



HAL
open science

Transfert d'activités d'un laboratoire de contrôle qualité de médicaments : méthodologie et outils d'accompagnement

Alexandre Gironde

► To cite this version:

Alexandre Gironde. Transfert d'activités d'un laboratoire de contrôle qualité de médicaments : méthodologie et outils d'accompagnement. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03958300

HAL Id: dumas-03958300

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03958300v1>

Submitted on 26 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Université Clermont Auvergne
UFR de Pharmacie**

Année : 2022

N°

**THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 1^{er} juillet 2022

Par Alexandre GIRONDE

**Transfert d'activités d'un laboratoire de contrôle
qualité de médicaments : méthodologie et outils
d'accompagnement**

Directeur de thèse : M. Romain ROTIVAL

Jury :

Président : M. Éric BEYSSAC Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

M. Romain ROTIVAL Docteur en Pharmacie, Docteur en chimie analytique
ANSM, Saint-Denis

M. Jérôme LAPORTE Docteur en Pharmacie, Docteur en Microbiologie
Moderna, Basel, Suisse

Université Clermont Auvergne
UFR de Pharmacie

Année : 2022

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 1^{er} juillet 2022

Par Alexandre GIRONDE

**Transfert d'activités d'un laboratoire de contrôle
qualité de médicaments : méthodologie et outils
d'accompagnement**

Directeur de thèse : M. Romain ROTIVAL

Jury :

Président : M. Éric BEYSSAC Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

M. Romain ROTIVAL Docteur en Pharmacie, Docteur en chimie analytique
ANSM, Saint-Denis

M. Jérôme LAPORTE Docteur en Pharmacie, Docteur en microbiologie
Moderna, Basel, Suisse

Remerciements

J'adresse ces remerciements à tous ceux qui m'ont soutenu pendant la durée de mes études et qui ont contribué de près ou de loin à la rédaction de cette thèse d'exercice.

Mes premiers remerciements vont aux membres du jury de cette thèse d'exercice. Je remercie le **Professeur Éric Beyssac** d'avoir présidé ce jury, d'avoir été à mon écoute lorsque j'ai eu des doutes dans mon parcours universitaire et de m'avoir guidé dans mes choix professionnels. Je remercie **M. Jérôme Laporte** pour son soutien lors de mon premier stage à l'ANSM et pour ses conseils professionnels.

Enfin, je remercie **M. Romain Rotival** de m'avoir dirigé pour cette thèse, de m'avoir grandement soutenu dans la rédaction de celle-ci et pour sa confiance et sa bienveillance à chaque instant.

Je remercie ensuite ma famille qui m'a toujours soutenu tout au long de mon parcours universitaire. Ma mère, **Véronique**, et mon père, **Thierry**, qui, par leur amour, m'ont aidé à passer les différentes épreuves universitaires. Mes frères, **Aymeric** et **Aylian**, avec qui on rigole souvent de tout et de rien. Ma grand-mère maternelle, **Odette**, qui m'a supporté lors des révisions du concours de la PACES et qui m'a souvent réconforté avec ses petits plats gourmands. Merci également à ma tante **Cécile**, ma tante **Valérie** et mes oncles **Michel** et **Bruno**. Merci aussi à mes cousins et cousines, **Yoan**, **Angéline**, **Lucas**, **Emmy** et **Andréas**. Enfin, une pensée pour ma grand-mère paternelle, **Eliane**, qui n'est plus avec nous mais qui, de là-haut, m'a porté dans toutes les épreuves que j'ai franchies. Je les aime toutes et tous très fort.

Merci à mes amis d'enfance, **Jérémy**, **Antonin**, **Camille**, **Ophélie**, **Quentin**, **Gaëtan G** et **Gaëtan G** pour leur amitié sincère et tous les bons moments partagés ensemble. Merci aussi à mes amis de la fac, **Estelle**, **Laura**, **Etienne**, **Anne-Claire**, **Valentin**, **Mathilde C**, **Mathilde I**, **Maxime**, **Malorie** et tous les autres que je ne peux pas citer, pour ces 6 ans de rire et de bons moments passés ensemble. Merci à mes compères « réticents » du master 2, **Vincent**, **Marine** et **Ludivine**, sans qui ce master aurait été

terriblement long et terne. Merci à mes partenaires de scène du théâtre, **Amandine, Jennifer, Ludivine, Valentin, Claudine, Christelle et Marie-France**, pour les rires partagés sur et hors scène. Et Merci enfin aux bénévoles de l'association que j'ai l'honneur de présider, **Thierry, Marie-Christine, Denis, Régine, Alain, Martine, George, Marielle, Patrice, Jannick, Antonio, Isabelle** et **Michelle** pour leur soutien et leur compréhension quand je n'étais pas souvent présent.

Je remercie également tous mes collègues de l'ANSM de Vendargues et de Saint-Denis. Merci à **Michèle, Jérôme, Sandrine, Yann, Cathy, Céline, Brigitte et Virginie** pour leur accueil lors de mes stages dans leur équipe à Vendargues, pour les fous rires et les conseils qu'ils m'ont prodigués. Je remercie particulièrement **M. Didier Sauvaire** qui m'a permis de réaliser deux stages au sein de son équipe. Merci à **Ghislaine, Béatrice, Nelly, Ahlem, Abdel, Chamsan, Félix, Joséphine, Cindy, Jérémy, Yoann, Thierry, Nicolas, Fanny et Sylvie** pour leur accueil à l'ANSM de Saint-Denis et leur soutien pendant la rédaction de cette thèse. Je remercie également **Mme Françoise Duperray**, directrice de la CTROL, pour son accueil à la CTROL et pour m'avoir donné l'opportunité d'exercer ma première expérience professionnelle à l'ANSM.

Enfin, je remercie également toute l'équipe d'enseignement et le corps administratif de la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand. Je remercie particulièrement le **Professeur Brigitte Vennat**, ancienne doyen de la faculté, et le **Professeur Christiane Forestier**, actuel doyen de la faculté, pour leur écoute bienveillante, leur soutien et leurs conseils.

Table des matières

Liste des figures	8
Liste des tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
1. Première partie : Contexte et objectifs du travail	13
1.1. Présentation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.....	13
1.2. La direction des contrôles	14
1.2.1. Les pôles logistiques, scientifiques et administratifs.....	15
1.2.2. Les pôles thématiques.....	15
1.2.3. Les pôles techniques.....	16
1.2.4. La politique qualité.....	17
1.3. Le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments	19
1.4. Le projet de transfert des laboratoires de l'ANSM.....	20
1.5. Objectifs du travail.....	21
1.6. Méthodologie générale.....	22
2. Deuxième partie : Etapes préliminaires du transfert	24
2.1. Méthodologie.....	24
2.2. Définition de la criticité des procédés	25
2.3. Revue des normes et des référentiels	28
2.3.1. Système de management de la qualité (NF EN ISO 9001).....	28
2.3.2. Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais (NF EN ISO/IEC 17025).....	30
2.3.2. Système de management des connaissances (NF ISO 30401)	31
2.3.4. Guide de l'OMS sur le transfert de technologies dans l'industrie pharmaceutique (Annexe 7 du guide n°961).....	33
2.3.5. Rapport de l'EMA sur la validation et le transfert de méthode (rapport technique n°57)	34
2.3.6. Pharmacopée étasunienne.....	34
2.4. Définition d'un protocole général de transfert	35
2.4.1. Objectif opérationnel et indicateurs de réussite du transfert	36
2.4.2. Champ d'action et responsabilités de chaque site	36
2.4.3. Gestion des équipements, réactifs, consommables, échantillons.....	37
2.4.4. Méthodes et système de management de la qualité.....	38
2.4.5. Ressources humaines	39
2.5. Design expérimental et critères de validation du transfert.....	39
2.5.1. Stratégie pour un nouvel équipement.....	40
2.5.2. Stratégie pour un équipement transféré du site émetteur au site receveur	41

2.5.3.	Les tests statistiques et critères de validation	42
2.5.4.	Les points critiques et les facteurs influençant	42
2.5.5.	Les documents qualité	43
2.5.6.	Le rapport de validation du transfert	43
3.	Troisième partie : Etapes opérationnelles du transfert	44
3.1.	Méthodologie	44
3.2.	Application au procédé de détermination de la taille moléculaire d'une substance active d'un vaccin	45
3.2.1.	Revue du procédé	45
3.2.2.	Faisabilité technique	48
3.2.3.	Transmission des compétences	48
3.3.	Application au procédé de détermination de la taille moléculaire des albumines	49
3.3.1.	Revue du procédé	49
3.3.2.	Faisabilité technique	51
3.3.3.	Transmission des compétences	52
3.4.	Application au procédé de la recherche et l'identification du virus de l'hépatite C dans les pools de plasma	53
3.4.1.	Revue du procédé	53
3.4.2.	Faisabilité technique	55
3.4.3.	Transmission des compétences	56
	Conclusion	57
	Références bibliographiques	59

Liste des figures

Figure 1 : Schéma global des deux phases du transfert.....	21
Figure 2 : Schéma de la méthodologie générale mise en place pour le transfert	23
Figure 3 : Répartition des procédés selon leur score de criticité	26
Figure 4 : Schéma général de la stratégie du transfert de qualification des équipements et de l'habilitation du personnel	40
Figure 5 : Schéma des principales étapes du procédé DTM de monovalent d'un vaccin	45
Figure 6 : Schéma des principales étapes du procédé DTM albumines	49
Figure 7 : Schéma des principales étapes du procédé PCR VHC	53

Liste des tableaux

Tableau I : Niveaux pour la détermination de la criticité de chaque paramètre d'un procédé.....	26
Tableau II : Répartition des procédés en fonction de leur niveau de criticité	27
Tableau III : Paramètres du procédé de DTM des monovalents d'un vaccin	47
Tableau IV : Paramètres du procédé DTM albumine.....	51
Tableau V : Paramètres du procédé PCR VHC	55

Liste des abréviations

ANSES	agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
BIOMIC	pôle contrôles biologiques et microbiologiques des produits de santé de l'ANSM
CBIOMI	pôle contrôles biologiques de médicaments immunologiques, sécurité biologique de l'ANSM
COFIL	comité de pilotage du transfert entre l'ANSM et l'ANSES
COTECH	comité technique du transfert de l'ANSM
CPBIO	pôle contrôles des produits biologiques de l'ANSM
CPCMEC	pôle contrôles physico-chimique des médicaments chimiques et autres produits de santé de l'ANSM
CSP	code de la santé publique
CTROL	direction des contrôles de l'ANSM
DTM	détermination de la taille moléculaire
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and healthcare = direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé
EMA	European Medicines Agency = agence européenne des médicaments
GT	groupe de travail
HPLC-SEC	chromatographie liquide haute performance par exclusion stérique
LIMS	Laboratory Information Management System = système de gestion de l'information de laboratoire
LISBIO	pôle libération des lots et surveillance du marché des produits biologiques de l'ANSM
LOGALP	pôle logistique, scientifique et administratif Lyon et Saint-Denis de l'ANSM
LOGAM	pôle logistique, scientifique et administratif Montpellier de l'ANSM
MDS	médicaments dérivés du sang
OCABR	Official Control Authority Batch Release = réseau de libération officielle des lots par les autorités de contrôle

OMS	organisation mondiale de la santé
PM	phase mobile
SMQ	système de management de la qualité
SURMAC	pôle surveillance de marché des médicaments chimiques et autres produits de santé de l'ANSM
UE	union européenne
USP	United States Pharmacopeia = pharmacopée étasunienne
OMCL	Official Medicines Control Laboratories = laboratoires officiels de contrôle des médicaments

Introduction

L'article L. 5111-1 du code de la santé publique définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (...) ». En Europe, une réglementation développée encadre les médicaments depuis la recherche et développement jusqu'à leur distribution en incluant leur fabrication. La pharmacopée européenne, les bonnes pratiques de fabrication ou de distribution font partie des référentiels à mettre en œuvre par les industries pharmaceutiques.

Les médicaments biologiques occupent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique. Ils sont constitués par une substance active biologique, qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la qualité est déterminée par une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques (partie 1 de l'annexe 1 de la directive européenne 2001/83/EC) (1).

Les médicaments dérivés du sang (MDS), fabriqués à partir de dons volontaires en France, sont très importants dans la prise en charge de patients dans les services d'urgence. D'autre part, les vaccins représentent aussi une classe fondamentale en matière de prophylaxie vis-à-vis de pathologies microbiologiques. Les industriels pharmaceutiques sont tenus d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de tous les médicaments. Pour les MDS et les vaccins, une autorité officielle de contrôle intervient également en parallèle du fabricant pour renforcer ces trois exigences primordiales. Ainsi, en Europe, un réseau de laboratoires officiels de contrôle a été créé pour libérer les lots de MDS et de vaccins. Aujourd'hui, l'ANSM en est un des acteurs principaux car elle est le premier centre libérateur de vaccins en Europe.

Pour maintenir et renforcer son expertise dans le contrôle qualité des vaccins et des MDS, les activités de la direction des contrôles de l'ANSM, réparties sur trois sites actuellement, seront mutualisées à l'horizon 2024 pour créer une plateforme technique unique à Lyon en regroupant les sites de Saint-Denis et de Lyon. Ce transfert d'activité répond également à la volonté de travailler en collaboration étroite au sein de cette plateforme avec l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Dans ce cadre, il est nécessaire d'assurer la continuité des activités de contrôle qualité et de libération de lots de vaccins et de MDS entre le site de Saint-Denis et le site de Lyon. Ce travail a pour objectifs de déterminer une stratégie générale et de proposer des outils visant à accompagner le transfert des activités et des compétences.

La première partie de ce document décrit les missions de l'ANSM, l'importance du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle et le contexte du transfert du site de Saint-Denis vers le site de Lyon. Puis, dans une seconde partie, une étape préliminaire de la phase intermédiaire du transfert sera présentée avec la méthodologie et les outils mis en place pour définir les procédés à transférer et pour suivre le transfert des différents matériels. Enfin, une troisième partie traitera de l'étape opérationnelle du transfert intermédiaire avec la méthodologie et les outils mis en place pour la transmission des compétences du site de Saint-Denis vers le site de Lyon en l'appliquant à trois procédés analytiques.

1. Première partie : Contexte et objectifs du travail

1.1. Présentation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

D'abord Agence du Médicament jusqu'en 1999 puis Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) jusqu'en 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été créée le 1^{er} mai 2012 par la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments. L'ANSM est un établissement public administratif sous la tutelle du Ministère de la santé.

L'ANSM est donc aujourd'hui l'agence d'évaluation, d'expertise et de décision en matière de régularisation sanitaire des produits de santé. En effet, elle exerce un pouvoir de décision au nom de l'Etat.

L'ensemble de ses missions et prérogatives sont définies par les articles L. 5311 et L. 5312 du code de la santé publique (CSP). Ces missions sont d'autoriser la mise sur le marché des médicaments et des produits biologiques, de surveiller l'ensemble des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, d'étudier les impacts de leur utilisation, de recueillir et analyser les déclarations d'effets indésirables, de contrôler la qualité des produits dans ses laboratoires, d'inspecter les sites de fabrication et de distribution et enfin d'informer les populations et les professionnels de santé (2).

Son champ de compétence s'étend à tous les médicaments avant et après leur AMM, les médicaments dérivés du sang (MDS), les stupéfiants et psychotropes, les vaccins, les produits homéopathiques, les huiles essentielles, les préparations officinales et hospitalières mais aussi les produits biologiques tel que les organes, tissus et cellules utilisés à des fins thérapeutiques ou encore les produits de thérapies cellulaires et géniques, les produits sanguins labiles, les micro-organismes et toxines et le lait maternel collecté et qualifié dans les lactariums. D'autre part, l'ANSM réglemente aussi les dispositifs médicaux thérapeutiques et de diagnostic in vitro, les biomatériaux, les logiciels médicaux et les produits cosmétiques et de tatouage (2).

