

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

**FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2090

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

THEVAPALAN Abirah

**COMMENT MAITRISER LA CHAINE DU FROID POUR GARANTIR
LA QUALITE DES MEDICAMENTS ?
MISE EN PLACE DE LA QUALIFICATION DE TRANSPORT EN
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE – Exemple des vaccins**

Le 11 octobre 2024

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile

JURY

Président : BROUILLET Fabien
1er assesseur : ARELLANO Cécile
2ème assesseur : BOHEAS Rozenn

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Remerciements :

À Mme ARELLANO Cécile

Merci d'avoir accepté d'être Directrice de ma thèse. Je vous suis reconnaissante du temps que vous avez accordé à relire cette thèse et des conseils que vous m'avez apportés.

À Mr BROUILLET Fabien

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury.

À Rozenn

Je tiens à te remercier de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis d'intégrer l'équipe Validation Nettoyage Locaux et Transports, pour la durée de l'alternance au sein de l'unité validation. Je te remercie pour ta confiance, tes conseils avisés et pour ton management de qualité.

À mes parents

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragé durant ces longues années d'études. Merci pour vos sacrifices et votre amour qui m'ont permis d'en arriver jusque-là.

À Mieura, Prithvi

Un immense merci pour votre soutien et votre confiance à chaque étape importante de ma vie. Je suis fière de vous avoir comme frère et sœur.

À mes amis d'enfance

Merci à vous d'être toujours à mes côtés, que ce soit dans les moments de joie ou de tristesse, de stress ou d'angoisse, de larmes ou de rires. Votre soutien, votre présence, me rappellent chaque jour la chance de vous avoir comme amis.

À Hugo

Merci pour le bonheur et l'amour que tu m'apportes tous les jours. Merci pour ton soutien infaillible dans mes moments de stress et de doutes. Merci d'être à mes côtés, beaucoup de belles choses nous attendent.

Table des matières

Liste des tables	7
Liste des figures	7
Liste des annexes.....	8
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Première partie - Le transport des produits pharmaceutiques	12
1. REGLEMENTATIONS ET RECOMMANDATIONS	13
1.1. Réglementations	13
1.1.1. Exigences internationales issues de différents organismes	13
1.1.1.1. Food and Drug Administration	13
1.1.1.2. Parenteral Drug Administration	14
1.1.1.3. Organisation Mondiale de la Santé	14
1.1.2. Exigences européennes	15
1.1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication	15
1.1.2.2. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros	16
1.1.3. Exigences nationales	17
1.1.3.1. Code de la Sante Publique.....	17
1.2. Autorisation de Mise sur le Marché	18
1.2.1. International Council of Harmonisation.....	18
1.2.2. Etudes de stabilité.....	18
1.3. Conseil de l'ordre des pharmaciens.....	20
2. COMPLEXITE DU TRANSPORT	22
2.1. Produits transportés	22
2.2. Choix des équipements de transport.....	23
2.2.1. Passifs / Accumulateur de froid	23
2.2.2. Actifs / Groupe frigorifique.....	25
2.2.3. Dispositifs cryogéniques	26
2.3. Mode de transport.....	27
2.3.1. Routier	27
2.3.2. Ferroviaire	28
2.3.3. Aérien	29
2.3.4. Maritime	30

Deuxième partie - Qualification de transports – Particularités des vaccins	31
1. VACCINS	32
1.1. Procédés de production	32
1.1.1. Composants d'un vaccin	32
1.1.2. Production	34
1.2. Sensibilité des vaccins aux conditions environnantes.....	36
1.2.1. Sensibilité des diluants	37
1.2.2. Sensibilité des vaccins à la chaleur	38
1.2.3. Sensibilité des vaccins à la congélation	40
2. QUALIFICATION DE TRANSPORT	45
2.1. Cas de Sanofi.....	45
2.2. Spécifications des besoins utilisateurs	48
2.3. Analyse de risque	48
2.4. Etapes de qualification	52
2.4.1. Qualification de conception	52
2.4.2. Qualification d'installation.....	52
2.4.3. Qualification opérationnelle.....	52
2.4.4. Qualification de performance.....	54
2.4.5. Maintien en l'état qualifié	55
3. APPLICATIONS – CAS D'ETUDE SUR DEUX TRANSPORTS	56
3.1. Cas n°1 - Transport de banques de cellules en Voyageur Plus	56
3.1.1. Qualification d'installation et opérationnelle du Voyageur Plus	57
3.1.2. Exécution des essais de qualification de performance	58
3.1.3. Rédaction du rapport de QP et constitution du dossier de données brutes	60
3.1.4. Axes d'amélioration	61
3.2. Cas n°2 - Transport des vracs APA/FPA en poches de 10L	62
3.2.1. Exécution des essais de qualification de performance complémentaire	63
3.2.2. Rédaction du rapport de QP et du rapport final de qualification.....	65
Conclusion	67
Bibliographie	69
Annexes	72

Liste des tables

Table 1 : Quelques lignes directrices concernant les transports des produits pharmaceutiques	15
Table 2 : Quelques lignes directrices ICH	20
Table 3 : Recommandations sur les transports.....	21
Table 4 : Les différents stades de fabrication et leurs températures de transport	22
Table 5 : Quelques systèmes de protection thermique composés d'eau	24
Table 6 : Sensibilité des différents vaccins à la chaleur.....	39
Table 7 : Sensibilité des différents vaccins à la congélation.....	41
Table 8 : Comparaison de différents outils de gestion de risque	50
Table 9 : Exemples de conditions worst-case pour les 4 attributs	53
Table 10 : Exemples d'essais réalisés au cours d'une qualification opérationnelle d'un processus de transport	54
Table 11 : Difficulté rencontrée et axes d'amélioration.....	62
Table 12 : Critères d'acceptabilité de la QP.....	64

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du fonctionnement d'un groupe frigorifique	26
Figure 2 : Les étapes de la fabrication d'un vaccin	36
Figure 3 : Identification des dommages causés par le gel, par le test d'agitation	43
Figure 4 : Impact du gel sur la sédimentation, mesurée par spectrométrie UV-Visible (A280 et A600).....	44
Figure 5 : Taux de séroconversion du vaccin non congelé (4°C) ou congelé (-20°C).....	44
Figure 7 : Flux de transport des banques de cellules de MLE à VDR ou NVL.....	56
Figure 8 : Dispositif cryobiologique de type « Voyageur Plus ».....	57
Figure 9 : Positionnement de la poche à usage unique dans le contenant secondaire.....	63
Figure 10 : Chargement de la palette pour le transport des poches.....	64

Liste des annexes

Annexe 1 : Equipements de transfert	72
Annexe 2 : Excursions de température de produits de santé thermosensibles	73
Annexe 3 : Exemple de formulaire de renseignement des données nécessaires à la Spécification des Besoins Utilisateurs	75
Annexe 4 : Analyse de risque – Evaluation du besoin de qualification de performance	76
Annexe 5 : Fiche d'équivalence	77
Annexe 6 : Fiches de tests de QP	78
Annexe 7 : Formulaire de constitution du Dossier de Données	80

Liste des abréviations

AI	Affaires Industrielles
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA	Anatoxine Pertussis Adsorbée
AR	Analyse de Risques
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
BPC	Bon du Premier Coup
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective Action Preventive Action
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	Current Good Manufacturing Practice
CMR	Convention relative et contrat de transport international de Marchandises par Route
CO ₂	Dioxyde de Carbone
CSP	Code de la Santé Publique
DD	Dossier de Données
ECSP	Comité d'Experts des Spécifications des Préparations Pharmaceutiques
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (test d'immunoabsorption enzymatique)
EMA	Agence Européenne des Médicaments
EPI	Equipements de Protection Individuelle
FDA	Food and Drug Administration
FHA	Hémagglunine Filamenteuse
FPA	FHA Purifiée Adsorbée
FTA	Fault Tree Analysis (analyse de l'arbre des défaillances)
HAZOP	Hazard and operability studies
IATA	Association du Transport Aérien International
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
LNE	Laboratoire National de métrologie et d'Essais

LOTI	Loi d'Orientation des Transports Intérieurs
MEQ	Maintien en l'Etat Qualifié
MLE	Marcy L'Etoile
MSFP	Mise Sous Forme Pharmaceutique
NVL	Neuville sur Saône
OmédIT	Observatoire du médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations unies
PDA	Parenteral Drug Association
PPI	Pour Préparation Injectable
Q&V	Qualification & Validation
QC	Qualification de Conception
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
R&D	Recherche & Développement
RID	Règlement concernant le transport International ferroviaire des marchandises Dangereuses
RRF	Risk Ranking and Filtering
SBU	Spécification des Besoins Utilisateurs
TCS	Trypto-Caséine-Soja
TPS	Systèmes de Protection Thermique
TR	Rapport Technique
TRS	Série de Rapports Techniques
UV	Unité Validation
VDR	Val De Reuil
VPO	Vaccin Antipoliomyélitique Oral

Introduction

Le transport des médicaments constitue une étape essentielle dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. À l'heure où la mondialisation favorise une distribution rapide et étendue des produits de santé, garantir la qualité et la sécurité des médicaments tout au long de leur parcours, de la production au patient final, devient un enjeu majeur.

Parmi ces produits, les médicaments thermosensibles exigent une attention particulière. Les vaccins, en particulier, représentent un secteur clé de la santé publique. Une exposition inappropriée à des conditions thermiques inadaptées peut entraîner une dégradation irréversible de ces produits, compromettant non seulement leur efficacité, mais aussi la sécurité des patients. Dans ce contexte, la maîtrise de la chaîne du froid est une nécessité vitale pour garantir l'intégrité des médicaments.

Des normes internationales imposent des obligations précises aux acteurs de la chaîne logistique, depuis la production jusqu'à la distribution, afin d'assurer que les médicaments, notamment les médicaments thermosensibles parviennent aux patients sans altération. De plus, des réglementations nationales, comme celles en vigueur en France, s'ajoutent à ce cadre pour renforcer la surveillance et le contrôle des conditions de transport.

Dans ce contexte, la mise en place d'une qualification de transport devient un processus essentiel. Cette étape, qui consiste à valider que les moyens de transport et les procédures appliquées sont adaptés aux exigences des produits thermosensibles, est indispensable pour prévenir tout risque de dégradation. À travers l'exemple des vaccins, cette thèse explorera comment une gestion rigoureuse de la chaîne du froid, couplée à une qualification de transport conforme aux réglementations en vigueur, peut garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments dans un environnement logistique de plus en plus complexe.

Première partie
Le transport des produits pharmaceutiques

1. REGLEMENTATIONS ET RECOMMANDATIONS

Les réglementations et recommandations encadrant le transport des médicaments jouent un rôle essentiel dans la garantie de leur sécurité, leur qualité et leur efficacité. Cette partie sera consacrée aux différentes normes en vigueur, qui harmonisent les pratiques tout au long de la chaîne logistique.

1.1. Réglementations

1.1.1. Exigences internationales issues de différents organismes

1.1.1.1. Food and Drug Administration

La Food and Drug Administration (FDA) est une agence gouvernementale américaine responsable de la protection de la santé publique en s'assurant de la sécurité des aliments, des médicaments, des vaccins, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des transfusions sanguines, des radiations électroniques et de la recherche sur les produits du tabac, cosmétiques et aliments pour animaux.

Le Code of Federal Regulations (CFR) est une compilation annuelle des règlements publiés par les agences exécutives et les départements du gouvernement fédéral des Etats-Unis. Ce CFR, regroupant une gamme étendue de sujets, est divisé en 50 titres dédiés à des domaines spécifiques et chaque section correspond à une réglementation particulière.

Ici nous allons nous intéresser au titre 21 de la CFR qui correspond aux règlements sur les aliments et les médicaments, dictés par la FDA. La partie 211 du FDA 21 CFR contient les cGMP (current Good Manufacturing Practice), c'est-à-dire les bonnes pratiques de fabrication actuelles pour la fabrication de produits pharmaceutiques destinés à être administrés chez l'homme ou l'animal (1). Ce cGMP contient des exigences en ce qui concerne les méthodes, les installations, les contrôles, les systèmes de gestion, l'emballage et autres étapes de la vie d'un médicament, de la fabrication jusqu'à commercialisation, c'est dans la sous-catégorie H qu'est abordé le sujet des transports et de la distribution. Les articles 211.142 et 211.150 stipulent que des procédures doivent être écrites pour suivre le stockage et la distribution des produits pharmaceutiques. Les conditions de température, d'humidité, de lumière doivent être respectées pour garantir la sécurité du produit.

1.1.1.2. Parenteral Drug Administration

La Parenteral Drug Association (PDA) est une association internationale à but non lucratif qui se concentre sur les sciences et les technologies pharmaceutiques, notamment dans le domaine des médicaments parentéraux. Depuis sa fondation en 1946, la mission de la PDA est de fournir une plate-forme pour l'échange d'informations sur les dernières technologies et réglementations relatives à la production pharmaceutique de haute qualité grâce à ses bénévoles répartis dans le monde entier. Ils s'efforcent de faciliter la diffusion des connaissances dans le domaine, garantissant ainsi des avancées constantes dans la fabrication de médicaments sûrs et efficaces.

La PDA a publié un rapport technique (TR 39) (2), révisé en 2021, correspondant aux lignes directrices pour les médicaments à température contrôlée. Ces directives couvrent deux étapes clés : la préparation du médicament sur le site d'expédition à son départ jusqu'à son arrivée sur le site de réception où il sera déchargé puis stocké ou distribué à son utilisateur final. Ce rapport technique est donc une orientation, un modèle que les entreprises peuvent utiliser pour qualifier de manière fiable le processus de transport.

L'enjeu actuel pour les entreprises est de définir leurs protocoles de qualification pour que leurs transports soient conformes, reproductibles et n'aient pas d'impact sur la qualité et la sécurité du produit.

1.1.1.3. Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations unies (ONU) pour la santé publique créée en 1948. L'objectif principal de l'OMS est de promouvoir la santé, de prévenir les maladies et d'améliorer les conditions sanitaires dans le monde entier « indépendamment de sa race, de sa religion, ses opinions politiques ou de sa condition économique et sociale ».

Les fonctions principales de l'OMS comprennent :

- Recherche et développement : l'OMS mène des recherches sur les maladies, les facteurs de risque, les traitements et les moyens d'améliorer la santé publique.
- Normes et réglementations : des documents de référence, des recommandations et des normes sont disponibles pour améliorer la santé des populations dans le monde.

- Coordination internationale : l’OMS fait les recommandations tout en aidant les pays à les appliquer grâce des programmes de vaccination par exemple. C’est sur le terrain, aux côtés des professionnels de santé et des gouvernements, que les membres du personnel de l’OMS agissent pour garder la population en bonne santé.
- Sensibilisation et communication : des campagnes mondiales sont déployées pour mobiliser tous les acteurs de la santé publique. Il est important de sensibiliser la population pour que chacun comprenne les enjeux en matière de santé.

L’OMS, pour assurer la qualité des médicaments, met à disposition une série de rapports techniques (TRS) qui comprend les lignes directrices qui ont été adoptées par l’ECSP (Comité d’Experts des Spécifications des Préparations Pharmaceutiques). Ces dernières sont annexées au rapports annuels de l’ECSP et sert de référence pour les fabricants et les différents organismes intervenant dans le circuit du médicament (3).

Plusieurs lignes directrices évoquent les conditions et recommandations concernant les transports des produits pharmaceutiques :

Table 1 : Quelques lignes directrices concernant les transports des produits pharmaceutiques

N° de TRS et N° annexe	Date de parution	Titre
TRS 957 – Annexe 5	2010	Bonnes pratiques de distribution des produits pharmaceutiques
TRS 961 – Annexe 9	2011	Guide type pour le stockage et le transport des produits pharmaceutiques sensibles au facteur temps et à la température

1.1.2. Exigences européennes

1.1.2.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un ensemble de normes et de directives rigoureuses conçues pour assurer la qualité, la sécurité et la conformité des produits pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques et autres produits sensibles pour la santé et la vie des consommateurs. Les BPF sont appliquées tout au long du processus de fabrication, de la conception des installations jusqu’à la distribution des produits finis. L’objectif principal des

BPF est de garantir que les produits sont fabriqués dans des conditions strictement contrôlées et en conformité avec les réglementations en vigueur.

