

Comment sont établies les capacités visuelles des opérateurs, y'a-t-il un examen médical ophtalmologique à passer : _____

Quelle est leur limite de détection (taille des particules → 50 µm ou 100 µm) : _____

A partir de combien de particules ils rejettent l'échantillon : _____

Comment leur jugement (acceptation ou refus d'un échantillon) est-il validé : _____

Faites-vous passer aux opérateurs un contrôle de leurs capacités d'inspection visuelle: _____

Si oui → A quelle fréquence (1x/semaine, 1x/mois, 1x/an) : _____

Si oui → Dans le cas d'une performance insuffisante, quelles sont les mesures prises : _____

Combien de personnes constituent l'équipe d'inspection visuelle : _____

Si il y a plusieurs personnes → Comment se passent les rotations : _____

Combien de temps les opérateurs travaillent-ils sans s'arrêter : _____

Est-ce qu'ils ont des pauses réglementées à effectuer, afin de gérer la fatigue : _____

Si oui → Combien de temps durent-elles : _____

Est-ce que les opérateurs ont un nombre limite d'échantillons à examiner par jour : _____

Est-ce qu'au cours de la journée il y a une sorte de double contrôle par une autre personne ou éventuellement une machine : _____

Quel type de lumière et quelle intensité de lumière utilisent les opérateurs : _____

Avez-vous déjà comparé votre méthode d'inspection visuelle avec une autre méthode de type Pharmacopée (p.ex. la méthode de filtration + microscopie) et qu'en est-il ressorti : _____

Si oui → Avez-vous identifié les particules contenues sur le filtre : _____

Si oui → De quelle nature sont ces particules : _____

Si oui → Avez-vous compter les particules (moyenne) : _____

Inspection visuelle automatique

Comment ça se passe, quelle est la procédure : _____

Est-ce que cette procédure est standardisée et est-ce qu'elle suit des normes : _____

Si oui → Quelles sont ces normes : _____

Quel est le nom et le type de la machine : _____

Est-ce que cette machine nécessite du personnel qualifié : _____

Si oui → Combien de personnes et quelle est leur formation : _____

Combien d'échantillons analyse-t-elle par jour : _____

Quel est le volume de ces échantillons : _____

Comment est effectuée la validation des analyses automatiques : _____

Est-ce que vous vous servez d'un set (ou kit) de validation (p.ex. ampoules, fioles ou flacons tests positifs/négatifs) : _____

Si oui → L'avez-vous acheté ou fabriqué : _____

Si acheté → Où est-il possible de s'en procurer un : _____

Si non → Comment faites-vous votre validation : _____

Questions supplémentaires

Auriez-vous des références bibliographiques (autres que les bases légales) à me communiquer sur le sujet : _____

Auriez-vous quelque chose à ajouter, des points qui selon vous n'auraient pas été abordés et qui pourraient m'aider à continuer cette enquête : _____

Auriez-vous d'autres personnes à me recommander dans une autre entreprise/hôpital qui pourrait également répondre à mes questions (si oui → demander les coordonnées) : _____

Si oui → Puis-je appeler de votre part : _____

Est-ce que je peux me permettre de vous rappeler si j'ai éventuellement besoin d'un complément d'information : _____

Annexe 2

Grilles de placement des flacons dans les kits

Dans les grilles de placement des kits A, B, C et D qui suivent, chaque case comprend en haut le code d'identification des flacons (p.ex. A23) et en bas un sigle représentant le volume de ces flacons (p.ex. \triangle). Lorsqu'une case est **bleue**, cela signifie qu'elle contient un flacon non-conforme. Les tableaux qui suivent les grilles récapitulent le type de particule(s) présente(s) dans les flacons non-conformes.

Les sigles utilisés sont les suivants :

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- × ampoules de 20 ml
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Grille de placement pour le kit A contenant 30 flacons non-conformes

A1 ●	A2 △	A3 ○	A4 ●	A5 ◆
A6 ○	A7 ●	A8 *	A9 ■	A10 ○
A11 ◆	A12 *	A13 ×	A14 △	A15 *
A16 ■	A17 △	A18 *	A19 ○	A20 ×
A21 ■	A22 ●	A23 ×	A24 ●	A25 *
A26 △	A27 ◆	A28 ×	A29 ■	A30 ×