L'ANSM est localisée sur trois sites : Saint-Denis, Montpellier et Lyon. Au total, pour assurer ces missions, l'ANSM compte plus de 900 collaborateurs répartis dans les 15 directions médicales, métiers et supports. Les directions peuvent être appuyées par des comités scientifiques permanents et/ou temporaires.

La gouvernance est assurée par un conseil d'administration dans lequel siègent des parlementaires, des professionnels de santé et des représentants des usagers qui fixent les orientations politiques et adoptent le budget. Un conseil scientifique assure la stratégie scientifique de l'ANSM (annexe I : Organigramme Général de l'ANSM au 1^{er} juin 2022). Le directeur général de l'ANSM est nommé pour trois ans, renouvelable une fois, par décret du Président de la République après avis des commissions des affaires sociales de l'assemblée nationale et du sénat.

1.2. La direction des contrôles

La direction des contrôles (CTROL) est chargée de contrôler la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments et produits de santé dans le cadre de la surveillance de marché en coopération avec les instances européennes telles que la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM) ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) mais également l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). D'autre part, elle assure aussi la libération des lots de vaccins et des médicaments dérivés du sang (MDS) avant leur mise sur le marché en tant qu'OMCL.

En 2021, la CTROL a ainsi permis de libérer plus de 1700 lots de vaccins, soit plus de 35% du marché européen, et plus de 800 lots de MDS. L'ANSM est le premier centre libérateur de lot de vaccins et le quatrième centre libérateur pour les médicaments dérivés du sang en Europe. Enfin, la CTROL permet aussi le développement de méthodes de contrôles et participe à l'élaboration des référentiels au sein des groupes d'experts de la Pharmacopée Européenne.

La CTROL regroupe 134 agents qui sont répartis dans 8 pôles dont 4 pôles techniques qui sont les laboratoires de contrôle, 2 pôles thématiques et 2 pôles logistiques, scientifiques et administratifs.

D'autre part, une équipe qualité assure le suivi opérationnel du système de management de la qualité (SMQ) en veillant au respect des normes. De plus, une équipe statistiques et méthodologie intervient dans le développement de méthodes de contrôles en coordonnant les processus d'analyses statistiques nécessaire à la fiabilité des activités de la CTROL.

1.2.1. Les pôles logistiques, scientifiques et administratifs

Ils sont au nombre de deux : le pôle logistique, scientifique et administratif de Saint-Denis et Lyon (LOGALP), et le pôle logistique, scientifique et administratif de Montpellier (LOGAM). Ils sont en charge de la gestion des échantillons et des documents associés dans le cadre de la surveillance de marché et de la libération des lots. Ils assurent l'approvisionnement des pôles techniques en matériel et en consommables de laboratoire ainsi que la gestion budgétaire (élaboration et suivi des marchés) en lien avec la Direction des Affaires Financières. Ils sont également gestionnaires des équipements scientifiques (qualification, maintenance etc...), du système de gestion de l'information des laboratoires (LIMS) et des locaux. Enfin, ils sont responsables de la coordination et du suivi de l'activité métrologie, du courrier et de l'archivage.

1.2.2. Les pôles thématiques

Ils sont également au nombre de deux : le pôle Surveillance du marché des médicaments chimiques et autres produits de santé (SURMAC) basé à Montpellier, et le pôle Libération des lots et surveillance de marché des produits biologiques (LISBIO) basé à Lyon et à Saint-Denis. Ils coordonnent la définition et le suivi du programme annuel de surveillance de marché et de la libération des lots ainsi que les enquêtes programmées. Ils assurent les échanges avec les instances européennes et

internationales (EDQM, OMS notamment), la définition des éléments nécessaires aux contrôles et la rédaction des protocoles d'analyse, des rapports finaux et des notes de synthèse. Ils participent aussi à l'évaluation des dossiers d'AMM à la demande des directions médicales.

Le pôle LISBIO est chargé particulièrement de la libération des lots de vaccins et de MDS avant leur mise sur le marché en assurant l'évaluation des protocoles de fabrication et de contrôle mis à sa disposition par les fabricants. Il émet les certificats de libération de ces médicaments pour leur mise à disposition par l'industriel.

1.2.3. Les pôles techniques

Ils sont au nombre de quatre : le pôle Contrôles biologiques et microbiologiques des produits de santé (BIOMIC), le pôle Contrôles physico-chimiques des médicaments chimique et autres produits de santé (CPCMEC), le pôle Contrôles biologiques des médicaments immunologiques, sécurité biologique (CBIOMI) et le pôle Contrôle des produits biologiques (CPBIO). Ces pôles ont pour missions de participer au développement de techniques adaptés aux contrôles et mettent en œuvre les analyses.

Les scientifiques de ces pôles participent aux différents groupes d'experts de la Pharmacopée Européenne au sein de l'EDQM pour l'élaboration des référentiels en vigueur. Ils peuvent aussi être sollicités par d'autres directions de l'ANSM pour l'évaluation de dossiers en tant qu'expert de contrôle qualité.

Le pôle BIOMIC, à Montpellier, est chargé des contrôles biologiques et microbiologiques des produits de santé dont les médicaments chimiques et issus de biotechnologies, les dispositifs médicaux, les vaccins et les médicaments de thérapies innovantes.

Le pôle CPCMEC est basé à Montpellier. Il a en charge les contrôles physico-chimiques des médicaments chimiques et leurs matières premières, des dispositifs médicaux et

autres produits de santé dans le cadre des programmes de surveillance de marché ou d'urgence.

Le pôle CBIOMI, à Lyon, assure les contrôles biologiques des médicaments immunologiques et leur sécurité biologique notamment virale dans le cadre de la libération des lots de vaccins.

Le pôle CPBIO est situé à Saint-Denis. Il assure les contrôles des produits biologiques tels que les vaccins et les médicaments dérivés du sang dans le cadre de la libération des lots ainsi que les médicaments issus des biotechnologies dans le cadre de surveillance de marché. Pour cela, il met en œuvre des méthodes biologiques (PCR, ELISA...) ainsi que des méthodes physico-chimiques (chromatographies liquide haute performance, électrophorèse capillaire, spectrométrie).

1.2.4. La politique qualité

L'ANSM est certifiée NF EN ISO/CEI 17025 et NF EN ISO 9001 pour son système de management de la qualité (SMQ) comprenant, entre autres, les activités de laboratoire de la CTROL pour la libération de lots et la surveillance de marché. En effet, la CTROL est intégrée dans le macro-processus métier « gérer le risque » où elle pilote le processus « contrôler les produits de santé » (annexe II : cartographie des macro-processus de l'ANSM).

Une équipe dédiée spécifiquement à la qualité, rattachée à la direction de la CTROL, assure le suivi du SMQ sur les sites pour permettre le respect des exigences des normes. Elle permet aussi de veiller à l'amélioration continue en conduisant les analyses de risques et d'opportunités et en établissant un programme d'audit interne. L'amélioration continue inclut également la révision des documents transversaux et internes afin d'assurer le suivi des actions transversales.

Le SMQ se traduit au quotidien à la CTROL par la rédaction d'un manuel qualité, des procédures et instructions opératoires, des fiches d'informations et des formulaires d'enregistrements. Le manuel qualité est revu annuellement et validé par l'équipe qualité et la direction de la CTROL. Il est diffusé aux agents de la CTROL après chaque révision. Il décrit le SMQ et l'organisation générale ainsi que la politique et les objectifs qualités. Le but est de sécuriser et optimiser l'accès aux produits de santé pour les patients, de garantir la validité des contrôles réalisés dans ses laboratoires et d'en assurer la traçabilité. Cela se traduit par la mise en œuvre de tous les moyens nécessaires pour appliquer les exigences des normes en formant notamment tous les agents aux nouvelles versions des normes.

Un bilan annuel du SMQ est réalisé lors de la revue de direction afin d'évaluer sa pertinence, son adéquation et son efficacité. Cela permet d'établir un plan d'action au regard des risques et des opportunités identifiés.

Les procédures générales sont appliquées aux activités de plusieurs pôles de la CTROL et des procédures spécifiques ne concernent qu'un seul pôle. Par exemple, une procédure générale définit les modalités d'élaboration et de gestion des documents qualité à la CTROL. A chaque mise à jour, création ou suppression de procédure, l'équipe qualité informe les agents et réalise des points d'informations réguliers concernant l'amélioration du SMQ.

Afin de s'assurer que les procédures et que les dispositions décrites dans les documents du SMQ sont bien connues, comprises et effectivement appliquées, un programme d'audit interne est mis en place chaque année. Pour cela, des agents sont spécifiquement formés afin qu'ils puissent établir si les activités auditées sont conformes au SMQ.

La CTROL est également régulièrement auditée par des organismes externes tels que l'EDQM ou l'OMS.

1.3. Le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments

Les OMCL sont les laboratoires officiels de contrôle des médicaments. Il s'agit d'un réseau créé en 1995 au sein de l'EDQM. Les objectifs sont de permettre la reconnaissance mutuelle, au sein de l'Union Européenne (UE), des contrôles effectués au niveau national par un OMCL, de coordonner les activités de contrôles en UE et d'harmoniser les méthodes de contrôles en mettant en œuvre un SMQ comprenant des audits et des essais d'aptitude. Ce réseau permet aussi d'améliorer et de faciliter la communication entre les OMCL, d'échanger des informations concernant les programmes de travail afin d'optimiser les compétences et les ressources de chaque OMCL, d'organiser des études collaboratives sur la validation de méthode. Enfin, le réseau des OMCL permet de collaborer avec les institutions concernées en Europe et à l'international et de constituer des étalons et des préparations de référence pour les méthodes analytiques (3).

Les OMCLs sont donc des laboratoires indépendants des fabricants et leurs champs de compétences s'étendent des médicaments à usage humain jusqu'aux médicaments à usage vétérinaire. Le réseau OMCL est composé des vingt-sept états membres de l'UE ainsi que des pays européens non membres de l'UE (Ukraine, Bosnie Herzégovine, Russie, Serbie, Biélorussie, Macédoine, Norvège) et de pays non européens (Australie, Canada, Israël, Kazakhstan, Maroc, Singapore, Taiwan). Au total, le réseau compte soixante-dix OMCL répartis dans plus de quarante pays (3).

Au sein du réseau des OMCLs, le réseau de « libération officielle des lots par les autorités de contrôle » ou « Official Control Authority Batch Release » (OCABR) assure spécifiquement la libération des lots de produits biologiques à usage humain. En effet, la libération des lots de vaccins et de MDS se fait en deux étapes : les contrôles par le fabricant puis les contrôles par un OMCL. C'est donc une double libération de lots selon les contrôles décrits dans la Pharmacopée Européenne et dans l'AMM du produit. Pour cela, la directive européenne 2001/83/CE, modifiée par la directive 2004/27/CE, indique

qu'un laboratoire d'un état membre du réseau peut contrôler un lot de MDS ou de médicament immunologique humain avant sa mise sur le marché. La procédure OCABR est reconnue mutuellement par tous les autres états membres. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit envoyer des échantillons du lot à libérer ainsi que les protocoles de fabrication et de contrôles à un OMCL du réseau OCABR. Si la revue des protocoles et les résultats des tests effectués sont satisfaisants, le laboratoire émet un certificat OCABR au titulaire de l'AMM. Ce certificat est la preuve que le lot concerné a été examiné et contrôlé par un OMCL du réseau OCABR et qu'il est conforme aux spécifications prévues dans la monographie de la Pharmacopée Européenne et dans l'AMM. Le certificat est ensuite remis aux autorités du pays où le fabricant veut commercialiser son produit.

1.4. Le projet de transfert des laboratoires de l'ANSM

Il s'agit d'un projet commun avec l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) qui a démarré en 2018. Les deux agences ont décidé de mutualiser leurs moyens techniques dans un nouveau bâtiment qui sera construit à Lyon en 2024. Ce projet s'implantera au cœur du pôle de compétitivité mondiale en santé Lyonbiopôle. L'objectif est de rassembler les compétences des deux agences dans une approche « One Health » afin de partager les pratiques communes en sciences humaines d'un côté et en sciences végétales et animales de l'autre côté. Pour l'ANSM, il répond à une volonté de regrouper et de pérenniser les compétences acquises en contrôles des médicaments biologiques et notamment des vaccins, actuellement répartis sur deux sites (Saint-Denis et Lyon), au sein d'un nouveau plateau technique. Le transfert ne pouvant se faire d'un seul bloc et nécessitant un transfert de compétences car une partie du personnel du site de Saint-Denis devra être renouvelée, les activités du pôle CPBIO seront transférées progressivement sur le site de Lyon. Il a été décidé de conduire ce transfert en deux phases comme présenté sur la figure 1. La première phase sera un transfert intermédiaire de certaines activités de Saint-Denis vers le bâtiment actuel de Lyon. Et la

deuxième phase sera le transfert définitif des activités de Saint-Denis et des activités du bâtiment actuel de Lyon vers le nouveau bâtiment à Lyon.

Ce travail s'inscrit dans le contexte de la phase 1 du projet, c'est-à-dire le transfert intermédiaire vers le site actuel de Lyon comme le montre la figure 1 ci-dessous.

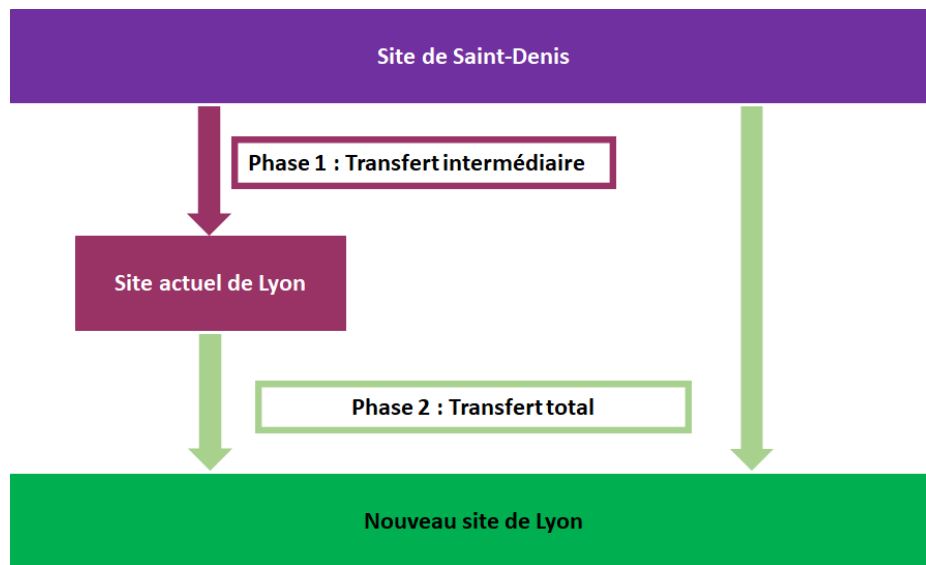


Figure 1 : Schéma global des deux phases du transfert

1.5. Objectifs du travail

Ce travail s'intègre dans le projet de transfert des activités de contrôle qualité des vaccins et des MDS entre le site de Saint-Denis et le site de Lyon de la direction de contrôles de l'ANSM.

Dans ce cadre, ses objectifs finaux sont d'assurer la continuité de cette activité, en incluant le transfert des compétences qui y sont associées.

Il visera, à l'aide de l'état de l'art dans le domaine des transferts d'activité et de procédés analytiques, à :

- proposer une stratégie générale pour le transfert, axée sur la gestion du risque.
- définir des outils d'accompagnement du transfert de compétences.