Les BPF examinent et couvrent chaque aspect du processus industriel afin de prémunir de tout risque pour les produits comme la contamination croisée, les erreurs de fabrication, des erreurs d'étiquetage... Ils englobent des aspects tels que l'hygiène, la formation du personnel, la validation des processus, la gestion documentaire, le suivi des incidents, la maintenance des installations, etc.

Les organismes de réglementation, tels que la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en Europe, exigent que les entreprises du secteur respectent les BPF afin d'obtenir les autorisations de mise sur le marché.

L'Annexe 15 – Partie 6 des BPF porte sur la vérification du transport des produits pharmaceutiques, garantissant que les conditions de transport ne compromettent pas leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. Cette partie vise à définir les bonnes pratiques pour assurer que les produits pharmaceutiques sont acheminés et livrés conformément aux spécifications requises.

1.1.2.2. Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

Les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain sont un ensemble de normes et de procédures visant à garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité tout au long de la chaîne d'approvisionnement du médicament. L'objectif de ces BPDG est d'assurer la distribution sûre et fiable des médicaments tout en préservant leur intégrité, des étapes de fabrication jusqu'à la livraison aux pharmacies ou aux professionnels de santé.

Les BPDG reposent sur plusieurs principes fondamentaux qui doivent être respectés en matière de distribution de produits pharmaceutiques (4) :

- Gestion de la qualité : assurer la mise en place d'un système documenté et efficace pour la gestion globale de la qualité des opérations de distribution
- Personnel : s'assurer d'avoir un personnel qualifié, formé et conscient de l'importance de ses responsabilités
- Locaux et équipements : s'assurer que le locaux et équipements sont conçus, entretenus et surveillés de manière à garantir l'intégrité des médicaments tout au long du processus de distribution

- Documentation : maintenir des documents précis et complets tout au long des opérations de distribution, y compris les enregistrements d'expédition, de réception, et de stockage
- Opérations liées aux produits : s'assurer que les médicaments sont manipulés, stockés et distribués de manière à prévenir les altérations, contaminations...
- Réclamations, retours, rappels et produits suspectés : mettre en place des procédures efficaces pour gérer ces évènements afin de minimiser des risques pour la santé publique
- Transport : veiller à ce que les opérations de transports soient réalisées afin de protéger le médicament contre la casse, l'altération ou le vol, et de garantir les conditions de température.
- Sous-traitance : mettre en place des procédures pour garantir la conformité des activités sous traités.
- Auto-inspection : s'évaluer aux conformités des BPDG et identifier les axes d'amélioration

1.1.3. Exigences nationales

1.1.3.1. Code de la Santé Publique

En continuité avec l'ensemble des textes réglementaires présentés jusque-là, le Code de la Santé Publique joue également un rôle important dans les missions d'un pharmacien en termes de transport de médicaments. En effet le CSP attribue au pharmacien responsable plusieurs missions (5):

- *Article R5124-36 : Il veille à ce que les conditions de transports garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles*
- *Article R5124-48 : Les entreprises et organismes mentionnés à l'article R5124-2 prennent les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans les conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.*

Ainsi, tous ces codes et réglementations, engage le pharmacien dans les différentes étapes du transport d'un produit de santé.

1.2. Autorisation de mise sur le marché

L'étape finale pour tout médicament est l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour pouvoir être commercialisé. Cette AMM est délivrée par les autorités compétentes telles que l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en France ou l'Agence Européenne des médicaments (EMA) pour l'Union Européenne. Celle-ci est demandée grâce à un dossier complet comportant des données de qualité pharmaceutique, d'efficacité et de sécurité dans l'indication revendiquée. La délivrance de l'AMM est fondée sur l'évaluation des effets thérapeutiques et le rapport bénéfice risque qui doit être au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés dans la même indication. Avant d'obtenir cette AMM, tous les médicaments font l'objet d'essais de stabilité.

1.2.1. International Council of Harmonisation

L'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) est une organisation qui rassemble les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour élaborer des directives harmonisées. Ces directives visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. L'ICH facilite la collaboration internationale et l'uniformisation des normes réglementaires, simplifiant ainsi le processus de développement et d'approbation des médicaments à l'échelle mondiale.

1.2.2. Etudes de stabilité

Les études de stabilité définies par l'ICH sont des protocoles rigoureux conçus pour évaluer comment la qualité d'un produit pharmaceutique varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Ces études sont cruciales pour déterminer la durée de conservation, les conditions de stockage et les dates de péremption des médicaments.

Il existe 3 types d'études de stabilité (6):

Études de stabilité à long terme :

- **Objectif** : Évaluer la stabilité du produit sur une période prolongée (généralement jusqu'à 5 ans) dans des conditions reflétant les conditions de stockage
- **Conditions** : Température et humidité contrôlées (ex. $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et 60% HR (humidité relative) $\pm 5\%$), pour les régions aux climats tempérés (zone I et II). D'autres conditions sont préconisées pour les régions aux climats chaud et humides (zones climatiques III et IV).
- **Fréquence des tests** : Initialement, puis à 3, 6, 9, 12, 18, 24 mois, et ensuite annuellement.

Études de stabilité accélérées :

- **Objectif** : Simuler les conditions de stockage sur une période plus courte pour prédire la stabilité à long terme, et évaluer l'effet d'excursion de température en dehors de conditions de stockage habituelles.
- **Conditions** : Température et humidité plus élevées (ex. $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et 75% HR $\pm 5\%$), zones I et II)
- **Fréquence des tests** : Initialement, puis à 3, 6, 9, et 12 mois.

Études de stabilité intermédiaires :

- **Objectif** : Évaluer la stabilité dans des conditions moins stressantes que les études accélérées mais plus rigoureuses que les conditions à long terme, prévues au cas où on observe un changement de spécification lors des études en conditions de stress
- **Conditions** : Température et humidité modérées (ex. $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et 65% HR $\pm 5\%$).
- **Fréquence des tests** : Initialement, puis à 6, 9, et 12 mois.

Généralement, trois lots représentatifs du produits finis sont utilisés et sont stockés dans des chambres climatiques contrôlées. Des analyses physiques, chimiques, microbiologiques et

parfois biologiques sont effectuées pour évaluer des paramètres tels que l'apparence, la pureté, la puissance, la dégradation et l'intégrité du produit.

Les résultats des différents tests permettent ainsi de définir une date de péremption, les conditions de stockage pour maintenir la qualité du produit. Respecter les directrices ICH est crucial pour obtenir l'approbation des autorités réglementaires à travers le monde.

Il existe plusieurs lignes directrices ICH :

- Pour les produits pharmaceutiques classiques, les lignes directrices telles que ICH Q1A(R2), Q1B, et Q1C définissent les exigences de stabilité
- Pour les produits biotechnologiques et biologiques, les lignes directrices ICH Q5C fournissent des recommandations spécifiques tenant compte de leur sensibilité et de leur complexité.

Table 2 : Quelques lignes directrices ICH (7)

Lignes directrices	Titre
ICH Q1A(R2)	Stability Testing of New Drug Substances and Products
ICH Q1B	Photostability Testing of New Drug Substances and Products
ICH Q1C	Stability Testing for New Dosage Forms
ICH Q5C	Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

1.3. Conseil de l'ordre des pharmaciens

Pour finir sur cette première partie réglementation, nous allons terminer sur l'institution professionnelle visant à réguler et à représenter la profession pharmaceutique : le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.

En France, le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens est divisé en plusieurs sections, chacune ayant des responsabilités différentes et spécifiques. Pour les sections A, B et C il existe des recommandations en termes de transports que les pharmaciens doivent respecter et suivre pour assurer la qualité de la conservation des produits de santé. (8) (9)

Table 3 : Recommandations sur les transports (8)(9)

SECTION	RECOMMANDATIONS	OBJECTIFS
Section A : Pharmacien titulaire d'officine	Recommandation de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C	Choisir les bons fournisseurs, contrôler les commandes et les livraisons, mener à bien les opérations de réception des commandes, de stockage, de dispensation
Section B : Pharmacien de l'industrie	Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (+5°±3°C)	Exigences minimales permettant de sécuriser le transport sous température dirigée (qualification, audit ...)
Section C : Pharmacien de la distribution en gros	Recommandation de bonnes pratiques appliqués au transport des produits de santé	Définit les responsabilités et les différents types de transports

Cette base réglementaire est indispensable pour orienter les pratiques de l'industrie pharmaceutique et les professionnels de la logistique, et pour garantir la conformité des processus de transport. Cependant, si les réglementations fixent le cadre, la mise en œuvre pratique du transport des médicaments, en particulier des produits thermosensibles comme les vaccins, reste un défi complexe.

En effet, au-delà du respect des normes, il est important de considérer la diversité des produits transportés, considérer les choix stratégiques en termes de mode de transport que nous allons aborder dans la suite de cette thèse.

2. COMPLEXITE DU TRANSPORT

Le processus de qualification de transport dépend de plusieurs paramètres. En effet, les transports de produits pharmaceutiques peuvent être très différents en fonction de la nature du produit, de la taille de la charge, du risque lié à l'exposition aux températures élevées et basses, aux fluctuations de température, la durée de l'exposition du système aux conditions défavorables, etc... Il est donc important de savoir quelles sont les différences entre ces transports pour ensuite procéder à l'analyse de risque qui mènera enfin à l'étape de qualification à proprement parler.

2.1. Produits transportés

Les produits transportés vont définir quels sont les éléments nécessaires pour mener à bien le transport jusqu'à sa destination finale. Ici nous allons voir les différents types de produits transportés au sein d'une industrie pharmaceutique produisant des vaccins, qui demande une exigence particulière en termes de température, d'asepsie, d'intégrité et qualité produit.

Table 4 : Les différents stades de fabrication et leurs températures de transport

Produits transportés	Définition	Température de transport
Lots de semence de travail	Ce sont des cultures cellulaires ou des agents biologiques (virus ou bactéries) utilisés comme matière première pour la production des vaccins. Ces semences sont dérivées de lots maîtres et sont utilisées pour la production à grande échelle.	Généralement entre -70°C et -196°C
Echantillons	Ce sont de petites quantités de produits prélevées à différentes étapes du processus de production pour des étapes de contrôle qualité, analyse de stabilité, de pureté, d'efficacité.	Dépend de la nature de l'échantillon : Entre +2°C et +8°C Entre -20°C et -80°C
Vracs	Ce sont de grandes quantités de vaccins à l'état liquide ou en suspension qui correspondent au produit avant formulation finale et conditionnement.	Généralement entre +2°C et +8°C

Produits Finaux Vrac	Il s'agit du vaccin terminé (donc liquide ou lyophilisé) avant qu'il ne soit divisé en doses. Ces produits sont prêts à mettre en flacons ou en seringues.	Généralement entre +2°C et +8°C
Produits Finis Etiquetés	Ce sont des vaccins déjà conditionnés en flacons, seringues ou autres formes, et portant les étiquettes nécessaires, mais non encore conditionnés dans leur emballage final destiné à la distribution.	Généralement entre +2°C et +8°C
Produits Finis Conditionnés	Ce sont des vaccins prêts à être distribués, emballés dans leurs boîtes finales, incluant tous les documents d'informations nécessaires, et destinés aux patients.	Généralement entre +2°C et +8°C. Certains vaccins peuvent nécessiter une conservation à des températures plus basses, notamment en cas de contraintes spécifiques liées à leur stabilité.

2.2. Choix des équipements de transport

Avant de réaliser l'étape de qualification, il faut analyser et trouver le meilleur processus de transport pour le produit pharmaceutique, ici nous avons ici un enjeu économique et environnemental. En effet, une chaîne logistique représente une part des coûts très importante qu'il faut prendre en compte et favoriser des modes de transports efficaces et durables pour permettre de réduire la pollution et les effets des coûts externes comme les accidents et la congestion des routes.

Dans cette partie, nous allons voir les différents types de dispositifs d'apport ou de production de froid et les enjeux du choix du mode de transport (routier, ferroviaire, aérien et maritime).

2.2.1. Passifs / Accumulateur de froid

Par définition, un équipement de transfert passif est un emballage isotherme ne nécessitant pas de raccordement à une source d'énergie durant le circuit et pouvant disposer d'un apport frigorifique. Les systèmes de protection thermique (TPS) sont conçus et destinés à maintenir la

température de la charge utile de produit pendant le transport. Le taux de changement de température dépend de plusieurs facteurs qui influent sur le type de système à utiliser :

- Température interne de la charge
- Volume de la charge
- Conditions environnementales
- Type de produit (liquide, solide, poudre...)
- Type d'emballage
- ...

Les TPS sont généralement fabriqués d'un matériau isolant combiné avec un arrangement de réfrigérant à changement de phase pour permettre un contrôle de la température. Il existe de nombreuses configurations de forme et de taille allant d'une charge de moins d'un litre à plusieurs milliers de litres. Les choix de l'isolant vont du polyuréthane, polystyrène extrudé aux panneaux isolants sous vide... chacun a un impact de performance en termes de maintien de la température, financier, de réutilisabilité, de durée du système, de volume. En général, le prix est proportionnel aux avantages de performance.

Ces isolants sont combinés avec des réfrigérants/matériaux à changement de phase qui a pour objectif de fournir une masse de matériau pour absorber ou libérer de la chaleur. Tout comme les isolants, ces systèmes de refroidissement seront choisis en fonction du prix et des performances. L'eau est couramment utilisée dans les packs de gels car elle est facilement disponible et bon marché. Néanmoins lorsque l'on transporte de l'eau, l'emballage doit protéger le produit contre l'eau. Pour réduire ce risque de dommage lié à l'eau, l'approche est d'augmenter la viscosité de l'eau avec des additifs et de provoquer une gélification.

Il existe différentes utilisations de l'eau :

Table 5 : Quelques systèmes de protection thermique composés d'eau

Type	Avantages	Inconvénients
Pack de gels	<ul style="list-style-type: none"> • Coût bas • Haut niveau de personnalisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut se déformer lors de la congélation

Eponges remplies d'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Forme constante 	<ul style="list-style-type: none"> • Peut se déformer lors de la congélation L'eau peut s'accumuler à certains endroits
Mousses oasis remplis d'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Forme plus constante • Distribution uniforme de l'eau • Moins de fuite en cas de perforation 	<ul style="list-style-type: none"> • Bas niveau de personnalisation
Bouteilles moulées remplies d'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Forme plus constante • Risque réduit de fuite • Plus grande capacité de réutilisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût élevé • Bas niveau de personnalisation • Peut gonfler lors de la congélation si problème de conception

Ensuite nous avons les matériaux à changement de phase alternatifs :

- Organiques : paraffines et acides gras
- Inorganiques : hydrates de sels
- Eutectiques

Ces matériaux ont la capacité d'absorber une quantité d'énergie en se solidifiant et libérer l'énergie stockée lorsqu'ils se liquéfient. Leur capacité de stockage est inférieure à celle de l'eau mais leur particularité est que le changement de phase peut se produire à une température différente que 0°C qui correspond à celle de l'eau.

2.2.2. Actifs / Groupe frigorifique

Un équipement de transfert actif est un équipement de transfert équipé d'une régulation de température disposant d'une autonomie de fonctionnement nécessitant un raccordement à une source d'énergie durant le circuit d'expédition. Les groupes frigorifiques sont intéressants pour leur grande capacité de personnalisation. En effet, ils peuvent être dimensionnés en fonction de la température désirée, des conditions extérieures et de la qualité de l'isolation de l'enceinte.