Tableau 9 : Récapitulatif des flacons non-conformes du kit A

Code d'identification des flacons	Type de particule(s) présente(s)
A1	1 très long filament d'environ 1 cm
A2	1 grand filament avec une grosse particule fixée dessus
A3	Plusieurs filaments (petits et grands)
A4	Plusieurs fragments de verre (petits et minuscules)
A5	1 minuscule filament + 1 minuscule particule ± jaune
A6	1 minuscule filament
A7	1 filament « frisé »
A8	2 filaments
A9	1 petite particule blanche épaisse qui sédimente vite
A10	1 filament « frisé »
A11	1 minuscule filament
A12	1 long filament
A13	2 grosses particules de verre + nuage de particules de verre
A14	1 filament
A15	1 petite particule
A16	1 filament à « 3 bras » + 1 petit filament
A17	1 long filament + 1 filament plus petit et plus épais
A18	1 petit filament + 1 petit filament « frisé »
A19	1 particule rouge ± plate + 1 filament
A20	Belle « fumée » ³
A21	1 fragment de verre sur le fond + 1 grand filament + 1 petit filament replié
A22	1 petit fragment de verre
A23	Plusieurs fragments de verre
A24	Plusieurs fragments de verre dont un gros
A25	Plusieurs particules rouges dont 1 grosse + 1 petit filament
A26	3-4 tout petits filaments (ou particules)
A27	1 petit filament ± épais
A28	Plusieurs toutes petites particule de verre
A29	1 particule de verre sur le fond + 1 minuscule filament
A30	Plusieurs tout petits fragments de verre + 1 gros fragment

³ Certaines ampoules de 20 ml faisant partie des kits ont pour défaut une fumée qui se crée à partir du fond de l'ampoule lorsque celle-ci est agitée de façon circulaire ; cette fumée ressemble à un précipité extrêmement fin.

Grille de placement pour le plateau B-1
contenant 10 flacons non-conformes

B1 *	B2 ○	B3 ×	B4 *	B5 ●
B6 △	B7 ●	B8 ◆	B9 ■	B10 ×
B11 ○	B12 △	B13 *	B14 ◆	B15 ○
B16 ○	B17 ×	B18 ■	B19 *	B20 *
B21 ■	B22 ×	B23 ●	B24 ◆	B25 ●
B26 *	B27 △	B28 ×	B29 ○	B30 △
B31 ◆	B32 ●	B33 ○	B34 ×	B35 *
B36 ×	B37 △	B38 ■	B39 ○	B40 ◆
B41 ●	B42 *	B43 △	B44 ■	B45 ●
B46 △	B47 ○	B48 ×	B49 ●	B50 △

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- ×
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Grille de placement pour le plateau B-2
contenant 10 flacons non-conformes

B51 ●	B52 ■	B53 ×	B54 ■	B55 ◆
B56 ×	B57 ○	B58 ■	B59 ●	B60 ○
B61 *	B62 ●	B63 *	B64 ◆	B65 ■
B66 △	B67 ■	B68 ◆	B69 ○	B70 ●
B71 ◆	B72 ●	B73 △	B74 ×	B75 *
B76 *	B77 ■	B78 ◆	B79 ○	B80 ×
B81 ◆	B82 △	B83 △	B84 ■	B85 ■
B86 ●	B87 ×	B88 ●	B89 ×	B90 *
B91 *	B92 △	B93 ○	B94 ◆	B95 ◆
B96 ■	B97 ◆	B98 ○	B99 ×	B100 *

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- ×
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Tableau 10 : Récapitulatif des flacons non-conformes du kit B

Code d'identification des flacons	Type de particule(s) présente(s)
B8	1 particule (verre)
B16	1 toute petite particule (filament/verre ?)
B18	1 petit filament
B20	1 particule (verre) qui sédimente très vite
B26	1 tout petit filament + 1 toute petite particule (caoutchouc ?)
B34	1 petite particule de verre qui sédimente très vite + quelques petites particules
B58	1 filament en forme de « x »
B59	1 filament presque transparent ~ 5 mm
B72	1 long filament \pm transparent qui est replié
B82	1 petit filament

Grille de placement pour le plateau C-1
contenant 10 flacons non-conformes

C1 ●	C2 *	C3 △	C4 ×	C5 ×
C6 ◆	C7 *	C8 ◆	C9 ●	C10 ○
C11 ■	C12 ○	C13 ×	C14 *	C15 ×
C16 ■	C17 ◆	C18 ●	C19 *	C20 ◆
C21 *	C22 △	C23 ○	C24 △	C25 ○
C26 ●	C27 ×	C28 *	C29 ◆	C30 ■
C31 △	C32 ○	C33 ◆	C34 ■	C35 ×
C36 *	C37 ■	C38 *	C39 ○	C40 △
C41 ○	C42 ●	C43 △	C44 *	C45 ■
C46 ◆	C47 ■	C48 ○	C49 *	C50 ×