1.6. Méthodologie générale

Dans un premier temps, une étude des référentiels et des normes a été menée pour définir une stratégie générale du transfert et rédiger un protocole de transfert qui soit conforme aux exigences des normes ISO 9001 et 17025. Une étude de la criticité des procédés a également été réalisée pour préciser les procédés à transférer.

Puis les procédés ont été revus afin d'identifier les points clés ou critiques et les facteurs influençant les paramètres analytiques dans le but d'avoir une transmission des connaissances et des compétences la plus complète possible. Des outils ont été développés pour favoriser ainsi que pour évaluer la bonne transmission des connaissances et des compétences des agents de Saint-Denis aux agents de Lyon.

D'autre part, la faisabilité technique du site receveur a été étudiée en identifiant tous les équipements, les consommables, les conditions de stockage des échantillons et des réactifs ainsi que les flux dans le laboratoire du site receveur.

Cette méthodologie générale est présentée schématiquement dans la figure 2.

Dans le cadre de ce travail, en s'appuyant sur les définitions des bonnes pratiques de fabrication (BPF), nous considérerons comme un **procédé**, un ensemble d'étapes analytiques pour permettre la réalisation d'une analyse libératoire. **Chaque étape analytique** est définie par une **procédure** qui décrit notamment le mode opératoire. Une **étape clé** d'un procédé est une étape importante dans le mode opératoire du procédé. Un **facteur influençant** est une condition opératoire ou environnementale qui doit être maîtrisée pour le bon déroulé du procédé.

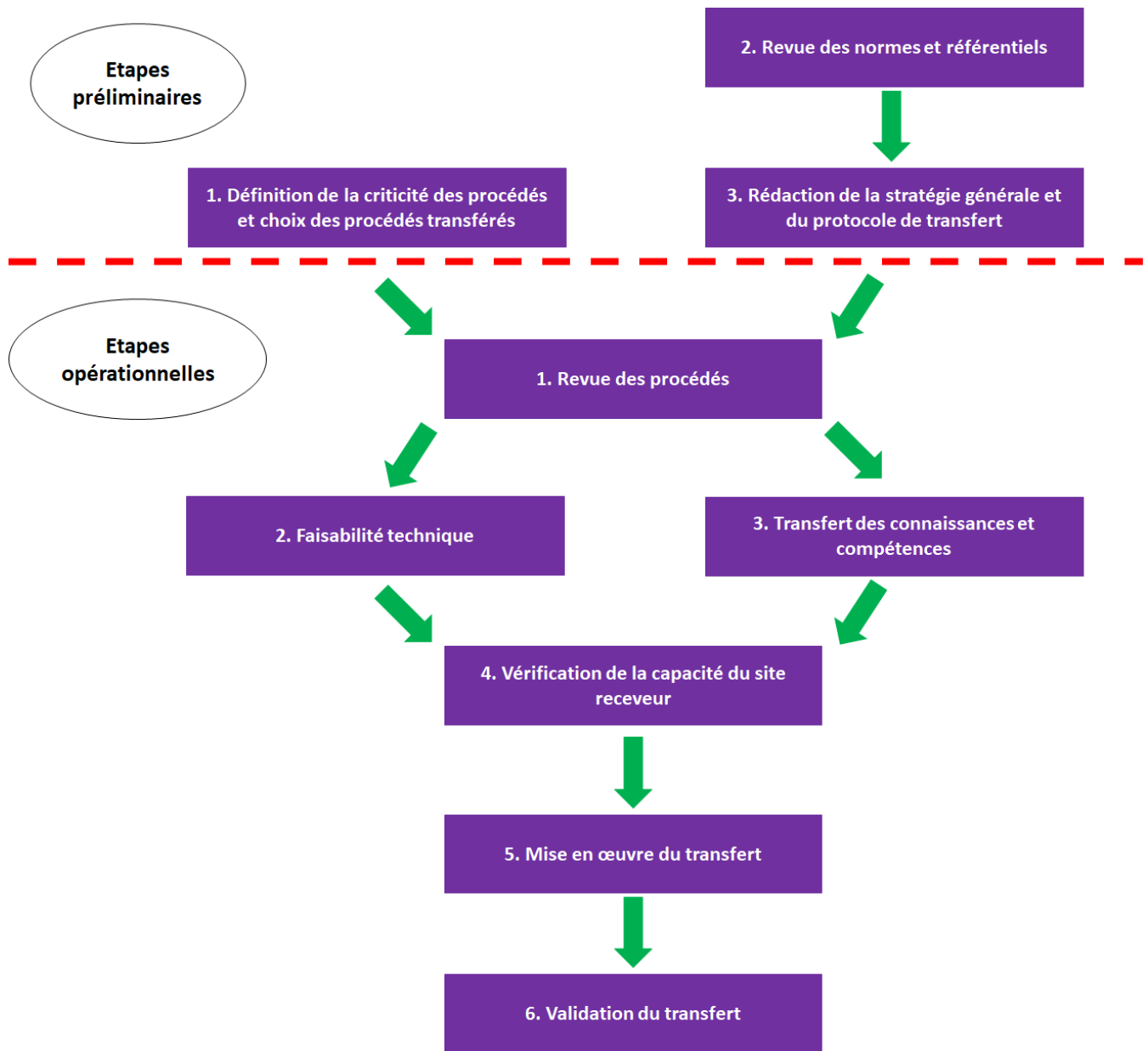


Figure 2 : Schéma de la méthodologie générale mise en place pour le transfert

2. Deuxième partie : Etapes préliminaires du transfert

2.1. Méthodologie

Selon le chapitre 1224 de la pharmacopée étasunienne, le transfert de procédure analytique est un « processus documenté qui permet de qualifier un laboratoire receveur à utiliser les procédés analytiques d'un laboratoire émetteur. Ce processus doit permettre de s'assurer que le laboratoire receveur a bien acquis les connaissances et les compétences du laboratoire émetteur. »

Pour les étapes préliminaires du transfert intermédiaire, nous nous sommes concentrés sur la revue des normes et des référentiels. L'ANSM étant certifié ISO 17025 et ISO 9001, elles ont été les premières normes étudiées. Puis le transfert de connaissances et de compétences a été abordée par l'étude de la norme ISO 30401 concernant le management des connaissances ce qui a permis de répondre à certaines attentes des agents impliqués. Enfin, l'étude de différents guides édités par des organismes internationaux tel que l'OMS a permis d'élaborer un protocole pour chaque procédé transféré. En parallèle, pour sélectionner les procédés à transférer dans la phase intermédiaire, la criticité de tous les procédés du site de Saint-Denis a été calculée.

Le transfert est un changement important pour une activité. Le contexte normatif et réglementaire, ISO 9001 et 17025, impose de pouvoir gérer les changements dans le processus d'une activité. C'est pourquoi, à la CTROL, une procédure interne d'accompagnement au changement existe pour anticiper et faire face à un changement pouvant avoir un impact sur les activités. Conformément à cette procédure, un comité de pilotage (COFIL) a été créé pour piloter le projet de transfert et définir notamment les modalités d'action dans un rétroplanning entre l'ANSM et l'ANSES. De plus, un comité technique (COTECH) a aussi été mis en place pour sélectionner les procédés à transférer et pour mettre en œuvre le transfert. Enfin, des groupes de travail (GT) sont chargés de suivre le projet d'un point de vue technique et logistique grâce à la rédaction d'un protocole de transfert pour chaque procédé analytique à transférer. Deux types de

groupes de travail sont créés. Le premier GT sur le transfert de méthode est chargé de faire une revue et un suivi du plan d'actions ainsi qu'un suivi de tous les documents qualités associés (procédures etc...). Il permet également d'identifier les réactifs et consommables utilisés pour la méthode ainsi que les déchets produits. Il confirme aussi l'implantation des équipements dans les locaux du site receveur, précédemment discuté dans le COTECH. Il valide le planning de toutes les étapes du transfert comme l'installation des équipements ou encore la formation des agents. Enfin, il prévoit une solution de secours en cas de besoin. Le deuxième GT sur les flux logistiques est chargé spécifiquement de la gestion des flux dans le LIMS et des flux des échantillons. Il prévoit aussi les impacts sur la gestion des commandes et des marchés.

Dans le cadre d'un transfert, le management de la qualité est primordial pour piloter et coordonner le transfert. Les groupes de travail ont pu se baser sur des guides publiés par des organismes comme l'OMS ou l'EDQM pour rédiger le protocole de transfert. Par exemple, le guide de l'OMS sur le transfert de technologies dans une industrie pharmaceutique donne des lignes directrices pour mettre en place un transfert. Le rapport n°57 de l'EMA sur la validation de méthode analytique et les chapitres 1224, 1225 et 1226 de la pharmacopée étasunienne ont aussi été des références pour les GT.

2.2. Définition de la criticité des procédés

La criticité d'un procédé est définie comme le niveau d'importance du procédé résultant de la combinaison des caractéristiques quantifiées selon le guide FD-X-50-117 de l'AFNOR (4) et l'ICH Q9 (5) sur le management du risque. L'étude de la criticité est basée sur ces guides qui décrivent les principes du management de risque d'un projet.

Au total, vingt-cinq procédés analytiques sont mis en œuvre au laboratoire de Saint-Denis. Afin de déterminer la criticité de chaque procédé dans le but d'établir une stratégie de transfert, le score de criticité a été établi en fonction de trois paramètres : la technicité (T), l'utilisation actuelle (U) et le positionnement stratégique (S). Pour chaque paramètre, quatre niveaux de cotations ont été mis en place selon le tableau I ci-dessous.

Niveau de criticité pour chaque paramètre	Paramètres		
	Technicité (T)	Utilisation actuelle (U)	Positionnement stratégique (S)
1	Très simple : une seule opération sur un équipement sans manipulation préalable (ex : mesure directe de pH)	une utilisation ou moins par an	Surveillance de marché avec équipement courant dans réseau OMCL
2	Simple : une seule opération sur un équipement avec manipulation préalable (ex : lecture UV après dilution)	entre 2 et 11 utilisations par an	Surveillance de marché avec équipement peu répandu dans réseau OMCL
3	Complexe : opérations sur plusieurs équipements en série (ex : train HPLC)	utilisation mensuelle (de 1 à 3 par mois)	Libération avec équipement courant dans réseau OMCL
4	Très complexe : opérations sur plusieurs équipements différenciés (ex : collection de fraction, révélation et colorimétrie)	utilisation hebdomadaire (plus de 3 par mois)	Libération avec équipement avec équipement peu répandu dans réseau OMCL

Tableau I : Niveaux pour la détermination de la criticité de chaque paramètre d'un procédé

Pour chaque procédé, un score de criticité a été calculé en multipliant les niveaux de ces trois paramètres.

Exemple : Le procédé A est un procédé avec une technicité très simple (T = 1), utilisé plus de 3 fois par mois (U = 4) et dans le cadre de la surveillance de marché avec un équipement peu répandu dans les OMCL (S = 2). Le score de criticité du procédé A est alors calculé comme suit : $T \times U \times S = 1 \times 4 \times 2 = 8$. Le score de criticité du procédé A est donc de 8.

La figure 3 montre graphiquement la répartition des procédés du site de Saint-Denis en fonction de leur score de criticité.

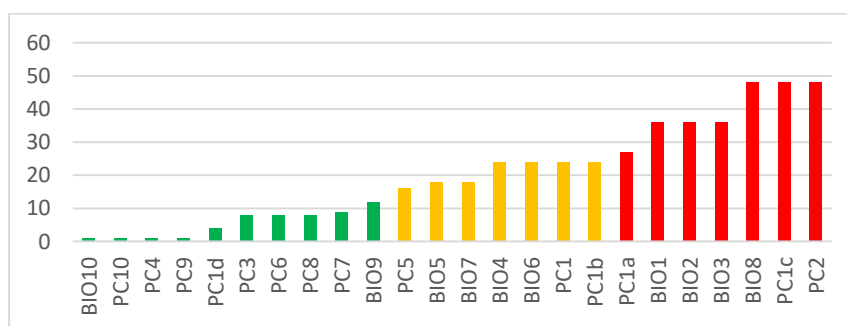


Figure 3 : Répartition des procédés selon leur score de criticité

Ensuite, chaque procédé a été classé en fonction de son niveau de criticité pour le transfert. Trois groupes ont donc été constitués :

- Groupe 1 : score de criticité compris entre 1 et 15
- Groupe 2 : score de criticité compris entre 16 et 25
- Groupe 3 : score de criticité compris entre 26 et 64

Les bornes différenciant les niveaux de scores de criticité ont été déterminées de façon à obtenir des groupes de taille homogène. Le tableau II ci-dessous présente les procédés en fonction de leur groupe. Le groupe 1 regroupe les dix procédés dont le score de criticité est le plus faible. Le groupe 2 comporte sept procédés dont le score de criticité est situé entre 16 et 25. Enfin, sept procédés sont classés dans le groupe 3 dont le score de criticité est le plus élevé, entre 26 et 64.

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
- CCM (PC4)	- Electrophorèse capillaire (PC5)	- HPLC RP, HIC, HILIC + UV/RI/FLD (PC1a)
- Potentiométrie (PC9)	- Colorimétrie Biuret (BIO5)	- Hémostase : technique aggrégométrique (BIO3)
- Teneur en eau (PC10)	- Electrophorèse protéines (BIO7)	- Hémostase : technique chromogénique (BIO1)
- Dosage fibrinogène pondéral (BIO10)	- HPLC SEC + UV/FDL/RI (PC1)	- Hémostase : technique chronométrique (BIO2)
- HPLC SM (PC1d)	- HPLC HPAEC PAD (PC1b)	- PCR VHC (BIO8)
- CPG (PC3)	- ELISA sérologie virale (BIO4)	- HPLC MALS (PC1c)
- SM-TOF (PC6)	- Immuno-hématologie (BIO6)	- HPLC vaccin (PC2)
- SAA (PC8)		
- Colorimétrie UV (PC7)		
- Caractères des MDS (BIO9)		

Tableau II : Répartition des procédés en fonction de leur niveau de criticité

Le choix des procédés pour le transfert intermédiaire vers le site actuel de Lyon a été réalisé en fonction de leur criticité et de leur cohérence en termes de flux logistiques, notamment pour ce qui concerne des produits avec leurs équipements dédiés.

Quatre procédés ont ainsi été retenus pour cette première phase intermédiaire :

- Technique chromogénique : dosage des activateurs de la prékallikréine dans les solutions d'albumine
- HPLC SEC : détermination de la taille moléculaire (DTM) des solutions d'albumines
- PCR VHC sur les pools de plasma
- ELISA sérologie virale sur les pools de plasma : 2 techniques (VHB et VIH)

Il s'agit de deux procédés du groupe 2 (HPLC SEC et ELISA) et deux procédés du groupe 3 (technique chromogénique et PCR VHC).

Pour la deuxième phase du transfert intermédiaire, qui aura lieu au deuxième trimestre 2023, quatre procédés aussi ont été sélectionnés :

- HPLC SEC : DTM de monovalents d'un vaccin (groupe 3)
- Les trois procédés d'hémostase : techniques aggrégométrique, chromogénique et chronométrique (groupe 3)

2.3. Revue des normes et des référentiels

Cette revue met en évidence les principaux éléments ou chapitres des normes qui ont été utiles à la rédaction du protocole de transfert par la suite.

2.3.1. Système de management de la qualité (NF EN ISO 9001)

L'ISO 9001 concerne les exigences d'un système de management de la qualité (SMQ). Sa dernière version date de 2015. Cette norme spécifie que l'organisme doit établir, mettre en œuvre, tenir à jour et améliorer continuellement son SMQ.