Ces groupes sont utilisées pour maintenir la température dans :

- Les chambres froides et les entrepôts
- Les réfrigérateurs, les congélateurs
- Les véhicules
- Les conteneurs

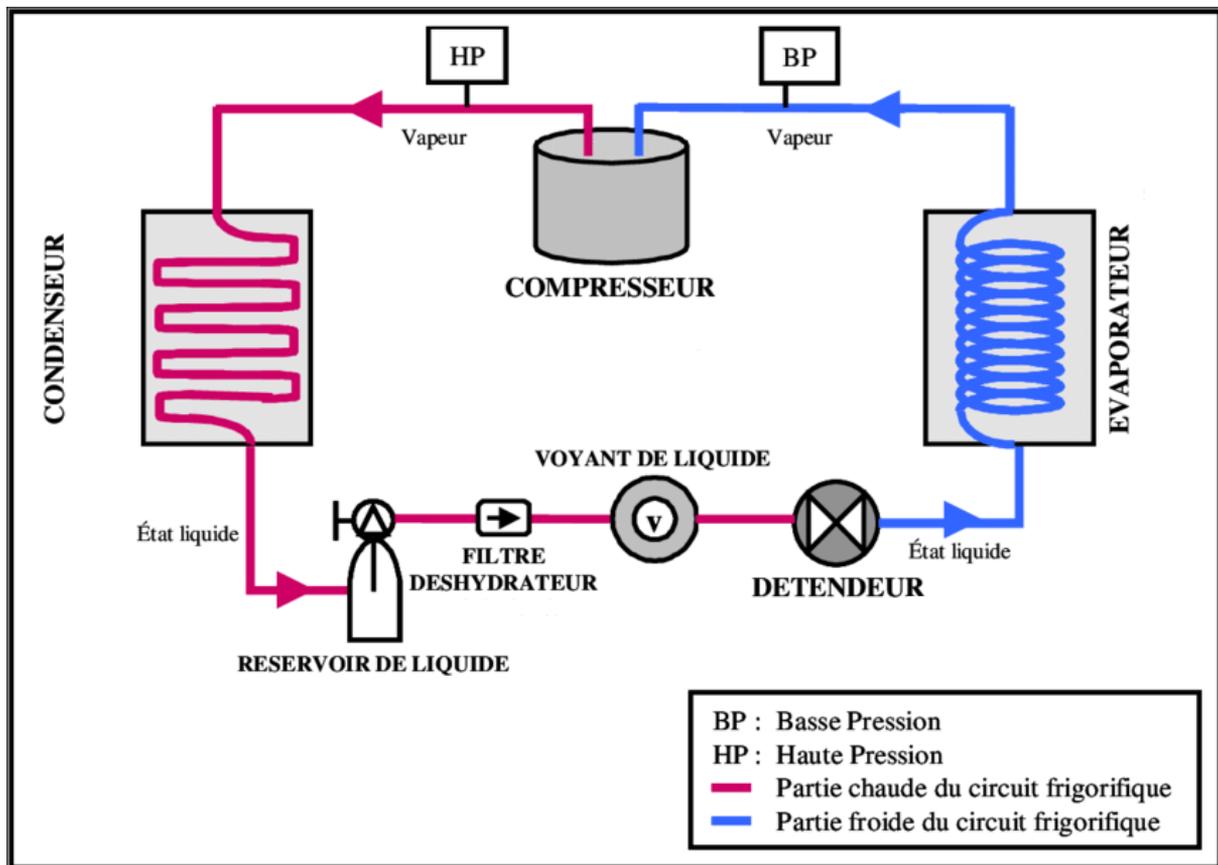


Figure 1 : Schéma du fonctionnement d'un groupe frigorifique (d'après 10)

Dans un véhicule de transport, un groupe frigorifique est composé de 4 éléments (Figure 1): un compresseur, un détendeur, un évaporateur et un condenseur. Le compresseur comprime le fluide frigorigène pour le transformer en gaz surchauffé sous haute pression. Au passage à travers le condenseur qui agit comme un échangeur thermique avec l'air ambiant, le gaz se liquéfie. Le détendeur provoque alors une chute de pression et une descente en température du fluide qui va le restituer sous forme de vapeur dans l'évaporateur. Le fluide frigorigène va à nouveau devenir du gaz et recommencer un nouveau cycle. Ici, il est primordial de savoir qu'un groupe frigorifique ne produit pas de froid mais abaisse la température intérieure donc plus la température extérieure est élevée plus elle rentre au sein de l'enceinte plus il faudra plus de temps pour la refroidir. La régulation de la température est faite grâce au paramétrage d'une température de consigne sur le groupe.

2.2.3. Dispositifs cryogéniques

Pour finir, certains produits doivent être transportés à des températures très basses. Pour mener à bien ces transports, ce sont des dispositifs cryogéniques qui sont utilisés.

- Nous avons tout d'abord la cryogénie solide avec la forme solide du dioxyde de carbone qui sublime à $-78,5^{\circ}\text{C}$ sous pression atmosphérique (passage de l'état solide à l'état gazeux sans passer par la phase liquide intermédiaire). Ce CO_2 solide se présente sous plusieurs formes : neige carbonique en vrac ou sachets, glace carbonique en blocs, plaquettes suremballées ou petits bâtonnets, et est utilisé pour des transports de produits qui doivent avoir une température inférieure à -20°C . Ce type de transport peut être classé dans transport de matières dangereuses en raison du déplacement de l'oxygène.
- Puis nous avons la cryogénie liquide avec l'utilisation d'azote liquide pour des produits congelés, qui doivent être transportés à des températures inférieures à -130°C . En effet l'azote liquide se vaporise à -196°C à la pression atmosphérique normale. Cet azote liquide est utilisé pour refroidir des conteneurs. En pratique, une quantité définie d'azote liquide est versée dans le conteneur, pendant une durée définie, ce qui va permettre aux parois du conteneur d'absorber et de refroidir ses parois et ainsi garder une température inférieure à -130°C durant le transport.

Dans ces deux cas, il faut porter une attention particulière à la protection du manipulateur. En effet ces températures négatives sont dangereuses et peuvent provoquer des brûlures, il faut donc se munir correctement des EPI (équipements de protection individuelle) avant toute manipulation.

En Annexe 1, quelques photos d'équipements de transferts sont fournies à titre d'exemple.

2.3. Mode de transport

Le mode de transport est un élément important qu'il faut prendre en compte dans ce processus de transport. En effet, en fonction du mode de transport, les enjeux et le défis ne sont pas les mêmes pour les industries pharmaceutiques.

2.3.1. Routier

Le mode de transport routier est le plus utilisé au niveau national et européen de par :

- Sa flexibilité et sa disponibilité immédiate sans contrainte horaire
- Son accessibilité : possibilité de charger et décharger à n'importe quel endroit
- Sa rapidité : les temps de chargement et déchargement sont rapides, et il n'y a pas de contrainte horaire

- Fiabilité : bons systèmes de localisations des camions qui permet au client de réagir/anticiper en cas d'aléas.
- Des coûts de maintenance réduits

Cette activité de transport routier est le plus souvent externalisée. Les sociétés externes spécialisées sont choisies en amont, période durant laquelle le distributeur et le donneur d'ordre établissent un cahier des charges. Ce document sera composé des différents itinéraires de livraisons, les ruptures de charge, les points de contrôle de température...

Ces transports routiers sont soumis à une réglementation internationale lorsque le transport est réalisé entre deux pays différents dont l'un au moins est un pays contractant : la convention de Genève dite C.M.R. (Convention relative et contrat de transport international de Marchandises par Route) qui règle les conditions de transport et la responsabilité des différentes parties au contrat de transport. La convention traite plusieurs aspects : elle fixe les règles sur la documentation de transport (lettre de voiture CMR), elle définit les responsabilités du transporteur en cas de perte, avarie ou retard des marchandises, elle établit les procédures de réclamation et les plafonds d'indemnisation, elle précise les juridictions compétentes en cas de litige. (11)

2.3.2. Ferroviaire

Le transport ferroviaire est souvent moins coûteux que les transports aérien ou routier notamment sur de longues distances et est avantageux pour le transport de gros volumes de produits. En ce qui concerne l'environnement, ce mode de transport émet moins de CO₂ par tonne-kilomètre ce qui contribue à une réduction de l'empreinte carbone. Mais ce transport présente des défis en termes de flexibilité, de conformité réglementaire et de la gestion de la chaîne de froid. En effet le transport ferroviaire est moins flexible en termes de planification et de gestion des itinéraires et les délais peuvent être long en raison des horaires fixes des trains. De plus, les industries pharmaceutiques doivent s'assurer que leurs produits sont transportés conformément aux normes internationales ce qui peut nécessiter des adaptations et infrastructures spécifiques et donc des coûts supplémentaires. (12)

Il existe des textes spécifiques à ces transports tels que :

- L'accord relatif au transport international des marchandises dangereuses par chemin de fer (RID) qui inclut des dispositions pour les transports nécessitant des conditions spécifiques tels que les médicaments thermosensibles.

2.3.3. Aérien

Le transport aérien présente plusieurs avantages pour les produits pharmaceutiques thermosensibles :

- **Rapidité** : le mode le plus rapide pour livrer des produits sur de longues distances, ce qui est essentiel pour les médicaments avec une durée de conservation limitée.
- **Couverture Globale** : Les réseaux aériens permettent d'atteindre des destinations internationales éloignées, y compris des zones géographiques difficiles d'accès par d'autres moyens.
- **Fiabilité des Conditions de Température** : Les compagnies aériennes spécialisées offrent des services de transport à température contrôlée, avec des conteneurs réfrigérés ou isothermes spécifiques.
- **Réduction des Risques de Contamination** : Le transport aérien réduit le temps pendant lequel les produits sont exposés à des conditions variables, diminuant ainsi les risques de dégradation ou de contamination.

Malgré ses avantages, le transport aérien comporte aussi des inconvénients :

- **Coût Élevé** : Le transport aérien est généralement plus coûteux que les autres modes de transport, ce qui peut augmenter les coûts logistiques pour les entreprises pharmaceutiques.
- **Complexité Logistique** : La gestion des chaînes d'approvisionnement aériennes nécessite une coordination complexe, notamment pour assurer le transfert des produits entre différents hubs aériens sans rupture de la chaîne du froid.
- **Restrictions Réglementaires et Douanières** : Les réglementations strictes en matière de sécurité aérienne, ainsi que les procédures douanières, peuvent entraîner des délais supplémentaires.
- **Impact Environnemental** : Le transport aérien est l'un des modes de transport les plus polluants en termes d'émissions de CO₂, ce qui pose un défi pour les entreprises cherchant à réduire leur empreinte carbone.

L'association du transport aérien international (IATA) a établi des règlements régissant le transport des marchandises dangereuses y compris le transport des produits pharmaceutiques thermosensibles en incluant l'utilisation des conteneurs réfrigérés et la surveillance des conditions de transport.

2.3.4. Maritime

Le transport maritime des produits pharmaceutiques thermosensibles, tels que les vaccins, pose des défis uniques en raison de la durée prolongée des trajets et des conditions environnementales variables. Les avantages de ce mode de transport sont la capacité de charge élevée liée à un coût de transport relativement bas et une réduction de l'empreinte carbone. Bien qu'il existe des infrastructures tels que des conteneurs réfrigérés adaptés à ces transports et qui garantissent un maintien de la température tout au long du transport, il est primordial de considérer la durée des trajets, qui peut s'étendre à plusieurs semaines.

L'enjeu est donc énorme pour les industries pharmaceutiques, une planification précise est requise pour aligner les expéditions avec les besoins du marché et éviter les ruptures de stock.

Chaque mode de transport offre ses propres avantages et inconvénients. C'est à l'industrie pharmaceutique avec son budget et ses besoins d'évaluer chaque option pour garantir un transport tout en conservant les exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité et en respectant les réglementations en vigueur.

Dans cette deuxième partie de thèse, nous allons voir comment garantir un transport fiable et répétable via le processus de qualification, en prenant l'exemple des vaccins.

Deuxième partie
Qualification de transports – Particularités des vaccins

1. VACCINS

Les vaccins jouent un rôle crucial dans la santé publique en prévenant des maladies infectieuses graves et potentiellement mortelles. Ils stimulent le système immunitaire à reconnaître et à combattre les agents pathogènes, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité.

L'évolution des vaccins a été marquée par des avancées scientifiques majeures, notamment l'utilisation de nouvelles technologies comme les vaccins à ARN messager (ARNm), qui ont été rapidement développés pour lutter contre la COVID-19. Cette innovation a démontré la capacité à produire des vaccins efficaces en un temps record, ce qui a transformé la manière dont les vaccins sont développés et distribués.

La production de vaccins a également fait face à des enjeux importants, notamment la nécessité de garantir une production rapide et à grande échelle, la distribution équitable à travers le monde, et la lutte contre l'hésitation vaccinale. Les défis logistiques et les disparités d'accès aux vaccins entre les pays développés et en développement restent des préoccupations majeures.

Les vaccins constituent donc une catégorie spécifique de médicaments, non seulement en termes de processus de production, de contrôle qualité, et de libération des lots, mais aussi en ce qui concerne les défis liés à leur distribution mondiale.

1.1. Procédés de production

1.1.1. Composants d'un vaccin

Antigène :

L'antigène est le composant actif qui déclenche la réponse immunitaire, elle peut être une partie de l'organisme à l'origine de la maladie ou cela peut être l'organisme entier sous une forme atténuée ou inactive.

Conservateurs :

Permettent d'éviter une contamination bactérienne si le vaccin n'est pas une dose unique mais un flacon destiné à réaliser plusieurs doses de vaccins. Utilisé depuis de nombreuses années, le 2-phénoxyéthanol fait partie de nombreux vaccins. (13)

Stabilisateurs :

Empêchent les réactions chimiques entre les composants des vaccins et empêchent les composants du vaccin de se fixer sur le flacon. Il s'agit le plus souvent de sucres (lactose, saccharose), d'acides aminés (glycine) ou de protéines (albumine, gélatine). (14)

Surfactants :

Permettent l'homogénéité du mélange. Surfactants ou tensioactifs, ils sont utilisés pour empêcher la sédimentation et l'agglutination des éléments composants le vaccin. Ayant un composé polaire et un composé apolaire, ils sont contraints à se trouver à l'interface et permettent une meilleure solubilisation. Les polysorbates sont les surfactants les plus connus. (15)

Diluant :

Permet de diluer le vaccin jusqu'à la concentration cible avant son utilisation.

Le diluant le plus courant est l'eau PPI (eau pour préparation injectable), mais d'autres diluants peuvent être utilisés comme une solution de 0,9% de chlorure de sodium, communément appelée sérum physiologique, des solutions salines... (16)

Nous reviendrons, un peu plus loin, sur les caractéristiques importantes à prendre en compte pour ces composés lors du transport.

Adjuvants :

Ils peuvent moduler l'immunogénicité de l'antigène et améliorer la réponse immunitaire. Ils sont notamment utilisés dans des vaccins contenant moins d'antigènes, permettant ainsi de réduire le nombre de doses nécessaires ou la quantité d'antigènes dans chaque dose.

Il existe maintenant plusieurs adjuvants mais les plus connus sont les sels d'aluminium qui activent directement les cellules immunitaires conduisant à la production d'anticorps. (17)

1.1.2. Production

La production de la substance active (18)

La production des vaccins se fait dans des milieux stériles pour éviter toute contamination biologique. La stérilité de l'air ambiant, des fluides, de l'eau fait l'objet de surveillance permanente.

La création d'une **banque de germes** marque le commencement du processus. Cette banque est principalement composée de bactéries et de virus, à partir desquels les agents génétiques seront fabriqués. Il est essentiel de bien caractériser les germes et ne pas présenter de mutations. En outre, il est essentiel qu'ils maintiennent des caractéristiques constantes afin de fabriquer des vaccins de qualité et des lots reproductibles.

La **mise en culture et l'amplification** varient en fonction de la nature des bactéries ou des virus :

- En ce qui concerne les bactéries, il est essentiel de contrôler les paramètres de culture tels que le temps, la température, l'air, la concentration et la pression.
- Pour les virus, il s'agit de cellules animales infectées qui doivent être cultivées. En effet, les virus n'ont pas la capacité de se multiplier de manière autonome. Il sera donc nécessaire de procéder à des contrôles sur ces cellules animales (qualité, stérilité, absence de contamination, etc.).

L'extraction de l'Ag produit à partir du milieu de culture est appelée **la récolte**.

La **phase de purification et de concentration** consiste à éliminer les impuretés et à concentrer la substance par des procédés physiques tels que la centrifugation.

L'inactivation vise à éliminer la pathogénicité tout en préservant les caractéristiques immunologiques. Cette méthode utilise la chaleur ou des substances chimiques telles que le formaldéhyde. Ensuite les Ag sont regroupés en un seul composant grâce à l'**assemblage des valences**, qui correspondent au nombre de souches microbiennes présentes dans un même vaccin (vaccin combiné).