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- ×
- ampoules de 20 ml
- *
- fiolines de 2 ml
-
- flacons de 10 ml
-
- flacons de 50 ml
- △
- flacons de 100 ml

Grille de placement pour le plateau C-2
contenant 10 flacons non-conformes

C51 ×	C52 ◆	C53 *	C54 ●	C55 ○
C56 △	C57 ×	C58 ●	C59 ●	C60 ◆
C61 ■	C62 △	C63 *	C64 ■	C65 ×
C66 ●	C67 △	C68 ○	C69 ◆	C70 ■
C71 *	C72 ×	C73 ■	C74 ○	C75 ◆
C76 ◆	C77 △	C78 ■	C79 ○	C80 ●
C81 △	C82 *	C83 ●	C84 ×	C85 ■
C86 ○	C87 △	C88 ○	C89 △	C90 ◆
C91 ●	C92 ◆	C93 *	C94 ●	C95 △
C96 ×	C97 ■	C98 ■	C99 ×	C100 ○

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- ×
- ampoules de 20 ml
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Tableau 11 : Récapitulatif des flacons non-conformes du kit C

Code d'identification des flacons	Type de particule(s) présente(s)
C5	« Fumée »
C21	1 tout petit filament
C38	1 grande particule rouge + 2 particule rouge plus petites
C41	1 particule minuscule (filament ?)
C58	1 petit fragment de verre
C75	1 minuscule filament
C78	1 petit filament
C93	1 petit filament
C98	1 minuscule filament
C100	1 toute petite particule qui sédimente vite

Grille de placement pour le plateau D-1
contenant 10 flacons non-conformes

D1 ◆	D2 ●	D3 ○	D4 △	D5 ×
D6 *	D7 △	D8 ○	D9 ×	D10 △
D11 ●	D12 ◆	D13 ×	D14 ○	D15 △
D16 ●	D17 ■	D18 ○	D19 △	D20 ■
D21 ◆	D22 △	D23 *	D24 △	D25 ×
D26 △	D27 ○	D28 ■	D29 ■	D30 ◆
D31 ◆	D32 ×	D33 ○	D34 ●	D35 *
D36 ○	D37 ■	D38 *	D39 ◆	D40 ○
D41 ◆	D42 ●	D43 *	D44 ●	D45 ×
D46 ■	D47 ●	D48 *	D49 ◆	D50 △

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- × ampoules de 20 ml
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Grille de placement pour le plateau D-2
contenant 10 flacons non-conformes

D51 *	D52 ●	D53 ×	D54 *	D55 ×
D56 ■	D57 *	D58 ●	D59 ×	D60 ■
D61 ●	D62 ■	D63 ●	D64 ○	D65 △
D66 ×	D67 ◆	D68 ■	D69 *	D70 ◆
D71 *	D72 *	D73 ×	D74 △	D75 ●
D76 ○	D77 ◆	D78 ○	D79 ○	D80 ×
D81 △	D82 ●	D83 *	D84 *	D85 ◆
D86 ×	D87 ■	D88 ■	D89 ×	D90 ■
D91 ○	D92 ○	D93 ●	D94 ■	D95 △
D96 ◆	D97 ■	D98 ◆	D99 △	D100 ●

- ampoules de 5 ml
- ◆ ampoules de 10 ml
- ×
- * fioles de 2 ml
- flacons de 10 ml
- flacons de 50 ml
- △ flacons de 100 ml

Tableau 12 : Récapitulatif des flacons non-conformes du kit D

Code d'identification des flacons	Type de particule(s) présente(s)
D7	1 petit filament
D13	1 minuscule fragment de verre qui sédimente vite
D29	1 petit filament « frisé »
D31	1 minuscule filament
D42	1 long filament presque transparent ~ 7 mm
D43	2 minuscules particules
D51	1 petit particule + 1 petit filament
D62	1 petit filament
D79	1 petit filament + 1 toute petite particule
D91	1 tout petit filament

Annexe 3

Document remis aux opérateurs du mirage lors de la formation initiale

FORMATION AU MIRAGE DES MEDICAMENTS INJECTABLES

1) Risques liés à la présence de particules dans les solutions injectables

D'un point de vue éthique, l'injection volontaire de particules chez l'être humain afin de voir quelles sont les conséquences n'est pas concevable ; c'est entre autres pour cette raison que dans la littérature il n'existe que peu de données sur ce sujet.