Pour cela, le chapitre 5 indique que les responsables de l'efficacité du SMQ doivent être clairement identifiés. Ils doivent s'assurer que la politique et les objectifs du SMQ sont établis et qu'ils sont compatibles avec le contexte et l'orientation stratégique de l'organisme. Ils doivent aussi s'assurer que les exigences du SMQ sont bien intégrées au processus métier de l'organisme et que toutes les ressources nécessaires sont disponibles pour atteindre les résultats attendus.

Afin d'atteindre ces résultats, il est important de communiquer sur l'importance de disposer d'un SMQ et d'inciter et soutenir toutes les personnes pour qu'elles-mêmes contribuent à l'efficacité et à l'amélioration du SMQ.

D'autre part, la planification est aussi un enjeu important. La norme stipule, au chapitre 6, que dans le cadre de la planification de son SMQ, l'organisme doit déterminer les risques et les opportunités pour prévenir ou réduire les effets indésirables et s'améliorer. L'organisme doit planifier des actions à mettre en œuvre face aux risques identifiés et évaluer ces actions. Les objectifs qualité doivent alors être en cohérence avec la politique qualité, être mesurables mais aussi être en accord avec les exigences applicables. Ils peuvent être mis à jour dès que nécessaire.

Concernant les ressources, Le chapitre 7 de la norme comporte les éléments nécessaires pour que l'établissement identifie et prévoit les ressources nécessaires pour la mise en œuvre du SMQ et son amélioration. Plus particulièrement, les ressources humaines doivent être suffisantes pour la mise en œuvre du SMQ et pour la maîtrise des procédés. L'organisme doit aussi s'assurer de la compétence des ressources humaines sur la base de formations initiales ou professionnelles et, le cas échéant, en mettant en place les actions nécessaires pour acquérir ces compétences et évaluer leur acquisition. Il est également important que l'organisme sensibilise ces collaborateurs à la politique qualité et ses objectifs ainsi qu'à l'importance de l'amélioration du SMQ et les conséquences en cas de non-respect des exigences du SMQ (6).

Dans le cadre d'un transfert, il n'y a pas de prérogatives particulières dans la norme. Cependant, le SMQ s'applique à toutes les activités de l'organisme. Un risque majeur du transfert est la perte de données et/ou des compétences. Nous verrons dans la troisième partie de ce travail, quelles peuvent être les actions mises en place pour réduire ce risque.

2.3.2 Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais (NF EN ISO/IEC 17025)

L'ISO 17025 concerne les exigences générales des laboratoires d'étalonnages et d'essais. Dans sa dernière version de 2017, elle stipule, au chapitre 4, que le laboratoire doit disposer du personnel, des installations, des équipements, des systèmes et des services de soutien nécessaires à la réalisation et à la gestion de ses activités.

Elle précise que le personnel doit être impartial, être compétent et travailler en conformité avec le SMQ. Afin de s'assurer que le personnel possède les compétences requises, les compétences relatives à chaque fonction pouvant avoir une influence sur les résultats doivent être documentées, y compris les exigences de niveau d'étude, de formation, de connaissance technique, d'aptitude et d'expérience. De plus, la direction doit communiquer aux agents leurs tâches et leurs responsabilités. Une ou plusieurs procédures doivent expliciter la détermination des exigences des compétences, la sélection, la formation, la supervision, les autorisations, et le suivi des compétences du personnel.

En ce qui concerne les installations, elles doivent être adaptées aux activités du laboratoire et ne pas compromettre la validité des résultats. Les conditions ambiantes doivent être maîtrisées, surveillées et enregistrées lorsqu'elles ont une influence sur la validité du résultat. Pour les équipements, le laboratoire doit disposer de procédures pour leur maintenance, leur transport, leur stockage, leur utilisation et leur qualification afin de prévenir des détériorations et d'en assurer le bon fonctionnement. Le statut et l'identification des équipements doivent être visibles par les utilisateurs. Un programme d'étalonnage doit être établi et adapté si nécessaire. L'identité de l'équipement y compris la version logicielle, le nom du fabricant, le numéro de série, la localisation, les preuves de conformité, les dates des étalonnages et la période de validité doivent être enregistrés et facilement consultables.

Le chapitre 7 fait état des exigences relatives au processus. Toutes les méthodes, les procédures et la documentation nécessaire doit être maintenues à jour et facilement accessibles au personnel. Les méthodes doivent être validées avant leur mise en œuvre. Les résultats et les rapports doivent contenir suffisamment d'information pour retrouver la date, l'opérateur du responsable de l'essai ainsi que, si besoin, les éléments affectant le résultat telles que les incertitudes de mesures. Les données et les calculs doivent être enregistrés de manière à pouvoir les relier à l'opération effectuée. Afin d'assurer la validité des résultats, une procédure doit être disponible. La surveillance des résultats doit s'effectuer, entre autre et si nécessaire, par l'utilisation de matériaux ou réactifs de référence, le contrôle du fonctionnement des équipements, des comparaisons inter-laboratoires ou encore des essais d'échantillons à l'aveugle. (7)

Lors d'un transfert, les équipements font partie des risques car leur transport pourrait les endommager. Il est donc nécessaire de prendre des dispositions sur le site receveur afin de s'assurer que les équipements continuent de rendre de résultats fiables. Ces dispositions sont détaillées dans la troisième partie de ce travail.

2.3.2. Système de management des connaissances (NF ISO 30401)

L'ISO 30401 concerne le système de management des connaissances. Dans le cadre d'un transfert, il est primordial de savoir maintenir les connaissances et les compétences pour éviter leur mauvaise transmission voire leur perte.

Le chapitre 4 de cette norme préconise d'installer un système de management des connaissances pour acquérir de nouvelles connaissances, développer et préserver les connaissances existantes à travers des moyens pour se prémunir des risques de leurs pertes, et gérer les connaissances obsolètes pour ne pas reproduire des erreurs déjà commises.

Afin de faciliter la transmission des connaissances, les interactions humaines dans le cadre d'échanges ou de retour d'expérience peuvent être mises en place mais aussi la mise à disposition des connaissances sous forme d'enregistrements et/ou de

procédures. Il est aussi important de structurer et codifier les connaissances pour les rendre facilement accessibles. Enfin, la mise en pratique et l'évaluation des connaissances permettent aussi la transmission.

Le management des connaissances inclut aussi la définition du rôle et des obligations de toutes les parties, la mise en place de processus, comme des parcours d'apprentissage, d'outils et de moyens, par exemple numériques ou des espaces de travail. La culture du management des connaissances doit être encouragée pour utiliser activement et reconnaître la valeur des connaissances.

Le chapitre 8 mentionne l'importance de mettre en œuvre et de maîtriser les processus nécessaires pour satisfaire aux exigences normatives. Pour cela, il faut établir des critères, mettre en œuvre les processus conformément aux critères et conserver toutes les informations nécessaires pour s'assurer que les processus ont été réalisés comme établis. Il est également primordial de maîtriser les changements dans les processus et d'analyser leurs conséquences. Cela est aussi valable pour les processus externalisés. D'autre part, il est aussi important d'évaluer les compétences des opérateurs. Pour cela, le chapitre 9 de la norme précise qu'il faut déterminer les méthodes de surveillance, de mesure et d'analyse pour assurer la validité des résultats ainsi que leur périodicité. Les résultats doivent être conservés comme preuve. Des audits internes doivent aussi être planifiés pour vérifier la conformité aux exigences des normes. (8)

Un enjeu important lors d'un transfert d'activité est la transmission des compétences et des connaissances du laboratoire émetteur vers le laboratoire receveur. Nous verrons donc dans la troisième partie de ce travail, comment le transfert de compétences a été préparé pour favoriser la continuité des activités de la CTROL et quels outils ont pu être mis en place.

2.3.4. Guide de l’OMS sur le transfert de technologies dans l’industrie pharmaceutique (Annexe 7 du guide n°961)

Ce guide, établi en 2011 par l’OMS, décrit les principes généraux et les recommandations pour la réussite d’un transfert de technologie intra ou inter-sites.

Le chapitre 6 porte sur le service de contrôle qualité et le transfert de méthodes analytiques. Il suggère de préparer le transfert en mettant en place un protocole qui définit toutes les étapes du transfert. Pour cela, il faut d’abord définir les responsabilités du site émetteur et celles du site receveur. Les modalités de formation et les essais « d’entraînements » doivent être décrits et documentés. Les protocoles expérimentaux et les critères d’acceptation de chaque méthode analytique transférée doivent être examinés.

Par ailleurs, il est important de prendre en compte les équipements et les conditions environnementales. Le chapitre 7 recommande d’identifier et de mettre à disposition du site receveur toutes les informations nécessaires notamment sur les températures, le taux d’humidité, la qualité de l’eau, la ventilation qui peuvent avoir un impact sur les résultats. Cela inclut également les données de stockage, de sécurité, de gestion des déchets entre autres. Les équipements transférés doivent être requalifiés si nécessaire par le site receveur et un essai de comparaison intersites peut être mené avant le transfert sur le site émetteur et après le transfert sur le site receveur. Une analyse de risque peut être effectuée par le site receveur pour identifier les besoins et les changements à prévoir. (9)

Tout le processus de transfert doit suivre une traçabilité rigoureuse et un rapport signé à la fin du transfert doit attester de la réussite ou non du transfert.

2.3.5. Rapport de l'EMA sur la validation et le transfert de méthode (rapport technique n°57)

Ce rapport de l'EMA a été édité en 2012. Le chapitre 5 s'intéresse spécifiquement au transfert de méthodes analytiques. Il précise qu'avant de débiter un transfert, il faut s'assurer que le site receveur est prêt à accueillir le transfert en vérifiant notamment la disponibilité des équipements, des agents, des réactifs, des contrôles, des références et des facteurs environnementaux (humidité, température par exemple). Les responsabilités de chaque site doivent être mentionnées. Ce rapport propose différentes stratégies de transfert ainsi que des méthodes pour vérifier les résultats du transfert. Il décrit les paramètres à vérifier en fonction des méthodes analytiques concernées.

La sélection des échantillons à analyser est importante. Un nombre suffisant d'échantillons à contrôler et plusieurs numéros de lots peuvent être utilisés pour obtenir suffisamment de résultats et comparer statistiquement les deux sites. Les tests statistiques et les critères d'acceptation doivent être appropriés à la méthode analysée. Toutes ces données doivent être définies en amont du transfert dans un document accessible pour les deux sites. (10)

2.3.6. Pharmacopée étasunienne

Le chapitre 1224 de la pharmacopée étasunienne (USP 1224) traite des transferts de procédures analytiques. Il propose plusieurs stratégies de transfert pour qualifier le laboratoire receveur et vérifier la mise en œuvre des procédures transférées. Une des stratégies est la comparaison des deux sites avec des échantillons provenant d'un même lot. Cette approche nécessite un protocole qui définit tous les détails de l'étude comparative, les échantillons utilisés et les critères d'acceptation. Des dérogations aux protocoles peuvent être définies dans certaines circonstances pour éviter une étude comparative entre les deux sites. Ces dérogations sont justifiées si du personnel qualifié du site émetteur est réemployé sur le site receveur ou si la procédure analytique transférée est la même que la procédure utilisée sur le site émetteur. Dans ces cas, le site receveur doit documenter la dérogation et la justifier. (11)

Le chapitre 1225 (USP 1225) traite des éléments à prendre en compte pour valider une méthode que ce soit lors d'un transfert ou du développement d'une méthode. Ce chapitre détaille comment déterminer l'exactitude, la robustesse ou encore la linéarité des méthodes analytiques. (12)

Le chapitre 1226 (USP 1226) a pour but de donner des informations générales sur la vérification des méthodes. Cette vérification dépend, entre autre, du niveau d'habilitation des opérateurs, du type de procédure, des équipements utilisés et des échantillons testés. (13)

2.4. Définition d'un protocole général de transfert

Cette partie a pour but de construire un protocole général de transfert qui pourra s'appliquer à chaque procédé transféré. Les objectifs du protocole de transfert sont de permettre la continuité des activités analytiques en identifiant toutes les étapes clés du transfert et pérenniser les compétences techniques au sein du laboratoire.

Le protocole de transfert est un document qui définit l'ensemble des tâches et des étapes à réaliser pour le bon déroulement du transfert. Chaque activité transférée fait l'objet de son propre protocole de transfert à partir du protocole type décliné ci-dessous.

Ce protocole inclut :

- Les objectifs du transfert et les indicateurs de réussite du transfert
- Le champ d'action et les responsabilités du laboratoire émetteur et du receveur
- Les spécifications des équipements, réactifs, consommables et des méthodes
- Le personnel impliqué dans le transfert
- Le protocole expérimental et les critères de validation du transfert
- L'identification des points critiques et des facteurs influençant
- Les documents qualifiés pour assurer la traçabilité du transfert
- Une procédure en cas de déviations du présent protocole
- La conclusion du transfert et la signature du rapport de validation du transfert

2.4.1. Objectif opérationnel et indicateurs de réussite du transfert

L'objectif est de vérifier et valider les critères de validation du transfert. Ce sont des indicateurs mesurables pour attester de la réussite du transfert. Les indicateurs de réussite du transfert sont définis ci-dessous :

- Matériels : qualifiés, disponible en nombre suffisant
- Méthodes : revues et mises à jour opérationnelle, validation
- Main d'œuvre : formée et habilitée, disponible en nombre suffisant (suppléance)
- Matières : échantillons, réactifs, déchets (flux logistique fonctionnel)
- Milieu : sécurité et intégration dans l'environnement du laboratoire receveur
- Continuité de l'activité : respect des délais de transfert et de rendu des résultats en routine

2.4.2. Champ d'action et responsabilités de chaque site

Le laboratoire émetteur doit :

- Fournir les méthodes et procédures de l'activité transférée
- Fournir les rapports de validation des méthodes transférées ainsi que la preuve de leur robustesse
- Assister le laboratoire receveur à l'analyse des résultats analytiques
- Former les opérateurs du site receveur avant le début du transfert
- Définir les protocoles expérimentaux, les échantillons à analyser et les critères d'acceptations du transfert
- Fournir tous les détails des équipements transférés nécessaires ainsi que des fiches techniques et/ou standards visuels
- Identifier les points critiques et les facteurs influençant les performances de la méthode
- Examiner et approuver les résultats du transfert

Le laboratoire receveur doit :

- Examiner les procédures analytiques fournies par le laboratoire émetteur et être d'accord sur les critères d'acceptations avant de commencer le processus de transfert
- S'assurer que les équipements nécessaires sont disponibles et qualifiés pour les analyses auxquelles ils sont attachés
- Identifier les opérateurs et s'assurer qu'ils soient formés et habilités pour les techniques adéquates et en nombre suffisant
- Fournir les documents permettant d'enregistrer toutes les données des essais effectués
- Exécuter le protocole de transfert
- Effectuer les essais de validation avec un niveau appropriés pour implémenter la méthode concernée
- Obtenir l'approbation du transfert

Les deux laboratoires planifient de manière conjointe les délais du transfert.

2.4.3. Gestion des équipements, réactifs, consommables, échantillons

Cette partie permet de recenser les équipements, les réactifs et les consommables nécessaires pour mettre en œuvre l'analyse.

2.4.3.1. Les équipements

Les qualifications des équipements concernés doivent être planifiées et exécutées avant tout essai. Si nécessaire, une IQ/OQ est réalisé par le fabricant. Toutes les informations nécessaires doivent être renseignées dans le SMQ.

Les informations de sécurité sont identifiées par le site émetteur et doivent être clairement mentionnées dans le protocole de transfert.

Le petit matériel doit aussi être identifié par le site émetteur et le site receveur s'assure de la disponibilité de ces petits matériels (ex : balance, pipettes etc...). Si besoin, une commande de ces matériels est effectuée avant la fin du transfert.