Production pharmaceutique (médicament fini) :

Lors de la **formulation**, tous les éléments sont mélangés ensemble. Il est possible d'ajouter des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs si besoin.

Le **remplissage** est le moment où le vaccin est placé de manière stérile dans une seringue ou un flacon.

La **lyophilisation**, non systématique, consiste à extraire l'eau présente dans la préparation afin de la mettre en poudre. Cette opération garantit une stabilité accrue et donc une conservation améliorée.

Pendant le processus de **conditionnement**, le vaccin est étiqueté en respectant les normes réglementaires et conditionné en lots (ensemble homogène de production de doses).

Après que l'assurance qualité ait vérifié que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur, la **libération des lots** est autorisée.

La décision finale de distribuer le vaccin sur son territoire est de la responsabilité de l'autorité réglementaire de chaque pays.

Grâce au **transport**, les vaccins peuvent être distribués à travers le monde en respectant la chaîne du froid.

Le contrôle qualité :

Les **contrôles de qualité et de sécurité** occupent 70 % de la durée de production des vaccins. Les tests relèvent d'une part de la responsabilité de l'industriel et, d'autre part, d'une autorité nationale autonome, la direction des contrôles de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France.

À chaque étape de sa production (résumée dans la Figure 2), l'industriel réalise des tests concernant la qualité, l'efficacité et la sécurité du vaccin. Leurs résultats déterminent la libération des lots de vaccins, étape précédant la mise sur le marché. Si un lot ne répond pas à aux spécifications validées pour ces tests, il ne sera pas distribué.

Lorsque tous les tests sont validés, des derniers échantillons du produits finis sont obligatoirement envoyés aux Autorités de santé où ils subissent une nouvelle série de tests.

L'ANSM occupe une place prépondérante dans le domaine de la libération de lots en Europe. Ce centre produit environ 40 % des vaccins utilisés en Europe et environ 50 % des doses de vaccins administrées en France chaque année.

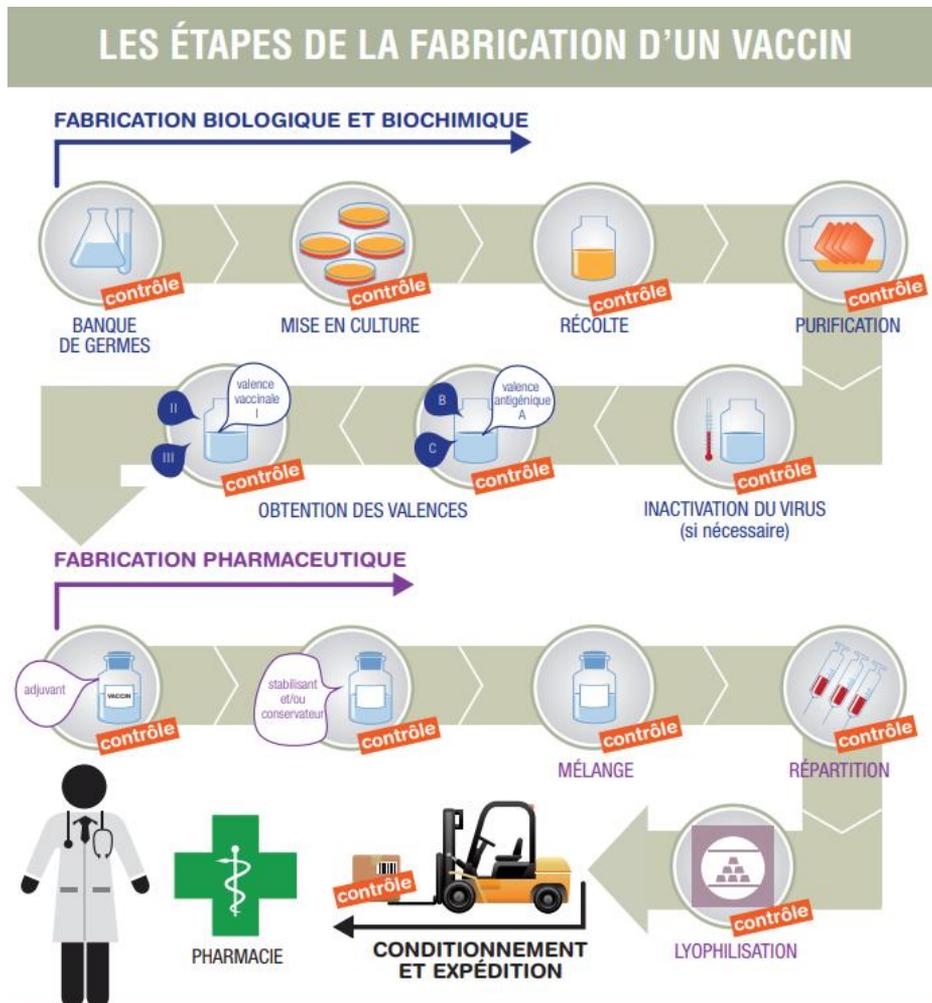


Figure 2 : Les étapes de la fabrication d'un vaccin (18)

1.2. Sensibilité des vaccins aux conditions environnantes

Selon l'OMS, la stabilité d'un vaccin se caractérise par sa capacité à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biologiques dans des limites spécifiques jusqu'à sa date de péremption. Beaucoup de facteurs externes peuvent altérer l'activité du vaccin qui entraîneront une perte d'efficacité sur la protection du sujet vacciné.

Le maintien de la stabilité des vaccins, de leur production à leur administration, est un point crucial dans le succès des programmes de vaccination à travers les pays.

En effet, il est fréquent que les pays en développement manquent d'une alimentation électrique adéquate ce qui pose des problèmes importants pour le stockage, la manipulation et la stabilité

des vaccins. De plus en plus, de nouveaux produits sont mis au point pour garantir au mieux la fiabilité de l'approvisionnement par des techniques de gestion améliorées.

Dans les pays tempérés et développés on pourrait croire que le maintien de la température n'est pas un problème. Toutefois, des erreurs de manipulation des vaccins se produisent plus qu'on ne le croit. Les défaillances les plus fréquemment signalées dans ces pays sont : des températures élevées pendant le stockage ou le transport, des réfrigérateurs sans thermomètre, exposition des vaccins adsorbés à des températures de congélation, des irrégularités dans la prise des enregistrements...

1.2.1. Sensibilité des diluants

Certains vaccins sont lyophilisés et doivent être mélangés avec un liquide appelé diluant ou avec un autre vaccin liquide avant l'injection ; ce procédé est connu sous le nom de reconstitution. Il est crucial de suivre scrupuleusement les instructions du fabricant lors de cette reconstitution, car elle nécessite l'utilisation d'un diluant spécifique, c'est-à-dire que chaque diluant est formulé spécifiquement pour un vaccin donné, pour une température donnée, et donc ne sont pas interchangeables. Certains diluants, tels que ceux contenant une matrice aluminique, doivent être protégés du gel. Les recommandations sur la manipulation et le stockage ont évolué au cours de la dernière décennie, ce qui a conduit l'OMS à actualiser ses directives sur la manipulation correcte des diluants pour vaccins. Étant donné la variété des diluants disponibles, il est crucial que chaque vaccin soit reconstitué uniquement avec le diluant qui lui est destiné.

Le diluant le plus courant est une solution aqueuse **pharmacologiquement inactive** ou eau PPI (eau pour préparation injectable). En général, lorsque ces diluants sont conditionnés séparément des vaccins, ils ne nécessitent pas de stockage dans la chaîne de froid afin de préserver leur stabilité et leur durée d'utilisation. Lorsque la notice incluse dans l'emballage mentionne une limite précise pour la température, il est nécessaire de s'y conformer strictement. Si des instructions précises ne sont pas fournies, ces diluants devront être traités de la même manière que tout produit pharmaceutique n'entrant pas dans la chaîne de froid, mais ils doivent être protégés contre le gel et être conservés et transportés à une température comprise entre +2 °C et +25 °C.

Certains diluants possèdent une **activité pharmacologique**. Les vaccins liquides sont principalement utilisés pour reconstituer un composant lyophilisé d'un vaccin polyvalent ou pour diluer des produits actifs. Lorsque le vaccin et son diluant sont regroupés dans un même emballage, dans le même emballage secondaire que le vaccin, il est nécessaire de les conserver dans la chaîne de froid en respectant les consignes du fabricant concernant le vaccin. Si les produits ne sont pas emballés ensemble, il sera nécessaire de suivre les consignes indiquées sur la notice insérée dans l'emballage.(16)

De manière générale, dès que la chaîne de froid le permet, l'OMS préconise que les diluants et les vaccins correspondants soient conservés et transportés ensemble. Il facilite la gestion des stocks et diminue les risques de séparer les diluants des vaccins auxquels ils sont destinés.

1.2.2. Sensibilité des vaccins à la chaleur

Tous les vaccins voient leur efficacité diminuer avec le temps, un phénomène accéléré par l'exposition à la chaleur. Les différents types de vaccins présentent une sensibilité variable à la température. Même pour un type de vaccin spécifique, cette sensibilité peut varier selon les marques des fabricants.

La Table 6 présente un aperçu de la sensibilité thermique de divers vaccins, avec les vaccins lyophilisés indiqués en caractères gras. La colonne de droite indique la sensibilité thermique relative de six groupes de vaccins (séparés par des lignes horizontales). Dans chaque groupe, les vaccins sont classés par ordre alphabétique et non par degré de sensibilité à la chaleur. Cependant, les groupes sont classés par ordre de sensibilité à la chaleur décroissante de telle sorte que les vaccins de chaque groupe sont plus sensibles à la chaleur que ceux des groupes situés en dessous.

Table 6 : Sensibilité des différents vaccins à la chaleur (19)

Sensibilité à la chaleur	Vaccin
Plus sensible 	Antipoliomyélitique oral Anti-virus varicello-zonateux
	Antigrippal inactivé à virion fragmenté
	Antipoliomyélitique inactivé Anti-encéphalite japonaise (vivant) Antirougeoleux, antiourlien, antirubéolique
	Anticholérique (inactivé) DTCa DTCe DTCa-hépatite B-Hib-antipoliomyélitique inactivé (hexavalent) DTCe-hépatite B-Hib (pentavalent) Anti-Hib (liquide) Antirougeoleux Anti-rotavirus (liquide ou lyophilisé) Antirubéolique Antiamaril
	Bacille Calmette-Guérin Anti-papillome humain Anti-encéphalite japonaise (inactivé) Antitétanique, antidiphtérique, Td
	Anti-hépatite A Anti-hépatite B Anti-Hib (lyophilisé) Antiméningococcique A polysidique conjugué Antiméningococcique C polysidique conjugué Antipneumococcique polysidique conjugué Antirabique Antityphoïdique polysidique
Moins sensible	

Les vaccins **lyophilisés** sont notés en **gras**

DTCa : vaccin acellulaire antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux,

DTCe : vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux à germes entiers ;

Hib : vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b ;

Td : vaccin antidiphtérique et antitétanique pour adulte à teneur réduite en anatoxine diphtérique.

Il est important de noter que les données de stabilité thermique pour les vaccins lyophilisés concernent uniquement les flacons non entamés. La plupart des vaccins lyophilisés perdent rapidement leur efficacité une fois reconstitués (doit être conservé à +2 et +8°C et jeté au bout de 6 heures). De plus, les flacons ouverts sans agent conservateur risquent de se contaminer ; pour minimiser ce risque, ils doivent être conservés au froid, entre +2 °C et +8 °C, une fois ouverts.

Par exemple, le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) est le vaccin le moins stable de tous ceux utilisés dans les programmes nationaux de vaccination. Plusieurs études ont étudié la dégradation d'activité de ce vaccin. En quelques lignes voici les principaux points à retenir de ces études (20):

- La dégradation des vaccins est étroitement liée à la température à laquelle ils sont exposés. À 25 °C, les vaccins peuvent perdre de 4 à 13 % de leur efficacité par jour, tandis qu'à 31 °C, cette perte peut aller de 11 à 21 % par jour, et à 37 °C, elle peut atteindre de 26 à 34 % par jour. On comprend donc aisément l'importance de prendre en compte les conditions climatiques lors du stockage des vaccins.
- Le VPO contient des virus vivants atténués de poliovirus qui sont donc sensibles à la chaleur. La dégradation thermique peut provoquer une dénaturation et une diminution rapide du titre viral rendant le vaccin inefficace.

1.2.3. Sensibilité des vaccins à la congélation

De nombreux vaccins peuvent tolérer la congélation, notamment les vaccins lyophilisés (comme ceux contre la rougeole) et le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO). Cependant, la congélation peut endommager de façon irréversible les vaccins contenant des adjuvants à base de sels d'aluminium (phosphate ou hydroxyde d'aluminium). Lorsque ces vaccins sont congelés, l'adjuvant peut former des agrégats, ce qui altère leurs propriétés immunologiques. L'administration d'un vaccin précédemment congelé peut entraîner une réponse immunitaire réduite ou des réactions locales plus fréquentes. Les adjuvants à base d'aluminium, largement utilisés dans les vaccins humains, sont présents dans de nombreux produits tels que les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite B, ou dans le diluant du vaccin conjugué contre le méningocoque A. Certains vaccins sans adjuvants à base d'aluminium peuvent également être

affectés par la congélation, comme certains vaccins anticholériques oraux, ainsi que les vaccins antipoliomyélitiques et antigrippaux inactivés.

La Table 7 distingue les vaccins qui sont détériorés par le gel et ceux qui ne le sont pas. Les vaccins sensibles à la congélation (première partie du tableau), ne doivent jamais être exposés à une température inférieure à 0°C et ne doivent pas être transportés avec de la glace.

Table 7 : Sensibilité des différents vaccins à la congélation (19)

Sensibilité à la congélation	Vaccin
<p style="text-align: center;">Plus sensible</p> <p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">Tous ces vaccins sont détériorés par le gel</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Moins sensible</p>	<p>DTCa</p> <p>DTCa-hépatite B-Hib-antipoliomyélitique inactivé (hexavalent)</p> <p>DTCe</p> <p>DTCe -hépatite B-Hib (pentavalent)</p> <p>Anti-hépatite</p> <p>Anti-papillome humain</p> <p>Antiméningococcique C polysidique conjugué</p> <p>Antipneumococcique polysidique conjugué</p> <p>Antitétanique, antidiphthérique, Td</p>
	<p>Anticholérique (inactivé)</p> <p>Antigrippal inactivé à virion fragmenté</p> <p>Anti-Hib (liquide)</p> <p>Antipoliomyélitique inactivé</p> <p>Anti Typhoïdique polysidique</p>
<p style="text-align: center;">Ces vaccins ne sont pas détériorés par le gel</p>	<p>Antiméningococcique A polysidique conjugué</p> <p>Anti-rotavirus (liquide ou lyophilisé)</p> <p>Antiamaril</p>
	<p>Bacille Calmette-Guérin</p> <p>Anti-Hib (lyophilisé)</p> <p>Anti-encéphalite japonaise (vivant ou inactivé)</p> <p>Antirougeoleux</p> <p>Antirougeoleux, antiourlien, antirubéolique (ROR)</p> <p>Antipoliomyélitique oral</p> <p>Antirabique</p> <p>Antirubéolique</p> <p>Anti-virus varicello-zonateux</p>

L'exposition à des températures inférieures à 0°C, comme nous venons de le voir, peut nuire à l'efficacité des vaccins.