On sait cependant, que certains risques existent. Lorsqu'une particule est introduite dans la circulation veineuse, elle peut se loger dans l'endothélium vasculaire (tissu composant la surface interne des vaisseaux) et y causer des dommages. Lorsqu'il y a un dommage le corps humain est programmé pour le réparer ; c'est ainsi qu'est déclenché le processus de coagulation : les plaquettes contenues dans le sang vont venir colmater la brèche causée par la particule et, sur ces plaquettes, des protéines appelées « facteurs de coagulation » viennent se fixer. Tout cet arrangement va finalement former un caillot de sang qui peut, selon sa taille, provoquer l'obstruction du vaisseaux.

Ainsi, si le patient reçoit un médicament injectable contaminé, il encourt les risques suivants [A ; B ; C et D] :

- Phlébites (inflammation du site d'injection, en réaction à l'injection de particules étrangères) ;
- Thromboses (obturation des gros vaisseaux par un caillot) ;
- Embolies (déplacement d'un caillot p.ex. dans la circulation pulmonaire) ;
- AVC (caillot qui se déplace dans la circulation cérébrale) pouvant aller jusqu'au décès ;
- Décès.

Au vu de ces graves complications, il devient évident qu'un contrôle systématique des produits injectables soit exigé par la Pharmacopée Européenne.

2) Types & Origine des particules

Les particules que l'on va rencontrer le plus souvent dans les solutions produites à la Pharmacie des HUG sont : des fibres de textile blanches (issues généralement des blouses et autres vêtements), des fragments de verre, des particules de caoutchouc (provenant des bouchons) ou encore diverses particules (se trouvant dans l'air).

3) Exigences officielles

Définition de la contamination particulaire selon la Pharmacopée Européenne [E] :

Il s'agit de : « des particules étrangères, non dissoutes, mobiles autres que des bulles de gaz, qui se trouvent involontairement dans ces solutions ».

De plus, la Pharmacopée Européenne précise que « les solutions injectables, examinées dans des conditions appropriées de visibilité, doivent être limpides et pratiquement exemptes de particules ».

4) Mode opératoire

Pour réaliser le mirage à la Pharmacie des HUG, le mode opératoire qui suit doit être respecté. Ce mode opératoire a été adapté selon les exigences de la Pharmacopée Européenne en vigueur [F] ainsi qu'à partir de l'expérience pratique et d'autres références [G].

- L'opérateur doit se munir d'un linge propre et doit l'humidifier légèrement avec de l'eau, ceci afin de pouvoir nettoyer la paroi de certains flacons qui sont suffisamment sales pour masquer une bonne visibilité des particules.
- L'opérateur doit également se munir de deux bacs, un bac destiné à recevoir les flacons conformes et un autre bac pour les flacons non-conformes. Chacun des deux bacs doit être étiqueté avec une feuille de couleur prévue à cet effet.
- L'opérateur doit se placer devant le panneau noir d'une des deux tables de mirage à disposition dans la salle de classe D. Il doit régler la hauteur de sa chaise, de manière à avoir les yeux juste en dessous de la lumière (lors de la formation, la hauteur adéquate sera indiquée à chaque opérateur).
- Chaque flacon doit être inspecté individuellement.
- La solution contenue dans le flacon doit tout d'abord être agitée de manière à mettre les particules éventuellement présentes en mouvement, mais tout en veillant à ne créer qu'un minimum de bulles. Le flacon est ensuite maintenu face à la lumière et inspecté, sur le fond noir, pendant environ 5 secondes. Si une particule est détectée, le flacon est immédiatement rejeté et déposé dans le bac destiné aux flacons non-conformes.
- Si à ce stade aucune particule n'est détectée, le flacon doit être renversé, de façon à ce que la solution touche le bouchon de fermeture et que les éventuelles particules se trouvant dans ce bouchon soient mises en solution. Mais attention, le flacon doit être inspecté dans la position verticale initiale et ceci pendant 5 secondes sur le fond noir. Il est important de ne pas inspecter le flacon dans la position « renversée » car ainsi, il n'est pas possible de visualiser de manière correcte les éventuelles particules. Si une particule est détectée, le flacon est rejeté et déposé dans le bacs destinés aux flacons non-conformes.

- Si aucune particule n'est détectée, le flacon est déposé dans le bac destiné aux flacons conformes, qui pourront être étiquetés par la suite.