Le site receveur s'assure de la bonne réception et de l'installation de tous les équipements sur son site.

2.4.3.2. Les consommables et les réactifs

Le site receveur s'assure que les espaces et les conditions de stockage des réactifs et consommables soit réunies avant leur commande.

Les réactifs et consommables nécessaires aux essais sont commandés avant le début du transfert, ainsi que les références et les CQ.

Le site receveur s'assure de la gestion des réactifs et des consommables dans la base de gestion. Si nécessaire, il communique aux fournisseurs le nouveau flux logistique.

Le site émetteur identifie clairement tous les risques chimiques liés aux réactifs via les fiches de sécurité (FDS) et les communique au site receveur.

2.4.3.3. Les échantillons fabricants

Le site receveur s'assure de la bonne réception des échantillons transmis par le fabricant ainsi que de leur conditions et espace de stockage. Si nécessaire, il communique au fabricant le nouveau flux logistique.

2.4.4. Méthodes et système de management de la qualité

Les documents qualités sont révisés et mis à jour de manière concomitante aux essais d'appropriation et de validation.

Des outils d'aide à la gestion des compétences peuvent servir aux opérateurs pour prendre en main les équipements et/ou les méthodes. Par exemple, des fiches techniques ou encore des standards visuels rédigés par le laboratoire émetteur sont fournis. Ces fiches ou standards ne peuvent pas se substituer aux procédures ou aux instructions opératoires ni aux manuels d'utilisations des équipements. Ils peuvent être utilisés comme support de formation.

Les impacts sur le LIMS sont identifiés et doivent être mis à jour avant la signature du rapport (ex : noms des analystes, site de réception des échantillons etc...)

2.4.5. Ressources humaines

Les personnels impliqués dans le transfert doivent être clairement identifiés ainsi que leurs responsabilités. Le processus d'habilitation doit être préalablement établi en mentionnant le nombre d'essai réalisé, les échantillons utilisés et les critères statistiques de comparaison pour attester de la réussite de l'habilitation.

2.5. Design expérimental et critères de validation du transfert

Pour le bon déroulement du transfert, un protocole expérimental est nécessaire pour détailler les étapes.

On distingue deux situations :

- Un nouvel équipement est acheté par le site receveur
- L'équipement est transféré du site émetteur au site receveur

En fonction de ces deux situations, la figure 4 présente les étapes du protocole de transfert.

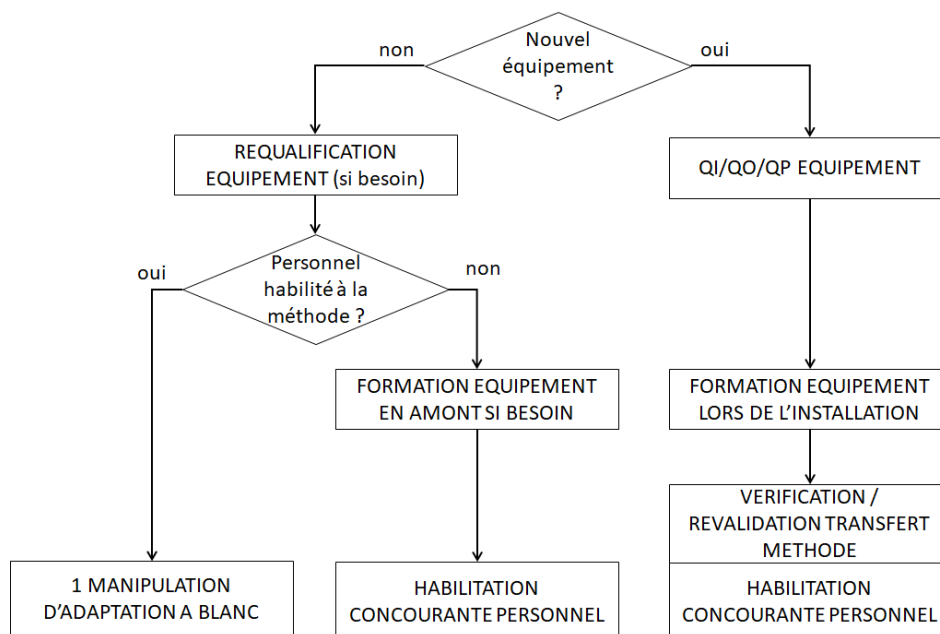


Figure 4 : Schéma général de la stratégie du transfert de qualification des équipements et de l’habilitation du personnel

Dans tous les cas, un essai d’adaptation peut être effectué afin de s’approprier l’équipement, nouveau ou non, la méthode et l’environnement de travail.

Lorsque nécessaire, un essai de validation est programmé pour vérifier la maîtrise de l’équipement et s’assurer que les résultats rendus sont valides. Cet essai doit être réalisé avec des substances de références et/ou des échantillons de références. A posteriori, des analyses statistiques permettent de vérifier les critères définis pour la réussite du transfert.

2.5.1. Stratégie pour un nouvel équipement

2.5.1.1. La qualification d’installation et la qualification opérationnelle

Quand un nouvel équipement est acheté, le fabricant réalise obligatoirement une qualification d’installation (IQ) et qualification opérationnelle (OQ) de l’équipement concerné. Une qualification interne peut aussi être nécessaire a posteriori.

2.5.1.2. Essai d'adaptation

Il est réalisé par le site receveur du nouvel équipement après la qualification opérationnelle du fabricant. Cet essai permet aux opérateurs de s'approprier l'équipement, la méthode et d'appréhender l'environnement de travail. Cet essai peut faire partie du processus de formation et d'habilitation d'un personnel. Dans tous les cas, les essais doivent répondre à une traçabilité rigoureuse. Un formulaire d'enregistrement est à remplir par l'opérateur concerné. Il est réalisé dans les mêmes conditions qu'un essai de validation.

Si des problèmes techniques sont mis en évidence, d'autres essais peuvent être programmés pour les résoudre.

2.5.1.3. Essai de validation

Cet essai peut être conduit plusieurs fois pour répondre aux critères des tests statistiques définis en amont. Cet essai est réalisé par un opérateur habilité à la technique. Il permet de valider le transfert et est réalisé avec des échantillons comparables au site émetteur. Toutes les étapes sont tracées dans un document unique (procédures, formulaires, résultats, déviations etc...). Plusieurs critères peuvent être vérifiés en fonction des techniques analytiques comme par exemple l'exactitude, la précision, la spécificité, la limite de détection, la linéarité, la robustesse.

Les résultats de cet essai sont analysés statistiquement pour vérifier les critères de validation du transfert.

2.5.2. Stratégie pour un équipement transféré du site émetteur au site receveur

Dans ce cas, la qualification d'installation et la qualification opérationnelle est nécessaire également et peut donc être demandé au fabricant.

2.5.2.1. Essai d'adaptation

Cet essai est indispensable pour que l'opérateur s'approprie l'environnement de travail. Si aucun opérateur n'est habilité à la technique, cet essai peut servir au cursus d'habilitation. Si un opérateur est habilité, cet essai peut servir à prendre en main l'équipement dans le nouvel environnement de travail.

2.5.2.2. Essai de validation

Cet essai est réalisé par un opérateur habilité à la technique. Il permet de valider le transfert. Il est réalisé avec des échantillons comparables au site émetteur. Les résultats de cet essai sont analysés statistiquement pour vérifier les critères de validation du transfert.

2.5.3. Les tests statistiques et critères de validation

Ils permettent de conclure objectivement si le transfert est réussi ou non en vérifiant les critères de validation définis. Les tests statistiques sont réalisés à partir des résultats obtenus lors de(s) essai(s) de validation par un opérateur habilité. Ils doivent être adaptés en fonction de la variable étudiée : variable qualitative ou variable quantitative.

2.5.4. Les points critiques et les facteurs influençant

Un point critique est une étape d'un procédé qui est importante pour le déroulement de celui-ci. Un facteur influençant est une condition opératoire ou environnementale qui peut influencer la conformité du résultat si ce dernier est changé pendant le déroulement du procédé. Pour maîtriser ces facteurs, des tests peuvent être mis en place durant le procédé. Ils sont identifiés grâce à une revue des procédés par le site émetteur et communiqués au site receveur pour faciliter le transfert et les essais du design expérimental. Le site receveur devra mettre en place les mesures pour limiter ou abroger les facteurs influençant.

2.5.5. Les documents qualité

Il est recommandé d'utiliser un document unique pour avoir une traçabilité du transfert claire. Chaque activité transférée devra faire l'objet d'un protocole de transfert tel qu'il est décrit dans le protocole. Toute déviation au présent protocole est détaillée et justifiée dans le rapport de validation.

2.5.6. Le rapport de validation du transfert

Le rapport final doit mentionner clairement la conclusion du transfert :

- Réussite du transfert
- Ou échec du transfert

Il doit être signé par les deux parties afin de formaliser la fin du transfert et être annexé au protocole de transfert. La signature du rapport de validation met fin au transfert. Le protocole et le rapport de transfert sont archivés sur le site receveur en version papier et/ou numérique (annexe III : rapport de transfert).

3. Troisième partie : Etapes opérationnelles du transfert

3.1. Méthodologie

Pour chaque procédé, une revue a été effectuée en se concentrant sur les points critiques et les facteurs influençant, la faisabilité technique sur le site receveur a été étudiée et enfin des outils de transmission et d'évaluation des compétences et des connaissances ont été développés.

Pour la faisabilité technique, les GT ont validé les implantations des équipements sur le site receveur en prenant en compte les conditions environnementales. Les déplacements au sein du laboratoire de Lyon ont aussi été étudiés pour éviter les contaminations croisées par exemple lors de la mise en œuvre d'un procédé. Un inventaire des réactifs, des consommables, du petit matériel et de la verrerie a été établi par le site de Saint-Denis pour que le site de Lyon s'assure que tout soit disponible ou bien anticipe des commandes si nécessaire. Le site de Saint-Denis a aussi identifié les points critiques et les facteurs influençants par la revue des procédés transférés. Pour assurer la formation des agents de Lyon, un planning et un plan de formation a été établi par le GT en fonction des disponibilités de chaque agent. Dans le cas d'un nouvel équipement, le fabricant a assuré une formation technique sur le site de Lyon puis les agents de Saint-Denis ont contribué à former les agents de Lyon sur la méthode analytique.

Enfin, après leur formation, les agents impliqués dans le transfert ont répondu à des QCM afin d'évaluer leur connaissances sur les procédés transférés. Ces QCM ont été préparés par le site de Saint-Denis.

L'étude de trois procédés sera présentée, dans le cadre de ce travail, à savoir : la détermination de la taille moléculaire de monovalents d'un vaccin, la détermination de la taille moléculaire des albumines et la détection virale dans les MDS par une technique de biologie moléculaire (PCR VHC).

3.2. Application au procédé de détermination de la taille moléculaire d'une substance active d'un vaccin

Pour ce procédé destiné à être transféré pendant la deuxième phase du transfert intermédiaire en 2023, le travail s'est concentré sur l'étude des points critiques et des facteurs influençant.

3.2.1. Revue du procédé



Figure 5 : Schéma des principales étapes du procédé DTM de monovalent d'un vaccin

Le vaccin est composé de plusieurs valences bactériennes. La détermination de la taille moléculaire est réalisée individuellement sur chaque valence, appelé aussi monovalent, entrant dans la composition du vaccin. Pour cela, trois grandes étapes sont nécessaires : la fabrication de la colonne chromatographique, la chromatographie d'exclusion stérique (HPLC SEC) et la colorimétrie. Ces étapes sont présentées dans la figure 5 ci-dessus.

Dans un premier temps, la colonne chromatographique doit être préparée à partir d'un gel de sépharose. Ce gel est rincé plusieurs fois avec une solution saline et mis à décanter avant d'être dégazé (annexe IV : étapes de rinçage et sédimentation du gel de sépharose). En effet, il ne faut pas que des bulles d'air soient prises dans le gel car cela pourrait créer des chemins préférentiels à travers la colonne. D'autre part, le gel ne doit jamais être exposé à l'air, il faut donc toujours veiller à laisser une petite couche de solution saline au-dessus. Ensuite, la colonne est branchée sur le système HPLC avec une pression assez forte pour la tasser. A cette étape, le serrage des joints et des vis d'ajustement est primordial pour que la colonne puisse être bien tassée et pour assurer l'étanchéité de l'ensemble (annexe V : montage d'une colonne). Une fois la colonne

tassée, le nombre de plateaux théoriques du gel de sépharose est évalué en injectant une solution donnée. Puis la colonne est calibrée en injectant une solution test. Ces deux étapes sont importantes pour vérifier que la colonne permet de bien séparer les molécules en fonction de leur taille moléculaire.

La seconde étape est la séparation des molécules par HPLC SEC. Pour cela, il faut choisir la méthode paramétrée préalablement avec le bon débit, les bons volumes d'injection et les bonnes pressions. Ces paramètres sont détaillés dans l'instruction opératoire du procédé. D'autre part, il faut être vigilant de ne pas laisser des bulles d'air entrer dans les capillaires lors de l'installation de la phase mobile (PM) sur la chaîne HPLC. Une purge du système peut donc être nécessaire pour éliminer les bulles d'air avant de démarrer l'analyse (annexe VI : modules d'HPLC). Un autre point critique est la disposition des échantillons collectés après la séparation par la colonne chromatographique. L'identification des échantillons collectés est importante car l'étape suivante de colorimétrie est réalisée avec un réactif spécifique en fonction du type de monovalent analysé. Pour éviter de mélanger les échantillons, un plan de collecte est mis en place (annexe VII : plan général de la collecte des échantillons après séparation par SEC).

Pour la dernière étape, la colorimétrie est automatisée grâce à un robot de distribution. Ce robot permet de prélever les échantillons et les réactifs pour les déposer dans la plaque à l'aide d'une pipette multicanaux électronique. Plusieurs fractions sont collectées par échantillons sur l'HPLC puis les fractions sont distribuées en doublon par le robot sur la plaque. Pour cela, il faut que les échantillons, le CQ et le blanc soient disposés dans le bon ordre afin que le robot distribue les réactifs dans les puits de la plaque selon le plan préétabli (annexe VIII : plan d'une plaque de colorimétrie et annexe IX : plan d'une collecte d'échantillons). Comme tout robot, des défaillances peuvent survenir. Il est donc important que l'opérateur reste à côté du robot pour suivre les opérations et le recharger en cônes de pipetage et en réactif aux emplacements prévus (annexe X : disposition du robot). D'autre part, la plaque doit toujours être déposée sur un support propre. En effet, le faisceau du lecteur UV traverse l'échantillon

par le dessous de la plaque, donc si une particule ou une poussière est présente sous la plaque, elle risque de diffuser le signal ce qui peut rendre un résultat incohérent. Ces différents paramètres sont résumés dans le tableau III ci-dessous.

Etapes	Points critiques	Facteurs influençant	Moyens de maîtrise	Supports constitués
Fabrication des colonnes	Rinçage du gel	Bulles d'air dans le gel	Calibration de la colonne	Annexe IV
	Montage de la colonne	Air dans la colonne		Annexe V
HPLC	Méthode HPLC	Paramètres HPLC	Double vérification	QCM d'habilitation
	Installation de la phase mobile	Bulles d'air dans les capillaires	Purge du système	Annexe VI
	Identification échantillons	Erreur humaine	Observation visuelle	Annexe VII
Colorimétrie	Identification échantillons, CQ, blanc	Erreur humaine	Observation visuelle	Annexe VIII et IX
	Robot de distribution	Volume de prélèvement par la pipette	Observation visuelle	Annexe X
	Lecture de la plaque	Particules ou poussières sous la plaque	Colorimétrie	QCM d'habilitation

Tableau III : Paramètres du procédé de DTM des monovalents d'un vaccin

La maintenance préventive de l'équipement est aussi primordiale. Le changement de certaines pièces doit être planifié et réalisé par un opérateur. Un fritté est présent dans la vanne de purge, ce dernier doit être changé fréquemment et/ou après constat que l'appareil est en surpression. De même, lorsqu'un capillaire est pincé ou défectueux, une surpression ou des fuites de phase mobile peuvent être observées et le capillaire

doit alors être remplacé. Enfin, la phase mobile étant un sel, un rinçage à l'eau chaude des capillaires doit être réalisé tous les deux mois pour éviter que les sels obstruent les capillaires ou d'autres parties de l'appareil.