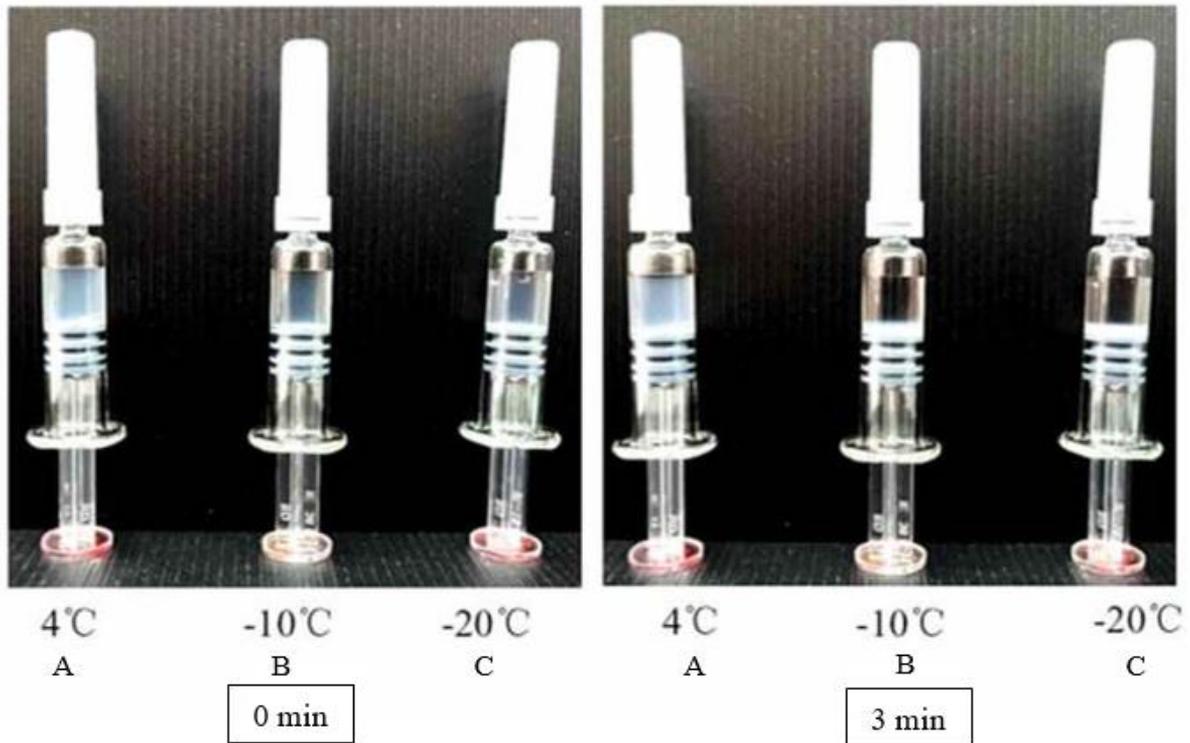
C'est pourquoi, il est primordial d'étudier l'impact de la congélation sur tout nouveau vaccin, comme de nombreuses études scientifiques l'ont fait, et à titre d'exemple, les études synthétisées ci-dessous.

En Novembre 2019, une étude a été publiée pour montrer l'impact de l'exposition à la congélation sur les propriétés physico-chimiques et activités biologiques du vaccin recombinant contre l'hépatite E (rHE). (21)

Plusieurs tests ont été réalisés :

- Les tests de vitesse de sédimentation et de secousse

L'OMS a recommandé le test d'agitation pour détecter les dommages causés par le gel aux vaccins. Dans cette étude, les vaccins ont été exposés à des températures de -10 ou -20 °C pendant 24 heures, puis observés à température ambiante, en les comparant à un échantillon non congelé conservé entre 2 et 8 °C. Les vaccins ont été secoués pendant 15 secondes puis laissés à température ambiante. Au bout de 3 minutes, un tassement et une stratification évidente ont été observés dans les vaccins congelés à -10 °C ou -20 °C (Figure 3). Des résultats similaires ont été obtenus avec des échantillons ayant subi 1, 2 ou 3 cycles d'exposition à -20 °C. En revanche, le vaccin conservé entre 2 et 8 °C montrait une émulsion stable avec l'adjuvant dispersé dans une phase aqueuse.



A : Échantillon non congelé
 B et C : Échantillons congelés

Figure 3 : Identification des dommages causés par le gel, par le test d'agitation (21)

- Quantification de l'analyse de la vitesse de sédimentation

Pour évaluer quantitativement la vitesse de sédimentation, l'absorbance du surnageant de vaccin a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre ultraviolet-visible à 280 nm (A280) et 600nm (A600). L'absorbance A280 reflète la concentration en protéines du vaccin, tandis que l'absorbance A600 reflète la taille et la densité des particules. Au cours de l'observation, les valeurs d'absorbance à 280nm et à 600nm du vaccin traité ont respectivement diminué de 1,100 à 0,366 et de 0,500 à 0,021 en 10 minutes (Figure 4). En revanche, les valeurs d'absorbance du vaccin non traité sont demeurées constantes. Par conséquent, les mesures d'absorbance et les tests d'agitation ont permis de caractériser l'effet de l'exposition au gel du vaccin HE.

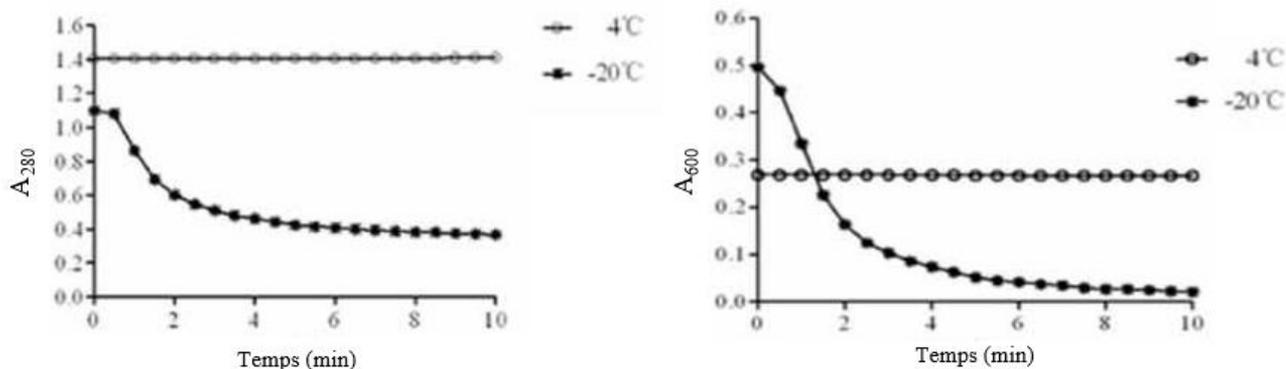


Figure 4 : Impact du gel sur la sédimentation, mesurée par spectrométrie UV-Visible (A280 et A600) (21)

- Activité des vaccins HE

Dans ce test, l'efficacité du vaccin contre l'hépatite E a été évaluée en examinant son activité immunogène. Différentes dilutions du vaccin ou du diluant à des souris BALB/c appartenant à des groupes correspondants ont été administrées par voie sous-cutanée. Après 28 jours, toutes les souris ont été euthanasiées et des échantillons de sérum ont été prélevés. Les anticorps spécifiques présents dans chaque sérum ont été mesurés en utilisant une méthode ELISA indirecte permettant de calculer la concentration nécessaire pour obtenir une réduction de 50 % de l'effet (DE50). Les résultats de la séroconversion sont présentés dans la Figure 5. Nous observons une diminution du taux de séroconversion chez les souris immunisées avec le vaccin conservé à -20 °C par rapport à celles immunisées avec un échantillon non congelé, et ce, en fonction de la dose administrée. Ces résultats indiquent que la congélation et la décongélent entraînent une diminution de l'activité du vaccin contre l'hépatite E.

Dose(µg)	Séroconversion (%)	
	4°C	-20°C
1.6	100	95.24
0.4	95	73.33
0.1	66.67	26.67
0.025	26.67	4.76

Figure 5 : Taux de séroconversion du vaccin non congelé (4°C) ou congelé (-20°C) (21)

En résumé, les résultats obtenus ont clairement montré que le vaccin contre l'hépatite E est sensible à la température. Les effets néfastes induits par l'exposition à des températures glaciales sur les vaccins recombinants représentent un risque concret pour une immunisation efficace. Par conséquent, il est impératif de maintenir un contrôle strict de la chaîne du froid, en évitant des séjours à des températures inférieures à 0°C, ou d'envisager le développement de formulations vaccinales stables à température ambiante.

En cas d'excursions de température/rupture de la chaîne du froid il est important de vérifier les données du médicament en question pour avoir les bons gestes. L'OMÉDIT Normandie (observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) est une structure placée auprès de l'ARS qui lutte contre l'iatrogénie évitable. Ils ont élaboré un document collaboratif et partagé (joint en Annexe 2) pour la conduite à tenir en cas d'excursions de température.

Nous allons maintenant voir comment garantir un transport fiable et répétable de ces médicaments thermosensibles, via le processus de qualification, en prenant l'exemple des vaccins chez Sanofi, à tout stade de production.

2. QUALIFICATION DE TRANSPORT

2.1. Cas de Sanofi

Sanofi est une entreprise mondiale de santé innovante, animée par la vocation de poursuivre les progrès de la science pour améliorer la vie des gens. Avec près de 70 sites de production et près de 20 sites de Recherche et Développement, le groupe met au point des traitements qui peuvent changer la vie des patients, des vaccins qui protègent des millions de personnes et veille à assurer l'accessibilité des médicaments dans certains pays les plus pauvres du monde. Sanofi propose des solutions de santé dans plus de 170 pays.

Elle est actuellement la première entreprise pharmaceutique française avec un chiffre d'affaires de 43 milliards d'euros en 2023.

La groupe Sanofi participe dans 3 grandes entités globales :

- Médecine générale et marché émergents
- Médecine de spécialité et maladies rares
- Vaccins à usage humain

La laboratoire Sanofi qui était anciennement appelé « Pasteur » reste une filiale du groupe. Il fait partie des principaux leaders sur le marché des vaccins et est le premier producteur mondial de vaccins contre la grippe, avec plus d'un milliard de doses de vaccins produits chaque année. Les vaccins produits par Sanofi protègent de maladies bactériennes et virales (22) :

- Infections bactériennes :
 - Choléra
 - Coqueluche
 - Diphtérie
 - Fièvre typhoïde
 - Haemophilus influenzae de type b
 - Méningite à méningocoques
 - Tétanos
- Virus :
 - Covid-19
 - Dengue
 - Encéphalite japonaise
 - Fièvre jaune
 - Grippe
 - Hépatite A
 - Hépatite B
 - Poliomyélite
 - Rage
 - Virus Respiratoire Syncytial

Situé dans la métropole lyonnaise, le site de Marcy L'Etoile est constitué de près de 5000 collaborateurs (3500 internes et 1500 prestataires) et constitue l'un des plus grands sites de recherche, développement et production de vaccins au monde. La moitié de la production mondiale de Sanofi Pasteur est réalisée sur ce site.

Le site est composé de deux unités :

- L'unité R&D regroupant les activités liées à la recherche et au développement de nouveaux vaccins
- L'unité Affaires Industrielles (AI) regroupant les activités liées à la production :
 - Vrac : produits isolés à l'issue de l'étape finale de purification de fabrication de la valence d'un vaccin, pouvant être contrôlés et stockés
 - Formulation
 - Mise Sous Forme Pharmaceutique (MSFP)

L'Unité Validation (UV) est un service du site de MLE créé en juin 2020. Cette structure est responsable du processus de validation du site de MLE. Cette unité permet de s'assurer que les processus de production sont reproductibles et fiables. L'UV intervient dans les Affaires Industrielles de MLE (production, répartition, contrôle qualité, logistique/gestion/achats). Les activités liées à la R&D sont gérées par un autre service.

L'UV prend en charge les exercices de qualification et validation, de la stratégie initiale, à la rédaction des protocoles et rapports de qualification/validation, en passant par l'exécution des essais de validation ainsi que la gestion des éventuelles anomalies.

Au total, l'UV comporte plus de 150 membres, répartis dans quatre pôles métiers :

- **Pôle Produits et Procédés**, qui est responsable des sujets concernant la validation des procédés (ex : modification d'un procédé de répartition aseptique, ...)
- **Pôle Validation Thermique**, qui prend en charge les sujets liés aux équipements thermique (ex : four de stérilisation, autoclave, ...)
- **Pôle Equipements, Systèmes Informatisés et d'Information**, qui traite les sujets concernant les systèmes informatisés (ex : programme d'autoclaves, systèmes d'enregistrement des données, ...)
- **Pôle Nettoyage, Locaux et Transports**, qui traite les sujets liés au nettoyage du matériel (ex : nettoyage en place, temps de stockage propre/sale, ...), à la conception des locaux (ex : classification particulière, conception chambre froide, ...) et au transport (ex : qualification de colis utilisé lors d'un processus de transport de banques de cellules, ...)

Ainsi ce secteur est un carrefour important qui intervient sur tous les bâtiments du site qui sont impliqués dans le circuit du produit.

C'est dans cette unité de validation que les différentes stratégies de qualification de transports sont mises en œuvre pour garantir la qualité et la sécurité du médicament tout au long de son trajet. Dans la suite de cette thèse, je décrirai la stratégie de qualification de transports mise en place chez Sanofi et les différentes étapes du processus.

2.2. Spécifications des besoins utilisateurs

La qualification de transport débute par la Spécification des Besoins des Utilisateurs (SBU) qui est un document définissant de manière détaillée et cohérente les exigences nécessaires pour répondre à un projet de qualification.

La SBU doit inclure les caractéristiques / conditions opératoires de l'élément transporté et du profil de transport :

- Élément transporté : type de produit, stade de fabrication, état, identification, classification, provenance, durée de péremption, quantité, volume, contenant primaire, température de stockage et transfert...
- Profil de transport : description de plusieurs étapes
 - Préparation avant transfert
 - Chargement
 - Transfert
 - Déchargement
 - Contrôles de l'élément transporté à réception sur le site receveur

Cette SBU permet ensuite de réaliser une analyse de risque du transport. En Annexe 3, voici un exemple de formulaire utilisé pour compléter les données nécessaires à la SBU qui est à réaliser en groupe, avec tous les acteurs de la chaîne de transport.

2.3. Analyse de risque

La méthodologie de qualification de transport présentée ci-dessous répond aux exigences basées sur les principales réglementations vues auparavant et les documents qualité mondiaux

de Sanofi. Certains éléments de cette méthodologie sont parfois propres à l'industrie pharmaceutique.

L'approche par le risque est fortement développée en industrie pour focaliser l'attention et les efforts sur les points les plus critiques ayant un impact sur la qualité /sécurité des produits. Celle-ci est décrite dans la guideline ICHQ9 « Quality risk management » élaboré par ICH et proposant plusieurs outils d'analyse de risque. (23)

Une analyse de risque (AR) a pour objectif d'évaluer l'impact du processus de transport sur la qualité de l'élément transporté.

Le principe de cette AR est d'évaluer l'impact du processus de transport sur les 4 paramètres suivants :

- **Température de transfert** : température qui environne l'élément transporté et non la température de l'élément transporté. Cette température est maîtrisée par l'équipement de transfert.
- **Qualité « Produit »** : caractéristiques physicochimiques et/ou microbiologiques de l'élément transporté intégrant les caractéristiques permettant d'évaluer l'homogénéité du contenu de l'élément transporté.
- **Intégrité** : État de l'élément transporté qui demeure intacte, qui conserve toutes ses parties inchangées, auquel rien ne manque et rien n'est détérioré.
- **Asepsie** : L'élément transporté est protégé des contaminations microbiennes

Pour chacun de ces attributs, l'analyse de risque mène à l'une des conclusions suivantes et nous indique donc les qualifications à organiser :

➤ Conclusion 1 : Pas de risque d'impacter l'attribut et dans ce cas une justification basée sur les documents/données/arguments doit être formalisée → aucune action de qualification n'est requise.

➤ Conclusion 2 : Présence d'un risque résiduel d'impacter l'attribut et dans ce cas le plan d'action doit être proposé → étapes de qualification requises.

En interne pour rédiger cette analyse de risque il existe des guides/aides pour donner la logique de réflexion. La méthodologie appliquée pour l'étape de qualification de performance pour un transport intersites est présentée en Annexe 4.