5) Conditions de cette formation

La formation au mirage comprend, une partie théorique se trouvant dans le présent document, ainsi qu'une partie pratique réalisée à l'aide du kit A, prévu à cet effet. Ce kit est constitué de 30 flacons, tous non-conformes, qui doivent être individuellement inspectés, selon le mode opératoire stipulé au point 4) du présent document. En parallèle de l'inspection de ces flacons, un compte rendu doit être rempli par l'opérateur : pour chacun des flacons, le type de particule observé et le nombre doivent être indiqués. Ce compte-rendu sera corrigé par la personne responsable de la formation et la formation sera approuvée, si l'opérateur obtient 27 réponses correctes sur 30 (soit 90 %).

6) Références Bibliographiques

- [A] P.P. DELUCA, R.P. RAPP, B. BIVINS, H.E. MCKEAN and W.O. GRIFFEN, *Filtration and Infusion Phlebitis : A Double-blind Prospective Clinical Study*, American Journal of Hospital Pharmacy, 32, 1975, pp. 1001-1007.
- [B] N.M. DAVIS, S.J. TURCO and E. SIVELLY, *A Study of Particulate Matter in i.v. Infusion Fluids*, American Journal of Hospital Pharmacy, 27, 1970, pp. 822-826.
- [C] S.J. TURCO, N.M. DAVIS, *Clinical Significance of Particulate Matter : A Review of the Literature*, Hospital Pharmacy, 8 (5), 1973. pp.137-140.
- [D] R.J. WHITLOW, T.E. NEEDHAM and L.A. LUZZI, *Generation of Particulate Matter in Large-Volume Parenteral Containers*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 63 (10), 1974, 1610-1613.
- [E] Pharmacopée Européenne 4, *Préparations parentérales*, pp. 594-596.
- [F] Pharmacopée Européenne 4, § 2.9.20 *Contamination particulaire : Particules visibles*, pp. 240-241.
- [G] T.A. BARBER, *Visual Inspection*, in T.A. BARBER, *Pharmaceutical Particulate Matter : Analysis and Control*, Interpharm Press, Prairie View, 1993, pp. 22-49.

Annexe 4

Résultats bruts de la formation des opérateurs et de leur visite ophtalmologique

Tableau 13 : Résultats bruts du test de formation et de la visite ophtalmologique des opérateurs

Opérateurs	Visite ophtalmologique OK / pas OK	Test de formation point obtenus sur 30		Formation approuvée OUI / NON
Opérateur 1	OK	27,5	= 91,7 %	OUI
Opérateur 2	OK	27,5	= 91,7 %	OUI
Opérateur 3	OK	28,0	= 93,3 %	OUI
Opérateur 4	OK	27,5	= 91,7 %	OUI
Opérateur 5	OK	29,0	= 96,7 %	OUI
Opérateur 6	OK	27,0	= 90,0 %	OUI
Opérateur 7	OK	27,5	= 91,7 %	OUI
Opérateur 8	OK	28,5	= 95,0 %	OUI
Opérateur 9	OK	27,0	= 90,0 %	OUI
Opérateur 10	OK	28,0	= 93,3 %	OUI
Opérateur 11	OK	27,0	= 90,0 %	OUI
	Moyenne	27,7	= 92,3 %	

Comme certains flacons du kit A contiennent deux particules ou plus, quelques opérateurs ont obtenu des demi-points, s'ils n'ont vu qu'une partie de ce qu'il y avait à voir.

Annexe 5

Détails des calculs de l'analyse statistique sur les scores d'exactitude obtenus lors des validations (matin et l'après-midi)

Tableau 14 : Données brutes des scores d'exactitude classées en fonction du moment de la validation

Opérateurs	Score d'exactitude obtenu le matin	Score d'exactitude obtenu l'après-midi
1	367	356
2	356	269
3	299	272
4	318	318
5	248	275
6	342	378
7	304	296
8	311	285
9	224	269
10	347	334
11	266	290

D'après les valeurs ci-dessus, le tableau 15 a été établi.

Tableau 15 : Calculs statistiques effectués à partir des valeurs du tableau 14

	Matin	Après-midi
Moyenne	316,55	303,82
Variance	1828,47	1421,16
Ecart-type	42,76	37,70
Nombre de données	11	11
Valeur du « t de Student » théorique	2,23	
Analyse statistique : Valeur de comparaison calculée	0,74	
Probabilité	0,60	

Lorsque après l'analyse statistique la valeur de comparaison calculée (0,74) est inférieure à celle du « t de Student » théorique (2,23), cela signifie que la différence entre les 2 moyennes (matin / après-midi) n'est pas significative. Par ailleurs, si la probabilité est supérieure à 0,05, cela signifie également que la différence n'est pas significative.

Annexe 6

SOP-007 « Mirage des Solutions Injectables » de
la Pharmacie des HUG et ses annexes