3.2.2. Faisabilité technique

La faisabilité technique du site receveur a été évaluée grâce à la revue du procédé notamment. Dans un premier temps, l'implantation des équipements a été décidée en fonction des conditions environnementales et de la place disponible sur le site receveur. Certaines pièces du laboratoire ayant été choisies pour les équipements ont ainsi été réaménagées avec l'ajout de paillasse et optimisées en supprimant certains équipements ou bureau non utilisés. Ainsi, la proximité des différents équipements, la capacité de stockage des consommables et un réfrigérateur pour le stockage de certains réactifs ont été pris en compte pour ce réaménagement. D'autre part, la manipulation de certains réactifs concentrés nécessite la disposition d'une hotte chimique et donc d'une pièce ventilée.

3.2.3. Transmission des compétences

Des solutions sont apportées pour maîtriser ces points critiques et ces facteurs influençant. Des photos, des schémas et des captures d'écran ont été prises pour favoriser la transmission des compétences aux futurs agents habilités à ce procédé (annexes IV à X). Les instructions opératoires ont été mises à disposition des futurs agents habilités. Un QCM sera mis en place suite aux formations pour évaluer les connaissances acquises par l'agent sur le procédé (annexe XI : extrait du QCM sur le procédé DTM de monovalents d'un vaccin). De plus, afin de tracer et de renforcer le niveau de maîtrise des aspects de maintenance, toutes les opérations sont enregistrées dans un logiciel de gestion des équipements.

3.3. Application au procédé de détermination de la taille moléculaire des albumines

La DTM des albumines est réalisée par HPLC SEC qui permet de séparer les molécules en fonction de leur taille afin d'évaluer le pourcentage de polymères-agrégats, de dimères-monomères et de fragments. Le but est de vérifier l'intégrité de la protéine dans les solutions d'albumine. Ce procédé est décrit dans la monographie 0255 de la Pharmacopée Européenne.

3.3.1. Revue du procédé

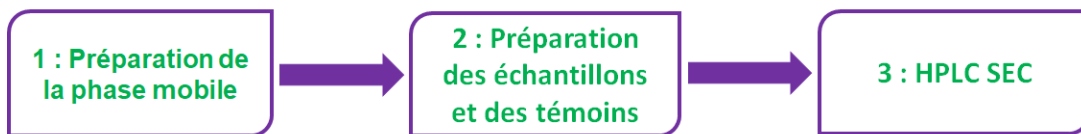


Figure 6 : Schéma des principales étapes du procédé DTM albumines

Afin de déterminer les points critiques et les facteurs influençant les paramètres analytiques, le procédé a été séparé en plusieurs étapes qui sont présentées dans la figure 6. La première étape est la préparation de la phase mobile et la deuxième étape est la préparation des solutions témoins et des échantillons. Puis, la troisième étape est l'HPLC SEC incluant une étape de lavage de la colonne parfois nécessaire à la fin du procédé.

Lors de la première étape, les points critiques de la préparation de la phase mobile sont la pesée de chaque réactif et la filtration de la phase mobile avant utilisation. En effet, il est important de bien la filtrer pour ne pas avoir de particules qui pourraient obstruer les capillaires de l'HPLC (annexe XII : filtration d'une phase mobile).

Ensuite, la préparation des témoins d'albumine nécessite de diluer la solution de référence pour obtenir une teneur finale de 1% puis d'aliquoter la solution dans des aliquots adéquats. Les échantillons sont aussi préparés par dilution de la solution initiale pour obtenir une concentration proche de 10% en protéines. Le taux de protéine initial

est indiqué sur le flacon de l'échantillon, il faut alors prélever un volume donné d'échantillon et d'ajouter le bon volume d'eau physiologique. Le seul point critique de ces deux étapes est la dilution des témoins et des échantillons.

Lors de la séparation des molécules par HPLC SEC, plusieurs points critiques ont été identifiés. Les paramètres de la méthode, tels que le volume d'injection ou encore le débit, sont enregistrés dans le logiciel de l'HPLC. Ces paramètres ne doivent pas être changés, il faut donc veiller à ne pas lancer l'analyse avec une méthode non paramétrée. D'autre part, il faut aussi s'assurer de la calibration de la colonne. Pour cela, un test est réalisé avec les témoins. Il est également important d'effectuer un rinçage arrière des pistons avec un mélange d'eau et d'alcool lorsque la phase mobile circule dans la chaîne.

Enfin, le lavage de la colonne est important pour éviter l'apparition de pics parasites sur le chromatogramme. Pour cela, il faut utiliser de l'eau ultrapure dans un premier temps puis un agent chaotropique dans un second temps.

Les points critiques et les facteurs influençant de ce procédé sont résumés dans le tableau IV ci-dessous.

Étapes	Points critiques	Facteurs influençant	Moyens de maîtrise	Supports constitués
Préparation de la phase mobile	Pesée des réactifs	Concentration de réactif	Double vérification	QCM d'habilitation
	Filtration de la phase mobile	Particules dans la phase mobile	Observation visuelle	Annexe XII
Préparation échantillons	Dilution des échantillons et des témoins	Volume prélevé	Tableau de dilution (dans l'instruction opératoire)	QCM d'habilitation
HPLC	Méthode HPLC	Paramètres HPLC	Double vérification	QCM d'habilitation
	Calibration de la colonne	Colonne non fonctionnelle	Paramètres conformes	QCM d'habilitation
	Lavage de la colonne	Résidus dans la colonne	Pas de pics parasites sur le chromatogramme	QCM d'habilitation

Tableau IV : Paramètres du procédé DTM albumine

3.3.2. Faisabilité technique

Dans un premier temps, l'implantation des équipements sur le site receveur a été validée en prenant en compte leur encombrement et les facteurs environnementaux influençant la méthode mis en évidence par la revue du procédé (annexe XIII : Implantation des équipements et déplacements dans le laboratoire de Lyon pour le procédé DTM Albumine). Puis un inventaire des consommables, réactifs, petit équipement et de la verrerie utilisée pour ce procédé a été réalisé par le site émetteur. Cet inventaire a permis au site receveur de vérifier que tous les éléments étaient disponibles sur le site ou d'en commander certains si nécessaire (annexe XIV : extrait de l'inventaire des réactifs, consommables et verrerie pour le procédé DTM albumines). Les flux dans le laboratoire du site receveur ont aussi été identifiés à l'aide d'un plan et de visite sur place. Un flux spécial pour les échantillons a été établi en raison de leur stockage pouvant être spécifique

3.3.3. Transmission des compétences

La formation des agents a été planifiée en fonction des dates d'installation et/ou de transfert des équipements. Pour ce cas, l'installation d'un nouvel équipement est prévue sur le site de Lyon. Le site de Lyon étant spécialisé dans les techniques biologiques, une formation à distance sur les principes généraux de l'HPLC et la méthode générale du procédé a été réalisée avec les agents de Lyon (annexe XV : schéma détaillé des étapes du procédé DTM albumine). Puis, pour se familiariser à la technicité du procédé, une formation pratique a été mise en place sur le site de Saint-Denis. Dans un deuxième temps, une formation sur l'équipement par le fabricant a été dispensée à Lyon pour maîtriser le nouvel équipement et le logiciel d'acquisition des données. Les agents seront habilités avec le nouvel équipement après cette formation selon la procédure habituelle.

Une revue des instructions opératoires sera nécessaire pour mettre à jour les informations du nouvel équipement.

Dans le cadre de leur habilitation, les techniciens répondent à un QCM ce qui permet de s'assurer qu'ils ont bien compris les principes généraux et les points critiques du procédé. Ce QCM a été rédigé spécifiquement dans le cadre du transfert intermédiaire.

3.4. Application au procédé de la recherche et l'identification du virus de l'hépatite C dans les pools de plasma

Le troisième procédé transféré est l'amplification et la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C dans des pools de plasma par une technique de RT PCR.

3.4.1. Revue du procédé

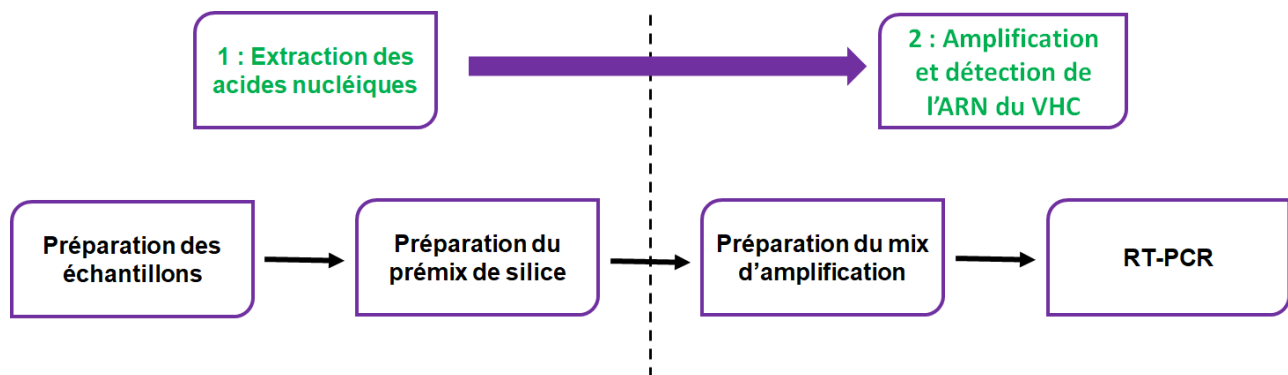


Figure 7 : Schéma des principales étapes du procédé PCR VHC

La figure 7 présente les deux grandes phases de ce procédé : l'extraction des acides nucléiques viraux dans un premier temps puis l'amplification et la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C.

Le premier facteur influençant est l'environnement. En effet, l'opérateur doit suivre impérativement un flux unidirectionnel dans le laboratoire et ne doit jamais revenir dans une salle précédente pour éviter toute contamination. Il est donc nécessaire de bien séparer et identifier les zones où sont réalisées chaque étape. Le chapitre 2.6.21 de la pharmacopée européenne précise notamment qu'une zone pré-PCR doit être séparée de la zone d'amplification, elle-même séparée de la zone post-PCR. (14)

Les points critiques de la première étape sont la vérification du volume de matrice et d'élution lors de la création de la liste d'extraction sur l'équipement, qui est nécessaire pour réaliser une extraction optimale. Il faut également vérifier le statut de l'équipement avant d'ouvrir son capot. Pour cela, un voyant sur l'automate et un autre sur l'écran de

contrôle indique le statut à l'opérateur. D'autre part, la préparation du premix de silice est aussi importante. La concentration de ces réactifs a été validée préalablement avec le fournisseur des réactifs. Enfin, les éluats doivent être récupérés dans les trente minutes suivant la fin de l'extraction car les billes de silice qui captent les acides nucléiques sont magnétiques et pourraient retomber dans les éluats après ce délai d'attente.

Lors de l'étape d'amplification, la préparation du mix d'amplification est un des points critiques. En effet, la concentration de ce mix a aussi été validée avec le fournisseur. De plus, le démarrage de la RT PCR doit se faire dans les 50 minutes après sa préparation car les enzymes du mix pourraient être moins actives après ce délai. Enfin, la distribution des échantillons et des réactifs dans les puits des microplaques doit être minutieuse pour ne pas inverser des échantillons ou distribuer de manière non homogène le mix. Un plan de plaque a été mis en place pour maîtriser ce point.

Les paramètres de ce procédé sont résumés dans le tableau V ci-dessous.

Etapes	Points critiques	Facteurs influençant	Moyens de maîtrise	Supports constitués
Toutes	Flux dans le laboratoire	Contamination croisée	Organisation du laboratoire	Annexe XVI
Extraction des acides nucléiques	Volume de matrice et d'élution	Volume prélevé	Sensibilisation des techniciens	QCM d'habilitation
	Préparation du mix de silice	Concentration des réactifs	Sensibilisation des techniciens	QCM d'habilitation
	Récupération des éluats	Récupération des éluats dans les 30 minutes	Sensibilisation des techniciens	QCM d'habilitation
Amplification et détection de l'ARN du VHC	Préparation du mix d'amplification	Concentration des réactifs	Sensibilisation des techniciens	QCM d'habilitation
	Démarrage de la RT PCR	Activité des enzymes, démarrage dans les 50 minutes	Sensibilisation des techniciens, projet d'améliorer la traçabilité de cette étape	QCM d'habilitation
	Distribution des échantillons et des réactifs	Erreur humaine	Plan de plaque intégré à la procédure	Plan de plaque

Tableau V : Paramètres du procédé PCR VHC

3.4.2. Faisabilité technique

Dans un premier temps, l'implantation des équipements sur le site receveur a été validée en prenant en compte leur encombrement et les facteurs influençant la méthode identifiés lors de la revue du procédé (annexe XVI : Implantation des équipements et déplacements dans le laboratoire de Lyon pour le procédé PCR VHC). Puis un inventaire des consommables, réactifs et petits équipements utilisés pour ce procédé a

été réalisé par le site émetteur (annexe XVII : extrait de l'inventaire des réactifs, consommables et verrerie pour le procédé PCR VHC). Cet inventaire a permis au site receveur de vérifier que tous les éléments étaient disponibles sur le site ou d'en commander certains si nécessaire. Pour ce procédé, l'étude des flux dans le laboratoire receveur a été plus poussée en raison du risque de contaminations croisées mis en évidence lors de la revue du procédé. Pour cela, les flux ont été établis à l'aide du plan du laboratoire receveur et grâce à des visites sur place. De ce fait, pour limiter ce risque de contamination croisée, il a été décidé que tous les déplacements dans le laboratoire avec une plaque en cours d'analyse se feront avec un support fermé spécifique pour les plaques de PCR.

3.4.3. Transmission des compétences

Dans le cas de ce procédé, les équipements du site de Saint-Denis sont transférés entièrement sur le site de Lyon. Avant le transfert, les techniciens sont formés sur le site de Saint-Denis avec les équipements qui seront transférés à Lyon. Un schéma détaillé de chaque étape a été réalisé pour que les techniciens ait une vue générale du procédé (annexe XVIII : schéma détaillé des étapes du procédé PCR VHC).

L'habilitation des techniciens devant se faire dans l'environnement où les analyses sont effectuées, elle aura donc lieu au laboratoire de Lyon selon la procédure habituelle.

Afin de s'assurer que les techniciens ont compris les principes généraux du procédé et les points critiques, un QCM leur a été soumis (annexe XIX : extrait du QCM sur le procédé PCR VHC). Ce QCM fait partie du processus d'habilitation et a été rédigé spécifiquement dans le cadre du transfert.

Conclusion

Un transfert d'activité est un projet d'envergure nécessitant une gestion rigoureuse. Outre le transfert des équipements, des consommables et des réactifs, le transfert des compétences est primordial, il repose sur une connaissance complète des méthodes.