Pour évaluer et maîtriser le risque il existe des outils de gestion du risque reconnus, et qui peuvent être utilisés dans ce contexte :

Table 8 : Comparaison de différents outils de gestion de risque

Outil	Définition	Avantages	Inconvénients
<p>AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité</p>	<p>Outil d'analyse préventive qui va permettre de trouver des causes potentielles de défauts et de défaillance avant même qu'il ne survienne. Cette AR se fait en groupe pour que chaque participant puisse apporter ses connaissances et ses points de vue. Cette AR permet d'évaluer la criticité obtenue par une triple cotation :</p> <p>$C \text{ (criticité)} = G \text{ (Gravité)} \times O \text{ (Occurrence)} \times D \text{ (Détection)}$</p> <p>C'est le score de cette criticité qui définit les actions préventives et d'améliorations pour la ramener à un niveau acceptable</p>	<p>Identification précoce des problèmes Approche systématique Priorisation des risques Amélioration continue Communication efficace</p>	<p>Complexité de la gestion des données Risque de complaisance</p>
<p>FTA : Arbre des défaillances</p>	<p>Arbre qui représente une succession d'événements ou combinaisons d'événements qui peuvent conduire à une défaillance. Cette méthode permet de quantifier la fréquence de l'événement indésirable et le chemin critique conduisant à cette fréquence d'événement</p>	<p>Analyse détaillée des causes Visualisation claire Identification des interactions complexes Quantification des risques Applicables dans des domaines variés</p>	<p>Analyse réactive et non proactive Données précises nécessaires Peut négliger certains risques</p>

<p>HAZOP : Analyse de risques de d'opérabilité</p>	<p>Vise à identifier les dangers potentiels et évaluer les conséquences opérationnelles des écarts par rapport aux conditions normales de fonctionnement. Elle permet d'anticiper les défaillances potentielles, améliorer la sécurité des installations et mettre en place des mesures correctives.</p>	<p>Identification systématique des déviations Approche multidisciplinaire Application large Focus sur opérabilité et sécurité Détection précoces des problèmes</p>	<p>Possibilité de sur analyse Documentation volumineuse Non quantitative</p>
<p>RRF : Classement et filtration des risques</p>	<p>Consiste à classer et filtrer les risques identifiés afin de déterminer lesquels nécessitent des actions prioritaires. Cette méthode permet d'évaluer, de prioriser et de gérer les risques de manière efficace en utilisant des critères spécifiques pour classer les risques en fonction de leur importance.</p>	<p>Simplicité et rapidité Priorisation efficace Flexibilité Facilité de communication Utilisation de données disponibles</p>	<p>Subjectivité Manque de détails Non quantitative Complexité croissante avec le nombre de risque</p>

2.4. Etapes de qualification

2.4.1. Qualification de conception

La qualification de conception (QC) a pour objectif de vérifier et documenter que le système de transport (tel qu'un conteneur, un véhicule, ...) est conçu de manière à répondre aux exigences spécifiques de l'industrie pharmaceutique en matière de sécurité, de qualité, et d'intégrité des produits. Elle s'assure que le système de transport est adapté pour maintenir les conditions appropriées de température, de protection contre les chocs, les vibrations, etc, afin de préserver le produit transporté.

Cette QC sera ensuite formalisée dans un rapport de QC

2.4.2. Qualification d'installation

La qualification d'installation (QI) consiste à évaluer et documenter la conformité des installations physiques et des infrastructures utilisées pour le transport des produits pharmaceutiques aux normes, aux réglementations et aux bonnes pratiques de l'industrie, afin de garantir la sécurité et la qualité des produits tout au long de leur transport. Elle comprend généralement une série d'activités telles que l'inspection visuelle, vérification de l'état des installations de transport, des équipements de manutention, des systèmes de contrôles, etc. Cette QI sera ensuite formalisée dans un rapport de QI.

2.4.3. Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle a pour objectif de démontrer et de documenter l'absence d'impact du processus de transport sur un ou plusieurs des 4 attributs, selon les conclusions de l'analyse de risque.

- Température de transfert
- Qualité « Produit »
- Intégrité
- Asepsie

Cette étape de qualification consiste à réaliser 3 simulations de transports en conditions worst-case. Ces conditions correspondent aux conditions les plus défavorables au maintien de l'attribut, pouvant être obtenues en routine.

Voici quelques exemples de conditions worst-case en Table 9 pour chacun des attributs :

Table 9 : Exemples de conditions worst-case pour les 4 attributs

Attributs	Conditions worst case
Température de transfert	<ul style="list-style-type: none"> - Température estivale (+35°C) - Température hivernale (-15°C) - Encombrement ayant le plus d'impact sur la répartition du flux d'air
Qualité « Produit »	<ul style="list-style-type: none"> - Colisage/emballage qui engendrent des vibrations ou déplacements maximums durant le processus de transport - Charge maxi - Charge mini
Intégrité	<ul style="list-style-type: none"> - Colisage/emballage engendrant les vibrations ou déplacements maximum et intensité maximale des chocs générés durant le processus de transport
Asepsie	

Ces tests de QO sont réalisés au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE).

La LNE est une institution française dédiée à la métrologie et aux essais de produits, qui joue un rôle crucial pour assurer la qualité et la sécurité des produits commercialisés en France et à l'international. La LNE intervient dans plusieurs domaines tels que l'électronique, l'énergie, l'agroalimentaire, etc...

Ici nous allons nous intéresser aux essais réalisés dans le cadre d'une qualification opérationnelle d'un processus de transport. Il existe les essais de vibration, de chocs et d'accélération qui vont permettre d'évaluer la fiabilité, la tenue en endurance et le vieillissement accéléré des produits. La Table 10 présente quelques moyens et équipements utilisés pour faire ces essais (24) :

Table 10 : Exemples d'essais réalisés au cours d'une qualification opérationnelle d'un processus de transport

Instrumentation	Spécifications	Usage instrumentations
Enceinte climatique	Gamme de température : -70 à 150 °C Variation de température : 10°C/min Hygrométrie : 10 à 95 HR Volume : 0,8 m ³	Permet la combinaison d'essais vibratoires et climatiques
Table à chocs	Accélération : 1000 g max Charge : 500 kg max Durée minimum du choc : 0,5 ms	Chocs
Centrifugeuse	Accélération : 100 g max Charge embarquée : 2 x 50kg max Vitesse : 300 tour/min max	Accélération constante

Il existe aussi des simulations de transport permettant d'évaluer le comportement du produit et de son emballage dans une situation de transports soumis à diverses contraintes. Le but ici est de reproduire le cycle de distribution le plus défavorable (situation worst-case) pour garantir l'intégrité du produit jusqu'à sa destination finale. Plusieurs essais sont possibles : chocs, chutes, compressions, conditions climatiques, pression et dépression liées à l'altitude...

2.4.4. Qualification de performance

La qualification de performance a pour objectif de démontrer et de documenter que le processus de transport est efficace et reproductible, via la réalisation de 3 processus de transports consécutifs et indépendants en conditions de routine. Cette étape permet d'évaluer la « performance d'exécution d'un des processus de transport » et non la « performance du maintien de l'un des 4 attributs du processus de transport » déjà démontrée en QO.

Cette QP doit être formalisée dans un protocole et un rapport de QP.

2.4.5. Maintien en l'état qualifié

Le maintien en l'état qualifié (MEQ) consiste à garantir que le processus de transport, déjà qualifié, reste conforme aux normes de qualité et de sécurité.

Ce maintien en état qualifié repose sur ces deux éléments :

- Tests périodiques : cartographie de température à réaliser en conditions estivales et hivernales, à charge puis à vide. Ces tests sont réalisés la 1^{ère} année après la qualification initiale puis tous les 2ans.
- Revues périodiques : consiste à faire une analyse du cumul des anomalies, des CAPA, et des changements. Cette analyse permet de vérifier si ces évènements n'ont pas impacté le maintien des attributs décrits en 2.3.2 au cours de la période d'examens. La fréquence de ces revues périodiques dépend du type de transport :
 - Tous les 5 ans : équipements passifs
 - Tous les 3 ans : équipements actifs

Suite à ces analyses, la conclusion du maintien du statut qualifié du processus de transport est réalisée :

- Statut qualifié confirmé
- Statut qualifié confirmé avec CAPA
- Statut qualifié non confirmé : une anomalie doit être déclarée et permettra de gérer les actions correctives à mettre en place pour remédier à la perte du statut qualifié.

3. APPLICATIONS – CAS D’ETUDE SUR DEUX TRANSPORTS

Dans cette partie nous allons voir deux transports démarrant sur le site de Sanofi Marcy L’Etoile (MLE) et quels sont les différentes étapes mises en places pour qualifier ces transports.

3.1. Cas n°1 - Transport de banques de cellules en Voyageur Plus

Le site de MLE est amené à fournir des cellules permettant les productions de vaccins viraux sur les sites de Neuville-sur-Saône (NVL) et de Val de Reuil (VDR). L’envoi de ces cellules depuis MLE est effectué à une température $\leq -130^{\circ}\text{C}$ à l’aide d’un récipient spécifique : VOYAGEUR PLUS. Le transport des cellules en Voyageur Plus est réalisé en transport routier et le maintien de la température est assuré par l’utilisation de vapeur d’azote contenue dans le colis autonome. Les cellules sont stockées à la Souchothèque de MLE à $\leq -130^{\circ}\text{C}$ en cryoconservateurs et sont conditionnées en ampoules de 5ml ou en cryotubes de 5ml étiquetés individuellement.

Une qualification de performance a été réalisée sur trois envois consécutifs et indépendants en conditions de routine selon le flux décrit en Figure 6.

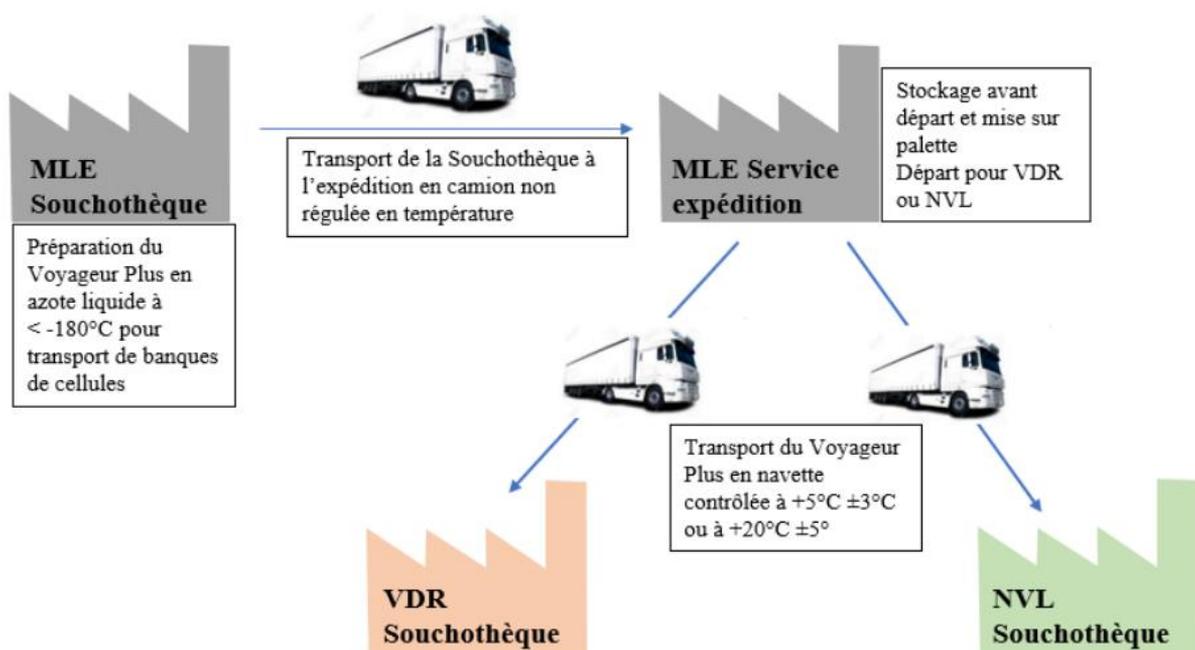


Figure 6 : Flux de transport des banques de cellules de MLE à VDR ou NVL

3.1.1. Qualification d'installation et opérationnelle du Voyageur Plus

Cette qualification s'applique à un container cryobiologique pour le stockage ou le transport de matériaux biologiques nommé Voyageur Plus de marque Air Liquide (Figure 7).



Figure 7 : Dispositif cryobiologique de type « Voyageur Plus »

Rappelons quelques caractéristiques du Voyageur Plus selon les données du fournisseur (Air Liquide) :

- Dimensions extérieures : diamètre 356mm, hauteur 575mm
- Diamètre ouverture : 215mm
- Autonomie statique : 6 jours
- Capacité d'azote liquide absorbée : 7,2 litres

L'apport frigorifique placé dans ce container est de l'azote en phase sèche (azote absorbée), c'est le seul élément responsable du maintien en température au sein de la cuve inox.

Ce récipient est utilisé avec un rack pour fixer les ampoules ou cryotubes. Le rack est composé de deux boîtes comprenant chacune 49 emplacements et permettant aux ampoules de ne pas s'entrechoquer.

Les tests applicables pour la qualification d'installation sont :

- Relever les caractéristiques des composants installés.
- Vérifier la présence de la documentation technique, l'installation et le repérage des composants.
- Vérifier que la documentation est présente et qu'elle correspond au système installé.

- Vérifier que les services responsables de l'entretien, des contrôles périodiques et réglementaires ont pris en compte le système et que le cahier de route du système est en place.

Les tests applicables pour la qualification opérationnelle sont :

- Vérifier que les documents nécessaires à l'utilisation du système sont approuvés
- Vérifier que les chaînes de mesures critiques sont identifiées et étalonnées
- Vérifier la conformité du maintien en température au sein du Voyageur Plus lors des 3 tests indépendants, avec une inertie thermique minimale (cuve inox vide et exempt de liquide).

Au terme de ces tests, une analyse des résultats sera réalisée et sera reportés dans un rapport de QI/QO approuvé.

3.1.2. Exécution des essais de qualification de performance

Avant l'essai :

La première étape à réaliser en tant que chargé de qualification est de vérifier que les prérequis permettant de débiter l'exécution des tests de QP sont atteints. Voici quelques exemples d'éléments à vérifier lors des prérequis :

- Vérifier que les contrats qualité entre MLE et VDR/NVL sont à jour et applicable
- Vérifier les rapports de QI/QO
- Vérifier que la documentation d'exploitation nécessaire à la mise en œuvre du transport est applicable
- Vérifier que le responsable de la qualification est identifié et formé

Lorsque que cette fiche de prérequis est signée et vérifiée par une deuxième personne, l'essai peut débiter.

Il est très important d'organiser et planifier les essais. En effet ces transports mettent à contribution plusieurs acteurs, il est donc primordial de bien planifier en amont les tests. Pour cette QP les acteurs ont été : Souchothèque MLE – Service expédition MLE – UV pôle métier QT – Souchothèque VDR et NVL.

Lors de ces essais deux Voyageurs plus ont été utilisés. Pour pouvoir réaliser les tests il est important d'attester l'équivalence des deux contenants via une fiche d'équivalence présentée en Annexe 5.

Pendant l'essai :

Il faut vérifier que l'essai soit réalisé conformément aux conditions décrites dans le protocole, vérifier ou réaliser les contrôles définis dans le protocole, et garantir la traçabilité des essais en remplissant en temps réel les fiches de tests inclus dans le protocole.

La QP du transport des cellules en Voyageur Plus s'est déroulé sur plusieurs jours :

- Deux jours avant la date d'envoi, le Voyageur Plus subit un remplissage d'azote liquide jusqu'à mi-hauteur par les adjoints techniques de la Souchothèque, qualifiés et formés pour ce processus. Ce remplissage est renouvelé 2 fois à 30min d'intervalle. Ces remplissages permettent de refroidir le colis autonome jusqu'à $< -180^{\circ}\text{C}$, la date et les heures de remplissage sont notés en temps réel sur les fiches de tests.
- La veille de l'envoi, les adjoints techniques font un 4^{ème} remplissage du Voyageur Plus.
- Le jour de l'envoi, s'assurer de l'absence d'azote liquide au fond du récipient, ou vider l'excédent si nécessaire. La température est contrôlée grâce à une sonde qui est plongée dans la cuve du Voyageur Plus. Les sondes utilisées sont soumises à un suivi métrologique annuel, il n'est donc pas nécessaire de réaliser des tests de QI ou QO sur ces équipements. L'afficheur de température doit afficher une température inférieure à -180°C pour passer à l'étape suivante.

Les ampoules/cryotubes sont vérifiés en termes d'identification et d'intégrité avant d'être mis dans un rack en plastique, lui-même insérée dans un rack métallique qui sera dans le voyageur. Lorsque le couvercle est bien fermé, un plomb est apposé pour assurer l'inviolabilité du colis autonome jusqu'à réception et ouverture du colis sur les sites receveurs.

Le Voyageur Plus est ensuite emmené au service expédition en camion non régulée en température par le service Souchothèque. En attendant l'heure de départ du camion le Voyageur plus est mis en palette et stocké à $+20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Il est ensuite chargé dans un camion régulé en température à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ou $+20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ en direction de NVL ou VDR.

Lors de cette QP, les 3 transports suivants ont été réalisés :

MLE → NVL en camion régulée à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

MLE → VDR en camion régulée à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

MLE → VDR en camion régulée à $+20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

Les contrôles à réception suivants sont réalisés aux Souchothèques de NVL et VDR :

- Vérification de l'état physique du colis autonome Voyageur Plus (intégrité)
- Vérification du contenant primaire (intégrité)
- Vérification des plombs présents sur le colis autonome (inviolabilité)
- Contrôles des informations produits (quantité, n° lot, documentation...)
- Respect de la température de transport

Des écarts, des anomalies par rapport aux critères d'acceptabilité définis peuvent intervenir pendant l'essai (par exemple un écart de température, perte d'intégrité des ampoules, etc.). En premier lieu il faut prévenir le responsable de la qualification le plus rapidement possible pour démarrer l'investigation et attendre ses consignes, prévenir le responsable de production si les tests sont réalisés sur les lots commercialisables et déclarer l'anomalie le jour du constat ou jour ouvré suivant.

3.1.3. Rédaction du rapport de QP et constitution du dossier de données brutes

Lorsque les essais ont été terminés, comment l'étape d'écriture du rapport de QP. Ce dernier reprend des éléments du protocole de QP tel que le contexte de la qualification, les conditions opératoires, les critères de validité.

Il faut ensuite renseigner :

- Planning des essais avec les différentes dates d'exécution.
- Déroulement détaillé du processus de transport de QP en reprenant les données des fiches de tests (voir en Annexe 6 : un exemple de fiche de test de QP)

- Suivi de version du protocole et des différents documents cités : ce suivi est réalisé depuis la date d'approbation des prérequis jusqu'à l'approbation du rapport de QP et permet de voir si ces montées de versions ont un impact sur l'exercice de qualification.
- Analyse des résultats pour les 3 transports consécutifs et indépendants.

En parallèle de la rédaction du rapport, il faut constituer le dossier de données qui réunit l'ensemble des données supportives de l'exercice de Q&V. Les données attendues sont listées dans le formulaire de constitution du dossier de données (Annexe 7) qui permet de faire un résumé des données présentes dans le dossier.

Les données brutes récoltées lors d'une qualification de transport peuvent être par exemple des courbes de température, des copies de cahier de route des équipements, des copies des demandes d'expédition, fiches de contrôles à réception, etc.

Toutes copies d'un document original doivent être tamponné « Copie conforme à l'original », daté, et paraphé. Lorsque le dossier est complet, les feuilles sont paginées c'est-à-dire qu'il faut noter sur chaque page le nombre de page/nombre de page total pour s'assurer qu'il n'en manque aucune. La dernière étape est d'archiver le dossier grâce à un numéro d'archive, qui sera conservé pour une période de 30 ans aux archives de MLE.

3.1.4. Axes d'amélioration

Tous les résultats des tests réalisés, sur les 3 processus de transport, indépendants et consécutifs en condition de routine ont été conformes aux critères d'acceptabilité définis dans le protocole. Concernant l'avancée de ce sujet, le rapport de QP a bien été approuvé dans le délai imparti, aucune anomalie ou écart n'a été déclaré lors de ces essais ce qui prouve une bonne préparation et une bonne connaissance du protocole et donc nous permet d'atteindre notre objectif de BPC (Bon du Premier Coup).

Bien que le rapport ait été approuvé à temps, il existe des axes à améliorer :

Table 11 : Difficulté rencontrée et axes d'amélioration

Contexte	Difficulté rencontrée	Causes	Axes d'amélioration
Lors de l'envoi du Voyageur Plus de MLE à VDR/NVL un formulaire papier est envoyé pour attester la conformité lors des contrôles à réception. Ce formulaire revient ensuite à MLE pour signer la conformité du transport.	La récupération du formulaire papier, envoyé par voie postale de VDR	Problème dans le service courrier de VDR ou MLE Peu de traçabilité sur les courriers en interne ou externe Confusion entre l'adresse de destination et l'adresse d'expédition	1) Faire le retour du formulaire en même temps que l'équipement de transfert qui est renvoyé à vide quelques jours après réception 2) Passer le formulaire en version électronique

Cet incident, qui paraît mineur, retarde pourtant la constitution du dossier de données brutes, et donc la finalité du projet.

3.2. Cas n°2 - Transport des vrac APA/FPA en poches de 10L

La fabrication des principes actifs assurant la protection contre la coqueluche dans les combinaisons vaccinales, l'Anatoxine Pertussis purifiée Adsorbée (APA) et la Filamentous Hemmaglutunin Purifiée Adsorbée (FPA), est réalisée sur le site de MLE. Ces vrac APA et FPA sont répartis en flacons Schott de 10L (flacons en verre) de manière stérile puis stockées en chambre froide $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ pour être ensuite formulés.

Dans le cadre de l'amélioration continue, ces flacons Schott en verre vont être remplacés par des poches à usage unique de 10L afin de fiabiliser l'intégrité des contenants finaux.

La qualification de transport intervient dans ce projet car elle doit démontrer que la qualité du produit transporté dans ce nouveau contenant n'est pas impactée. Le processus de transport sera donc qualifié grâce à une QP en conditions de routine lors des 3 premiers transports indépendants et consécutifs. De plus une QP complémentaire sera réalisé dans le cadre de l'étude de stabilité du produit, pour vérifier l'absence d'impact du transport de poches, stockées

jusqu'à 48 mois avec un suivi de 4 pas de temps (12, 24, 36, 48 mois), sur l'intégrité du produit transporté.

3.2.1. Exécution des essais de qualification de performance complémentaire

Afin de sécuriser l'approvisionnement des poches à usage unique, un double sourcing est réalisé. Les deux poches des deux fournisseurs sont de configuration similaire, elles ont un volume de remplissage identique de 10L et présentent la même forme dimensionnelle avec une configuration dite « End Port » où toutes les tubulures se situent à une extrémité de la poche. Ces dernières sont ensuite conditionnées dans un contenant secondaire thermoformés en PS/PE (polystyrène/polyéthylène) adapté au design des poches comme présenté dans la Figure 8.



Figure 8 : Positionnement de la poche à usage unique dans le contenant secondaire

Les poches sont remplies par deux solutions différentes pour évaluer des critères différents. La première moitié des poches sont remplies avec un milieu TCS, un milieu de culture, qui permet de faire les analyses de fertilité et de limpidité. La deuxième moitié des poches sont remplies d'une solution de bleu de méthylène qui permettra de vérifier l'intégrité des poches.

Les différentes poches prévues pour la réalisation des essais de qualification de performance ont été remplies et mis en stockage en mars 2021. C'est à partir de cette date de stockage que les différents essais sont réalisés : en mars 2022 l'essai au pas de temps de 12 mois a été réalisé et a été conforme aux critères d'acceptabilité.

Nous allons ici voir les étapes réalisées lors de la QP complémentaire au pas de temps de 24 mois avec 2 poches de TCS et 2 poches de bleu de méthylène qui ont été transportés en même temps sur une palette comme présenté dans la Figure 9.

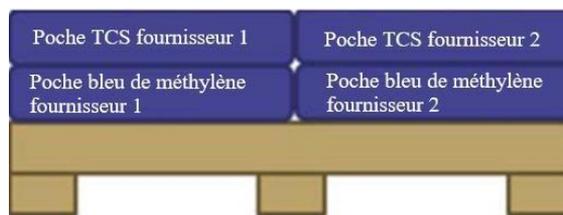


Figure 9 : Chargement de la palette pour le transport des poches

Plusieurs étapes sont à planifier et à organiser entre différents bâtiments et différents acteurs :

- Sortir les poches de la chambre froide $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$
- Prévoir un transport intrasite à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ sous la responsabilité du service logistique jusqu'au bâtiment Manufacturing Technology. C'est ici que les contrôles sont réalisés avant envoi : intégrité et présence des plombs sur les contenants secondaires
- Les poches sont ensuite transférées au bâtiment expédition. Après palettisation et filmage de la palette, un enregistreur de température est posé sur la palette pour enregistrer la température tout au long du transport.
- La palette fait un aller-retour à Val de Reuil pour couvrir le flux de routine prévu.

C'est au retour que les contrôles sont effectués, qui permettront de conclure sur la conformité de la QP.

Table 12 : Critères d'acceptabilité de la QP

Intégrité	Vérification visuelle de l'absence de dégradation des poches (pas de fuites, pas de fissures), et on vérifie l'absence de tâches bleues pour les poches remplies de Bleu de méthylène.
Limpidité	Test de limpidité conforme après incubation : absence de trouble microbiologique observable à la lecture
Fertilité	Test de fertilité conforme
Température	S'assurer que la température est bien conforme grâce à la courbe de température extraite de la sonde : $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

3.2.2. Rédaction du rapport de QP et du rapport final de qualification

Lorsque l'exécution de l'essai est terminée, le rapport de QP et le dossier de données peuvent être réalisés et approuvés comme expliqué dans le paragraphe 3.1.3 .

Pour ce sujet, un rapport final de qualification (RQUAL) a été rédigé. L'objectif de ce document est de vérifier la réalisation et le respect de toutes les actions de qualification de transports qui ont été décrites dans le plan de qualification.

La rédaction de ce rapport reprend toutes les actions de qualification réalisées et sera complété au fur et à mesure :

- Qualification opérationnelle d'intégrité et aseptie : cette QO a pour objectif de démontrer de manière reproductible et maîtrisée l'absence d'impact du processus de transport routier sur l'intégrité du contenant primaire et l'asepsie des produits APA et FPA transportés. Les simulations de transport lors de la QO sont réalisées au LNE.

Les conditions worst-case pour ce transport étaient :

- Charge maxi : 8 poches (4 poches fournisseur n°1 + 4 poches fournisseur n°2)
- Charge mini : 1 poche

Après simulation de transports, plusieurs critères sont vérifiés pour permettre de déclarer conforme le contenant primaire. Au retour à MLE après simulation de transports au LNE l'intégrité est vérifiée en regardant l'absence de modification de contention (film non endommagé, contenants bien empilés les uns sur les autres...), absences de fissures sur le contenant secondaire, absence de déclipsage du couvercle, présence des plombs, puis vérification des poches avec absence de modification des tubulures, absence de liquide. L'asepsie est vérifiée après incubation avec des tests de limpidité et de fertilité.

- Qualification opérationnelle qualité produit : cette QO a pour objectif de démontrer de manière reproductible et maîtrisée l'absence d'impact du processus de transport routier sur la qualité des produits transportés.

Les conditions worst-case pour ce transport étaient :

- Une palette avec 1 poche (fournisseur n°1 puis n°2) de APA
- Une palette avec 1 poche (fournisseur n°1 puis n°2) de FPA
- Poches témoins n'ayant pas subi de simulations de transport : APA et FPA
- Remplissage de 7L

Au total, 6 poches sont utilisées et sont remplies avec 7L de produit ce qui est inférieur au remplissage qui sera réalisé en routine (8L) pour engendrer un maximum de déplacements du

liquide et d'échanges air/liquide au sein du contenant primaire et ainsi couvrir le volume de remplissage minimum en production. Des tests ont été développés et qualifiés pour permettre de mettre en évidence une potentielle dégradation du produit.

Les résultats de ces tests ont permis de déclarer conforme le contenant primaire pour le maintien de la qualité produits APA et FPA après simulation de transport routier en conditions « worst-case ».

Toutes ces étapes de qualification permettent donc de s'assurer que le processus de transport est efficace et reproductible dans le temps.

Conclusion

La gestion de la chaîne du froid demeure un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique, en raison de l'évolution technologique et l'avancée de la médecine qui ont entraîné une multiplication des médicaments nécessitant un transport et une conservation à température contrôlée. Les entreprises distribuant des produits thermosensibles tels que les vaccins sont fortement concernées par cette problématique et confrontés à des exigences élevées.

En effet, le transport des produits thermosensibles présente de nombreux défis pour l'industrie pharmaceutique. Le défi de la continuité et de l'ubiquité correspond à la capacité de délivrer en tous lieux, en tout temps et dans les délais impartis les vaccins nécessaires aux campagnes de vaccination. Ensuite, le défi de fiabilité et de compétence implique de garantir que tous les intervenants, des transporteurs aux récepteurs finaux, possèdent l'expertise nécessaire pour gérer ces produits sensibles sans erreur. Sur le plan environnemental, les solutions de transport doivent être conçues pour minimiser leur impact écologique, une exigence croissante dans un contexte de lutte contre le changement climatique. Enfin, le défi budgétaire se manifeste par la nécessité de concilier ces exigences strictes avec des coûts maîtrisés, afin de maintenir la viabilité économique des chaînes logistiques tout en assurant la sécurité et l'efficacité des produits transportés.

Cette chaîne de transport fait intervenir de nombreux acteurs aux rôles interdépendants, rendant la coopération essentielle pour maintenir cette chaîne de froid. La qualification de transport est un procédé complexe, nécessitant une collaboration étroite entre tous les intervenants. Il est important ici que chaque acteur soit présent et impliqué dans le processus.

La gestion du transport, autrefois considérée comme une simple étape logistique, est désormais au centre des préoccupations des inspections des Autorités de Santé. Chaque entreprise pharmaceutique s'efforce de maîtriser ce défi en développant son propre système de qualification. Il est ici important de réduire l'écart entre la rigueur des phases de fabrication et celle du transport. Selon les besoins spécifiques, les laboratoires peuvent adopter une stratégie flexible et adaptée, évitant ainsi des surcoûts inutiles.

Toutefois, malgré les efforts déployés pour améliorer la qualification des transports, des limites persistent, notamment lors des expéditions internationales, particulièrement vers des pays émergents où les ruptures de la chaîne du froid sont difficiles à éviter.

L'harmonisation mondiale des pratiques, indispensable pour une chaîne du froid sans faille, prendra-t-elle de nombreuses années ?

Par ailleurs, la crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 a mis en lumière de nouveaux enjeux. La rapidité avec laquelle il a fallu développer, produire et distribuer des vaccins à grande échelle a intensifié les défis liés à la chaîne du froid devant s'adapter à des produits issus de nouveaux procédés biotechnologiques. Les exigences en matière de tests et de qualification ont dû être accélérées, posant des questions sur la capacité de l'industrie à répondre à des urgences de cette ampleur tout en maintenant des normes de qualité rigoureuses. Cette situation exceptionnelle souligne la nécessité de développer des stratégies innovantes et adaptatives pour faire face à de futures crises sanitaires, mais aussi pour renforcer les capacités d'approvisionnement en vaccins à l'échelle mondiale, afin d'éviter les pénuries et garantir un accès équitable aux traitements pour tous.