Ce travail propose une méthodologie qui a été développée afin d'accompagner le transfert d'activités de contrôle des médicaments du site de Saint-Denis vers le site de Lyon. Préalablement au transfert, la criticité des procédés a été définie ce qui a permis de prioriser les procédés à transférer. D'autre part, la revue des normes et des référentiels a permis de construire une stratégie générale avec pour objet un protocole de transfert propre à chaque procédé. Les points clés et les facteurs influençant ont pu être identifiés grâce à la revue des procédés ce qui a contribué à évaluer la faisabilité technique sur le site de Lyon et à valider l'implantation des équipements sur ce site. Le développement d'outils de transmission des connaissances et des compétences a permis aux agents de mieux appréhender et comprendre les techniques analytiques transférées.

Les outils de transmission des compétences et les QCM de vérification seront intégrés au protocole de transfert. Ces outils pourront à l'avenir être utilisés lors des habilitations des agents pour mettre en évidence les points clés des procédés et s'assurer par la suite de leur bonne connaissance du procédé.

Les étapes suivantes du transfert n'ont pas pu être présentées ici. Il s'agit de la validation du transfert. En effet, le transfert n'étant pas finalisé lors de l'écriture de ce travail, le suivi de la mise en œuvre et la validation de celui-ci n'a pas pu être décrite.

Une stratégie générale du transfert ainsi définie pourra être reconduite lors des prochaines phases du transfert en 2023 et 2024. L'étude de la criticité des procédés a déjà permis de sélectionner des procédés en vue des prochaines phases du transfert. Le protocole mis en place pour les procédés transférés cette année pourra donc être

réutilisé pour les prochaines phases. De même, la revue des procédés et le type de supports établis pourront être reconduits.

L'utilisation d'outil de gestion du risque permet de consolider et de rationaliser la démarche.

A l'issue de cette première phase, un retour et un partage d'expériences permettra d'évaluer et d'améliorer cette méthodologie et de l'adapter si nécessaire pour les phases suivantes.

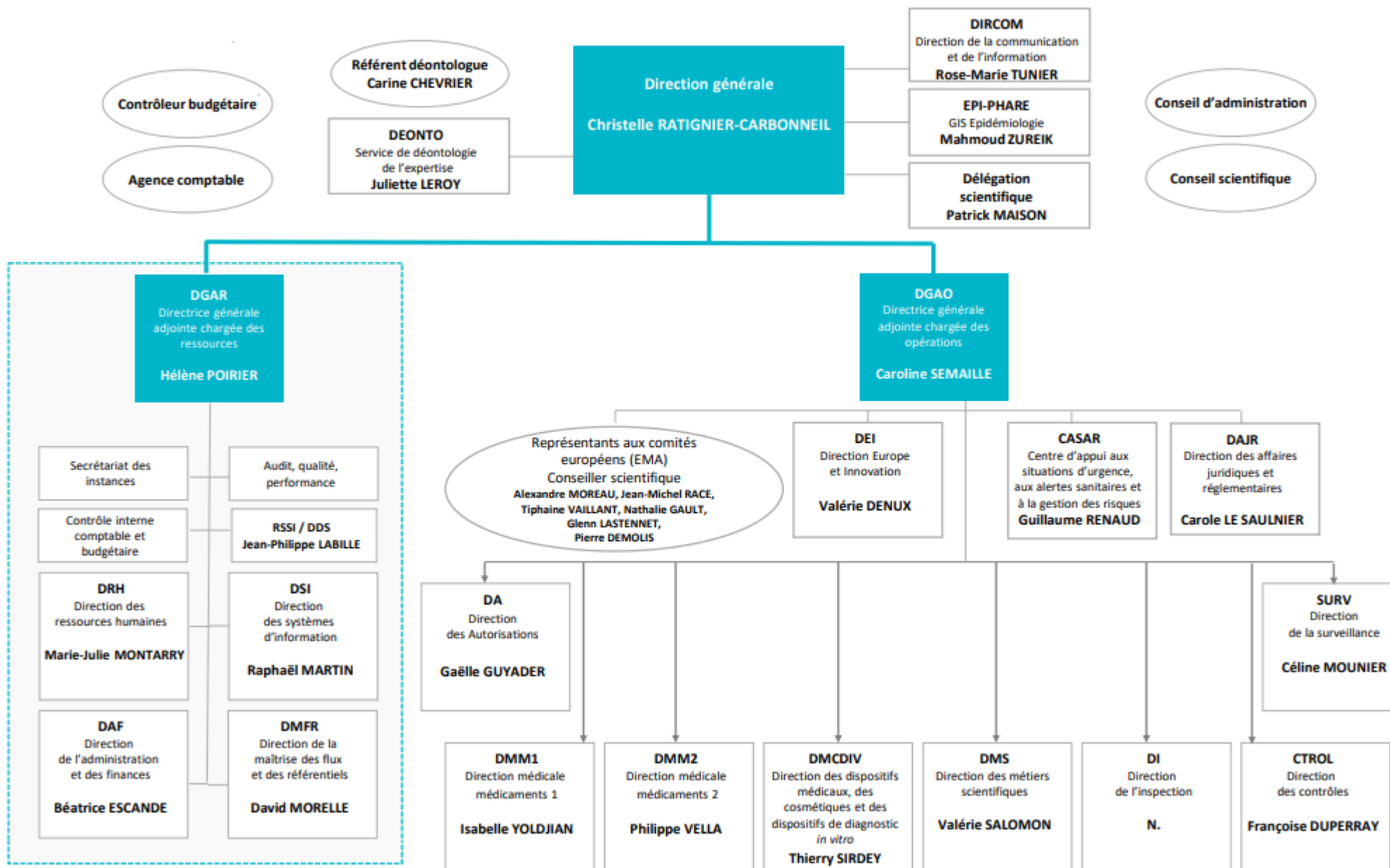
Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,
Eric BEYSSAC

Références bibliographiques

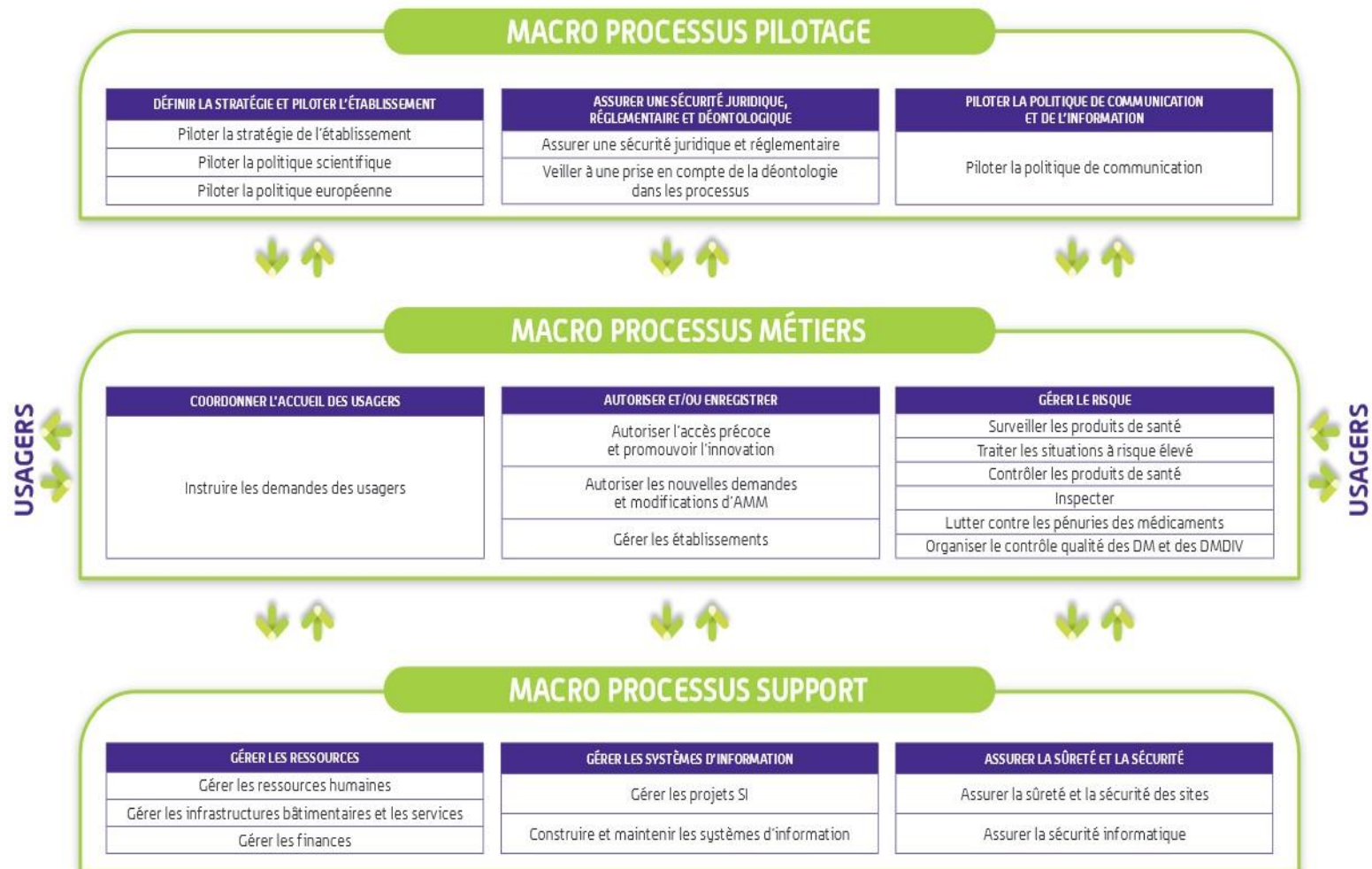
- (1) Union Européenne, Directive européenne 2001/83/CE, 6 novembre 2001
- (2) ANSM, les missions de l'ANSM, disponible sur : [Nos missions - Assurer la sécurité des produits de santé - ANSM \(sante.fr\)](#), consulté le 12 février 2022
- (3) EDQM, les missions des OMCL, disponible sur [OMCL - Background and mission - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé \(edqm.eu\)](#), consulté le 09 mars 2022
- (4) AFNOR, Management des risques d'un projet, FD X 50-117, avril 2003
- (5) EMA, ICH guideline Q9 on quality risk management, septembre 2015
- (6) AFNOR, Système de management de la qualité – Exigences, NF EN ISO 9001, 15 octobre 2015
- (7) AFNOR, Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais, NF EN ISO/CEI 17025, décembre 2017
- (8) AFNOR, Système de management des connaissances – Exigences, NF ISO 30401, mars 2019
- (9) OMS, WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing, WHO Technical Report Series, No. 961 Annex 7, 2011
- (10) EMA, Analytical method validation and transfer for biotechnology products, technical report No.57, 2012
- (11) USP, Transfer of analytical procedures, chapitre 1224, 2012
- (12) USP, Validation of compendial procedures, chapitre 1225, 2012
- (13) USP, Verification of compendial procedures, chapitre 1226, 2017
- (14) EDQM, Techniques d'amplification des acides nucléiques, monographie 2.6.21, 2014

Annexe I : Organigramme général de l'ANSM (au 1^{er} juin 2022)



Annexe II : Cartographie des Macro-processus du SMQ de l'ANSM

CARTOGRAPHIE DES MACRO PROCESSUS - JUIN 2021



Annexe III : rapport de transfert (1/2)

RAPPORT DE TRANSFERT D'ACTIVITE (METHODE X)

1. Objet

Ce document est utilisé dans le cadre du transfert des activités de Saint Denis vers Lyon. Il constitue le rapport de transfert d'activité de chaque méthode, il est complété pour chaque méthode transférée en indiquant tout commentaire pertinent et la date de réalisation de chaque élément.

La liste complète des équipements, petit matériel, consommables et réactifs ainsi que leur emplacement est jointe en annexe 1.

Un rapport de vérification des performances de la méthode analytique selon le protocole défini est joint en annexe 4.

1. Locaux

Pièces concernées :

Conformité des pièces aux conditions analytiques :

Définitions des flux : voir diagramme Spaghetti en annexe 2.

Mise à jour du plan du laboratoire de Lyon :

2. Equipements

2.1. Equipements et petit matériel transférés

Identification équipement	Numéro inventaire	Etat de l'équipement au départ (Saint-Denis) + date	Etat de l'équipement à l'arrivée (Lyon) + date	Date de l'IQ/OQ	Date MAJ QUALIMS (emplacement et RE + suppléant)

2.2. Nouveaux équipements utilisés

Identification équipement	Numéro inventaire	Appareil neuf ou existant ?	Date de l'IQ/OQ	Date MAJ QUALIMS (emplacement et RE + suppléant)

Annexe III : rapport de transfert (2/2)

3. Consommables, réactifs et échantillons

Conformité des conditions de stockage, incluant température et place suffisante :

Réfèrent commande pour la méthode :

Suppléant commande pour la méthode :

Fichiers de gestion de stock des réactifs :

4. Personnel

Habilitation d'au moins deux techniciens et deux scientifiques par méthode :

Prénom Nom	Fonction	Pôle	Date d'habilitation
	Technicienne		
	Technicien		
	Scientifique		

Fiches d'habilitation à la méthode (incluant accueil nouvel arrivant le cas échéant) : voir annexe 3.

Mise en place de la gestion des habilitations dans le LIMS :

5. Documentation et enregistrements

Mise à jour des procédures concernées :

Code procédure	Intitulé	Source (pôle)	Date d'approbation
	Prévention des risques	CBIOMI	
	Dosage...	CPBIO	

Accessibilité des données relatives à la méthode (rapport de validation, carte de contrôle, habilitations, FDS, manuel d'utilisation, dossiers PTS, procédures et IO, gestion des réactifs...) :

6. Vérification des performances de la méthode

6.1. Essai de prise en main sur le site de Lyon

Date des essais :

Résultat de l'essai d'adaptation :

6.2. Essais de vérification des performances / revalidation de la méthode

Date des essais :

Résultat :

Le rapport de transfert de la méthode analytique est joint en annexe 4.

7. Conclusion

Commentaires et/ou déviation au protocole de transfert :

Le transfert de la méthode X est validé le XX.