Bibliographie

1. Briasmitatms. Food and Drug Administration CFR Titre 21 Partie 11 - Microsoft Compliance. 2024.
Disponible sur: <https://learn.microsoft.com/fr-fr/compliance/regulatory/offering-fda-cfr-title-21-part-11>
2. PDA Technical Report No. 39 Revised 2021 (TR 39) Guidance for Temperature-Controlled Medicinal Products - Maintaining the Quality of Temperature-Sensitive Medicinal Products through the Transportation Environment (single user digital version).
Disponible sur: <https://www.pda.org/bookstore/product-detail/6280-tr-39-revised-2021>
3. WHO Technical Report Series | WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control).
Disponible sur: <https://extranet.who.int/prequal/medicines/who-technical-report-series>
4. ANSM. Bonnes pratiques de distribution en gros.
Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>
5. Article R5124-48 - Code de la santé publique - Légifrance.
Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915145
6. Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. 2006;
Disponible sur: <https://www.ich.org/>
7. Canada S. International Council for Harmonisation (ICH) - Lignes directrices.
Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-council-harmonisation/lignes-directrices.html>
8. CNOP. Recommandations de gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2°C et +8°C à l'officine.
Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/recommandations-de-gestion-des-produits-de-sante-soumis-a-la-chaine-du-froid-entre-2-c-et-8-c-a-l-officine>

9. CNOP. Recommandations relatives au transport des produits de santé sous température dirigée (5°C +/- 3°C).
Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/recommandations-relatives-au-transport-des-produits-de-sante-sous-temperature-dirigee-5-c-3-c>
10. Grusenmeyer C. Les accidents du travail liés à la maintenance de groupes frigorifiques embarqués sur véhicules. Importance relative et caractérisation. Les notes scientifiques et techniques de l'INRS, 2004, NS245, 125 p
11. Décret n° 2017-1 du 3 janvier 2017 portant publication du protocole additionnel à la convention relative au contrat de transport international de marchandises par route (CMR) concernant la lettre de voiture électronique, signé à Genève le 20 février 2008 (1) - Légifrance.
Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033787034>
12. Synthèse de la Directive 2008/68/CE relative au transport intérieur des marchandises dangereuses.
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/inland-transport-of-dangerous-goods.html>
13. Comment les vaccins sont-ils développés ?
Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
14. Composants des vaccins - Immunologie de la vaccination - Professionnels de la santé - MSSS
Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/composants-des-vaccins/>
15. Ascarateil S, Dupuis L. Surfactants in vaccine adjuvants: description and perspectives. Vaccine. 2006; 24:S83-5.
16. WHO guidance note: Vaccine diluents, revision 2015
Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-15.08>

17. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*. 2018;50(2):110-20.
18. Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actualites Pharmaceutiques*. 2021;60 (606):45-48.
19. Sensibilité des vaccins à la température
Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/temperature-sensitivity-of-vaccines>
20. Sokhey J, Gupta CK, Sharma B, Singh H. Stability of oral polio vaccine at different temperatures. *Vaccine*. 1988;6 (1):12-3.
21. Li K, Dong F, Gao F, Bian L, Sun S, Du R, et al. Effect of freezing on recombinant hepatitis E vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16 (7):1545-53
22. Vaccins Sanofi.
Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/votre-sante/vaccins>
23. ICH guideline Q9 on Quality Risk Management.
Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
24. Simulation de transport | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais.
Disponible sur: <https://www.lne.fr/fr/service/essais/simulation-transport>

Annexes

Annexe 1 : Equipements de transfert

Equipements de transferts actifs

Camion réfrigérée



Chambres froides



Equipements de transferts passifs

Plaques eutectiques



Mousse oasis remplie d'eau



Dispositifs cryogéniques

Cryopack



Annexe 2 : Excursions de température de produits de santé thermosensibles

<https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/produits-de-sante-thermosensibles/produits-de-sante-thermosensibles.3718.4579.html>

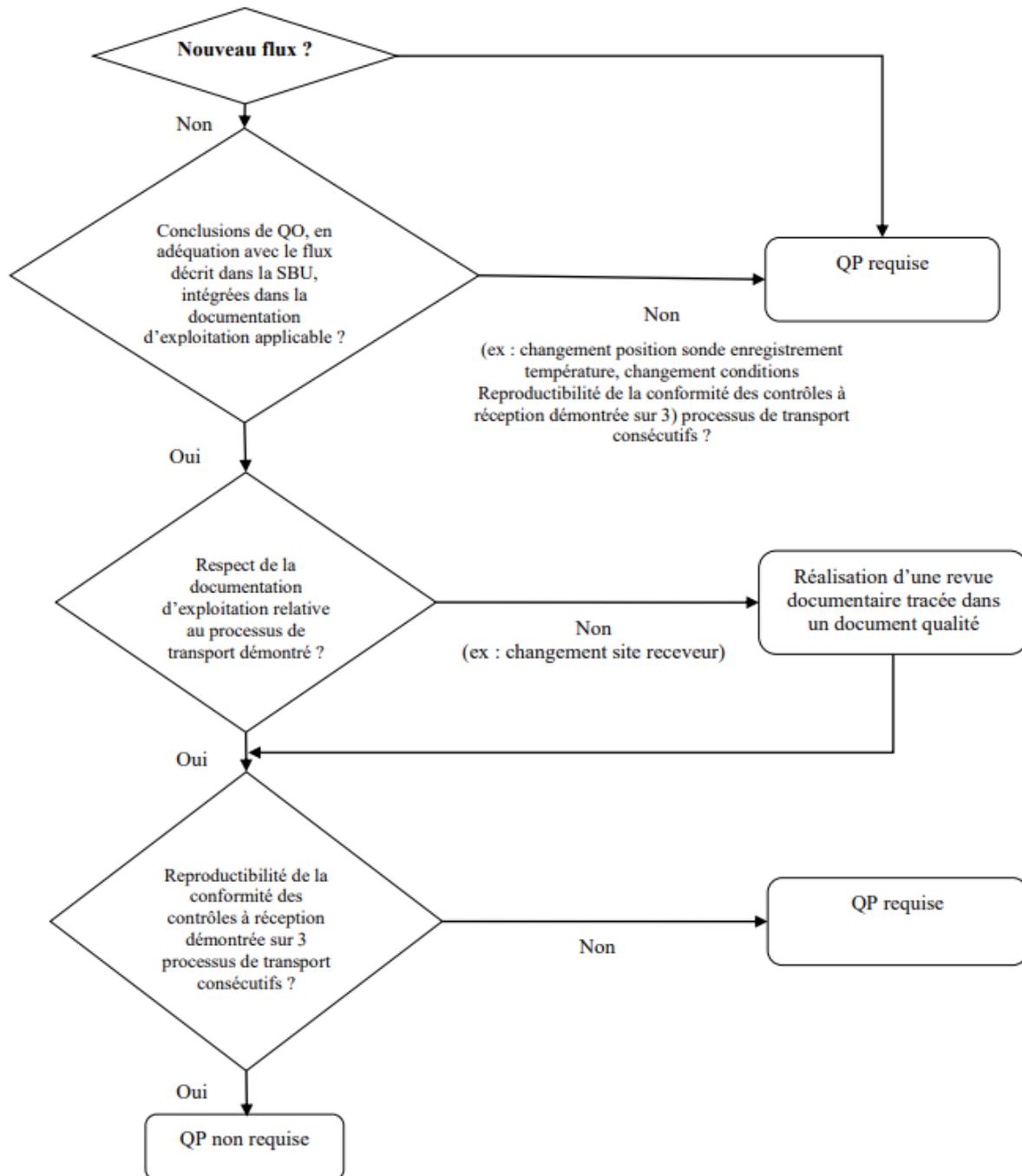
DCI	Princeps	> 8°C	< 2°C	Classe ATC	Laboratoire et date réponse	Réponse laboratoire résumée
Vaccin de l'encéphalite japonaise	IXIARO	> 48 h	❄	Vaccins viraux	VALNEVA 07/2024	Stable jusqu'à 72h cumulées à < 25°C et jusqu'à 72h cumulées entre 0°C et 2°C. (les excursions doivent en compte en compte les excursions chez le fabricant/transporteur), En cas d'excursion, contacter le laboratoire.
Vaccin diphtérique, coquelucheux, tétanique, hépatite b, poliomyélitique et haemophilus influenzae b	HEXYON	> 48 h		Vaccins bactériens	SANOFI 11/2023	Stable à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique	REPEVAX	> 48 h		Vaccins bactériens	SANOFI 11/2023	Stable à une température allant jusqu'à 25°C pendant une durée de 72 heures
Vaccin grippal	INFLUVAC TETRA	24 h		Vaccins viraux	VIATRIS 01/2019	Stable jusqu'à 24 h à < 25°C. A remettre au réfrigérateur sans changer la DLU.
Vaccin hépatite b	ENGERIX B	> 48 h		Vaccins viraux	GSK 07/2023	Stable jusqu'à 7 jours à < 25°C ou jusqu'à 3 jours à 25-37°C.

Vaccin hépatite b	HBVAXPRO	> 48 h		Vaccins viraux	MERCK 06/2024	Stable jusqu'à 72 h cumulées à < 32°C ou jusqu'à 72 h cumulées à >0°C. A remettre au réfrigérateur sans changer la DLU.
Vaccin hexavalent	INFANRIX HEXA	> 48 h		Vaccins bactériens et viraux associés	GSK 06/2024	Stable jusqu'à 72 h à < 25°C. Changer la DLU.
Vaccin hexavalent	VAXELIS	> 48 h		Vaccins bactériens et viraux associés	MCM VACCINE BV 06/2024	Stable jusqu'à 228 h à < 25°C. Changer la DLU.
Vaccin HPV	GARDASIL	> 48 h	> 48 h	Vaccins viraux	MSD 01/2021	Stable jusqu'à 96 h à une température comprise entre 8°C et 40°C ou jusqu'à 72 h à 0-2°C. Ne pas remettre au réfrigérateur et changer la DLU.
Vaccin pneumococcique conjugué	PREVENAR 20	> 48 h	> 48h	Vaccins bactériens	PFIZER 07/2024	Stable jusqu'à 4 jours à < 25°C ou pendant 72 h entre 0°C et 2°C (excursion de température temporaire uniquement)

Annexe 3 : Exemple de formulaire de renseignement des données nécessaires à la Spécification des besoins utilisateurs

CARACTERISTIQUES DE L'ELEMENT TRANSPORTE	
Type de produit (produit, milieu, solution ou échantillon)	
Stade de fabrication (lot de semence de travail, produit vrac, produit final)	
Etat (solide, congelé, lyophilisé)	
Identification	
Provenance	Bâtiment de fabrication
	Local de stockage
Durée de péremption	
Contenant primaire / Colisage	Type de contenant primaire (flacons, seringue...)
	Matériaux, géométrie, montage
	Compatibilité chimique
PROFIL AVANT EXPEDITION VERS LE SITE RECEVEUR	
Contenants secondaire et tertiaires / Montage / Collisage/ Emballage	
Contrôle des éléments de sécurisation	
Apport frigorifique	
Liste exhaustive des activités réalisées lors de la préparation avant transfert	
CONTROLES DE L'ELEMENT TRANSPORTE A RECEPTION SUR LE SITE RECEVEUR	
Vérification de l'intégrité visuelle	
Vérification de la température de transfert et conformité de la durée de transfert	
Vérification de la présence du témoin d'inviolabilité	
Vérification de la quantité de produit	

Annexe 4 : Analyse de risque – Evaluation du besoin de qualification de performance



Annexe 6 : Fiches de tests de QP

FQP	FICHE DE QUALIFICATION DE PERFORMANCE	EXECUTION N°..... → VDR → NVL		
2	<p>La veille avant départ : Effectuer un nouvel appoint jusqu'à mi-hauteur du récipient</p> <p>Date et heure de remplissage jusqu'à mi-hauteur n°4 : / / -h min</p> <p>Documenter le registre de suivi du récipient Formulaire xxxxxx</p> <p><i>Joindre une copie du formulaire au DD</i></p>	<p>Le récipient a subi 1 remplissage d'azote à mi-hauteur la veille avant le départ. Registre du récipient complété.</p>		
3	<p>Le jour du départ : Vérifier l'absence d'azote liquide au fond du récipient. Vider l'excédent nécessaire</p>	<p>Absence d'azote liquide au fond du récipient. Excédent vidé</p>		
4	<p>Vérification de la température affichée sur l'afficheur de la sonde Thermotracker de température associée au Voyageur Plus Référence sonde:..... Température :</p>	<p>La température affichée $\leq -180^{\circ}\text{C}$.</p>		
4	<p>Au lieu de stockage des cellules : vérification du contenant primaire avant le chargement dans le Voyageur Plus et Compléter la fiche suiveuse Bâtiment de stockage :..... Compléter la fiche suiveuse</p> <p><i>Joindre la copie de la fiche suiveuse au DD</i></p>	<p>Les ampoules ou cryotubes sont intègres fermées et congelées. Absence d'anomalie relative au stockage des ampoules La fiche suiveuse est complétée</p>		

FQP		FICHE DE QUALIFICATION DE PERFORMANCE		EXECUTION N°.....	
				→ VDR	
				→ NVL	
5	Chargement des ampoules / cryotubes dans les boîtes puis dans le rack et dans le Voyageur Plus Nbre ampoules / cryotubes chargées : Nbre boîtes chargées: Numéro de lot des cellules :	Les ampoules / cryotubes sont chargés dans les boîtes Celles-ci sont chargées dans le Voyageur Plus			
6	Fermeture du couvercle. Noter la date et l'heure: / / -h min Mise en place d'un plomb selon l'instruction xxxxxx Plomb n°:	Le colis est fermé et plombé et le n° de plomb reporté dans la fiche suiveuse selon l'instruction xxxxxx			
7	Chargement du Voyageur Plus dans le véhicule de transport à température non régulée et transit vers le bâtiment X selon l'instruction xxxxxx et xxxxxx. Documentation de la fiche suiveuse	Le colis est transporté selon l'instruction xxxxxx et xxxxxx.			

Annexe 7 : Formulaire de constitution du Dossier de Données

N° de rapport :		MLE-RT-..... version			N° d'unité d'archives/article :								
1 – Identification des données			2 – Collecte des données						3 – Report des données dans le rapport				Pagination
			Collecteur (1 ^{ère} vérification de la collecte de données intègres)			Vérificateur (2 ^{ème} vérification de la collecte de données intègres)			Rédacteur du rapport (1 ^{ère} vérification du bon report)		Vérificateur (2 ^{ème} vérification du bon report)		
Nature de la donnée	Source/support	Archivage	Présence (nombre de feuilles)	Respect processus d'appro/vérification (C/NC)	Date / Paraphe	Présence (nombre de feuilles)	Respect processus d'appro/vérification (C/NC)	Date / Paraphe	Report (C/NC)	Date / Paraphe	Report (C/NC)	Date / Paraphe	Feuilles à
Formulaire de Constitution du DD	Annexe 7 MLE-PT-xxxxxx / papier	DD											
Fiche d'enregistrement des acteurs	Annexe 2 MLE-PT-xxxxxx / papier	DD											
Certificat d'étalonnage sonde thermotracker	Impression PDF / Papier	DD											
Fiche de prérequis à l'exécution des tests QP	Annexe 5 MLE-PTxxxxxx / papier	DD											

How to control the cold chain to ensure the quality of medicines?

Implementation of transport qualification in the pharmaceutical industry –

Example of vaccines.

The transport of medications is an essential part of the pharmaceutical supply chain. The transportation of temperature-sensitive medicines, such as vaccines, from the manufacturing stage to patients requires special attention. Indeed, exposure to unsuitable temperature conditions can compromise their effectiveness and the safety of patients. In this context, international and national standards impose obligations on all stakeholders involved in this cold chain. To ensure a reliable and consistent transport process over time, there is a crucial step known as transport qualification. This thesis will analyze how rigorous management of the cold chain and transport qualification in accordance with standards can ensure the safety and effectiveness of medications in the face of increasing logistical challenges.

AUTEUR : THEVAPALAN Abirah

TITRE : Comment maîtriser la chaîne du froid pour garantir la qualité des médicaments ?
Mise en place de la qualification de transport en industrie pharmaceutique – Exemple des vaccins

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Salle du conseil, Faculté des Sciences
Pharmaceutiques de Toulouse, le 11 Octobre 2024

RESUME en français

Le transport des médicaments est une partie essentielle de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique. Le transport des médicaments thermosensibles, comme les vaccins, de l'étape de fabrication jusqu'aux patients, nécessite une attention particulière. En effet, une exposition à des conditions de températures inadaptées peut altérer leur efficacité et compromettre la sécurité des patients. C'est dans ce contexte que des normes internationales et nationales imposent des obligations pour tous les acteurs qui interviennent dans cette chaîne du froid. Pour permettre un processus de transport fiable et répétable dans le temps, il existe une étape qu'on appelle la qualification de transport. Cette thèse analysera comment une gestion rigoureuse de la chaîne du froid et une qualification de transport conforme aux normes peuvent assurer la sécurité et l'efficacité des médicaments face à des défis logistiques croissants.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES :

Qualification transports – Vaccins – Médicaments thermosensibles – Industrie pharmaceutique

DIRECTEUR DE THESE : Mme ARELLANO Cécile

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraichers
31 062 Toulouse