Signatures :

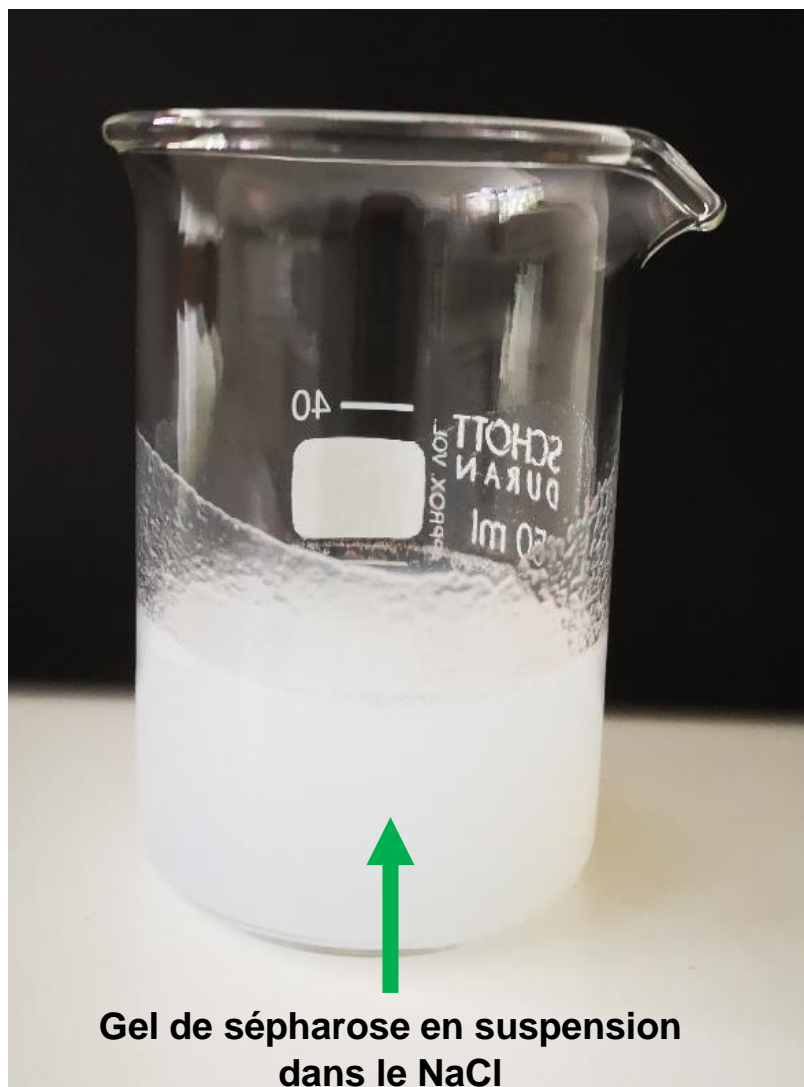
Scientifique pilote

Chef de pôle CPBIO

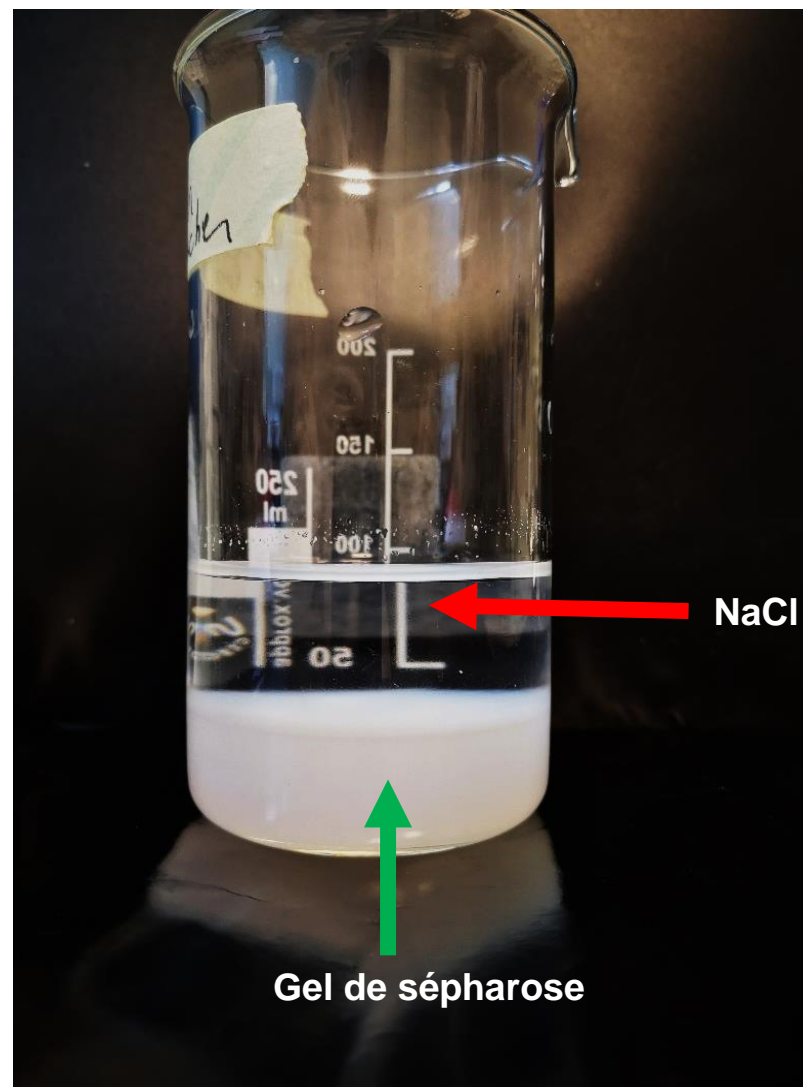
Chef de pôle CBIOMI

Annexe IV : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Etapes de rinçage et de sédimentation du gel de sépharose

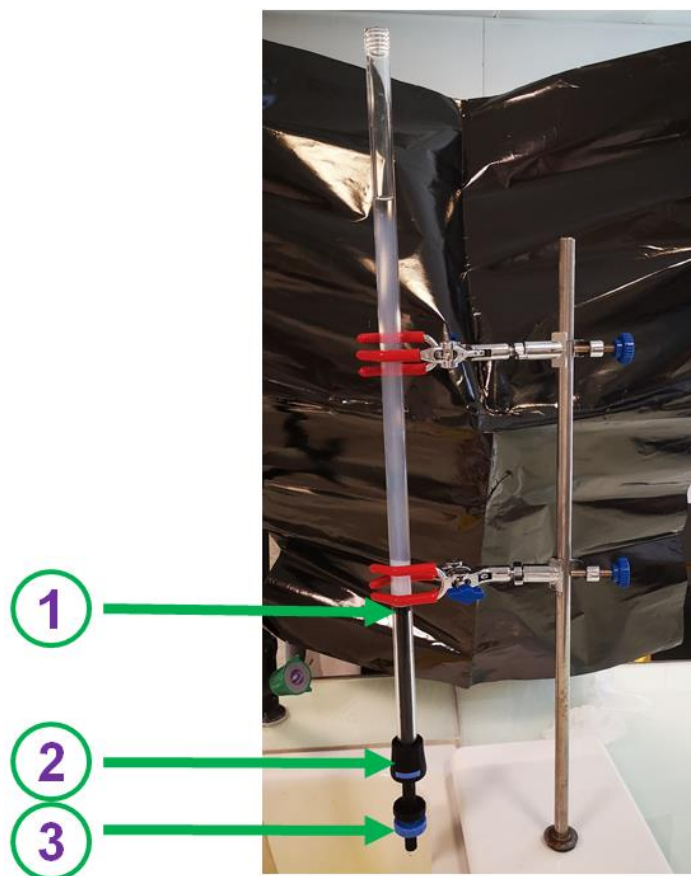
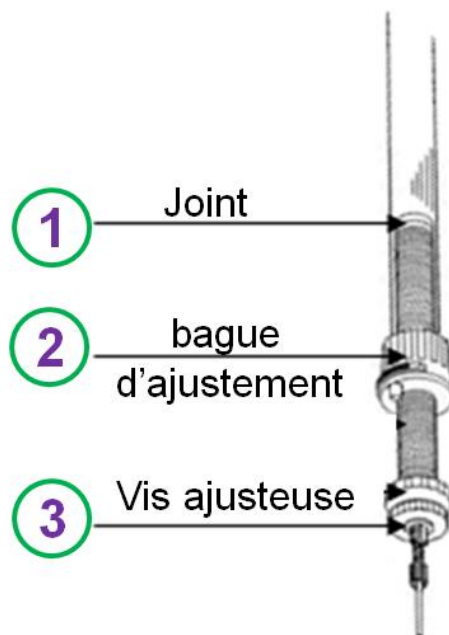
Avant sédimentation



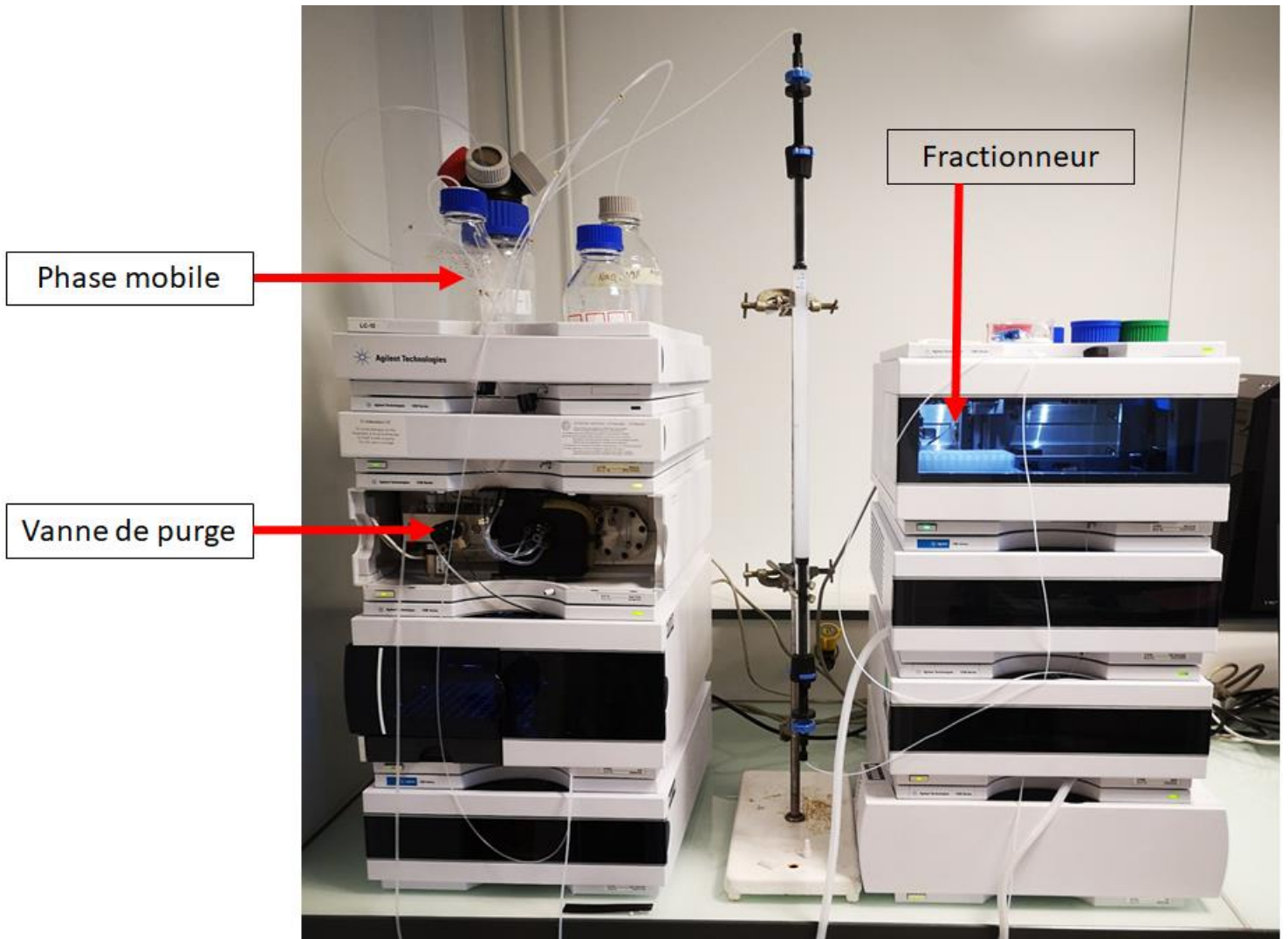
Après sédimentation



Annexe V : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Montage d'une colonne

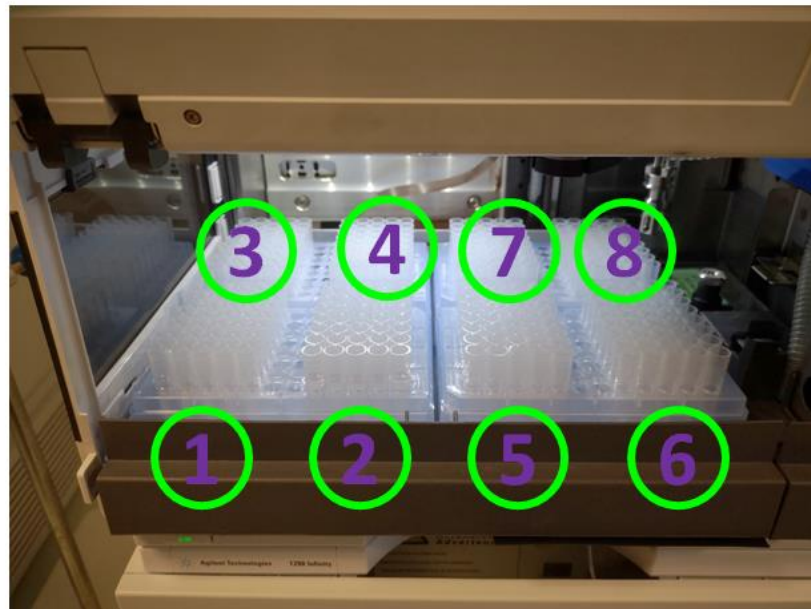


Annexe VI : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Modules d'HPLC



Annexe VII : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Plan général de la collecte des échantillons après séparation par SEC

N° de collecte	3	4	7	8	
Arrière gauche (Code séquence P2)					Arrière droit (Code séquence P4)
Avant gauche (Code séquence P1)					Avant droit (Code séquence P3)
N° de collecte	1	2	5	6	

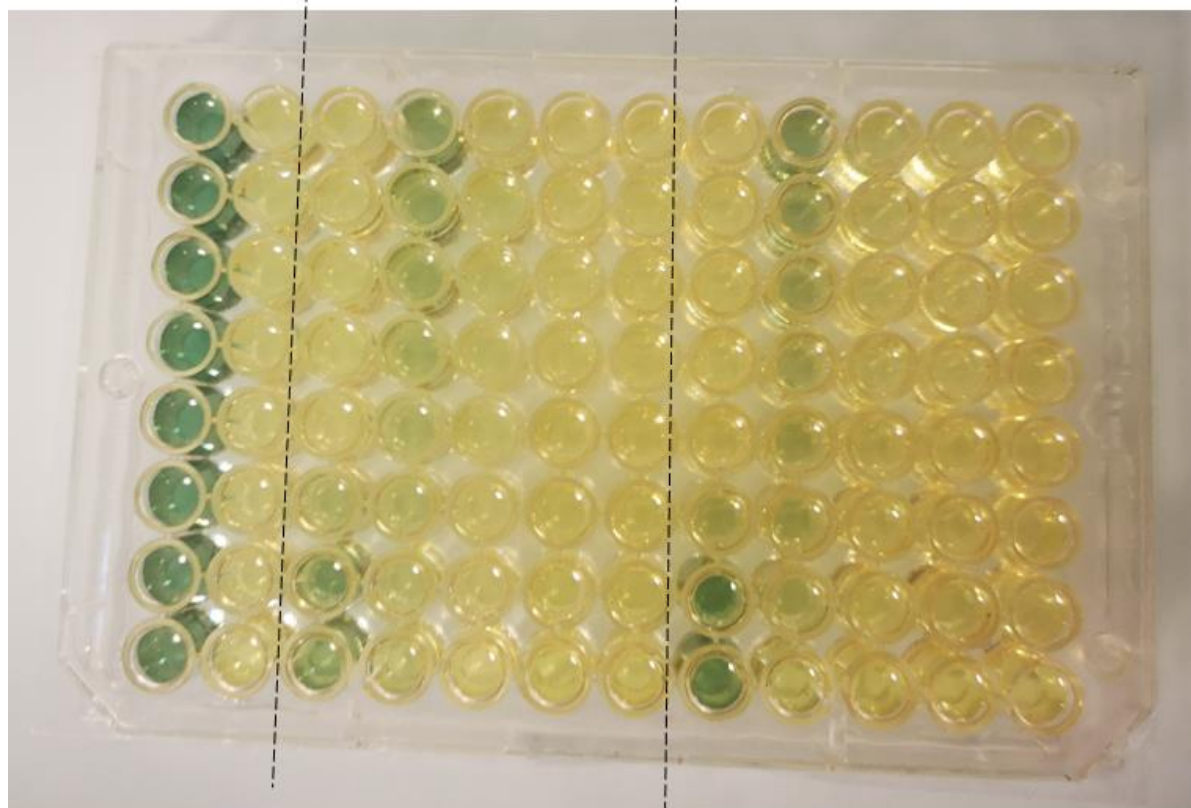


Annexe VIII : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Plan d'une plaque de colorimétrie

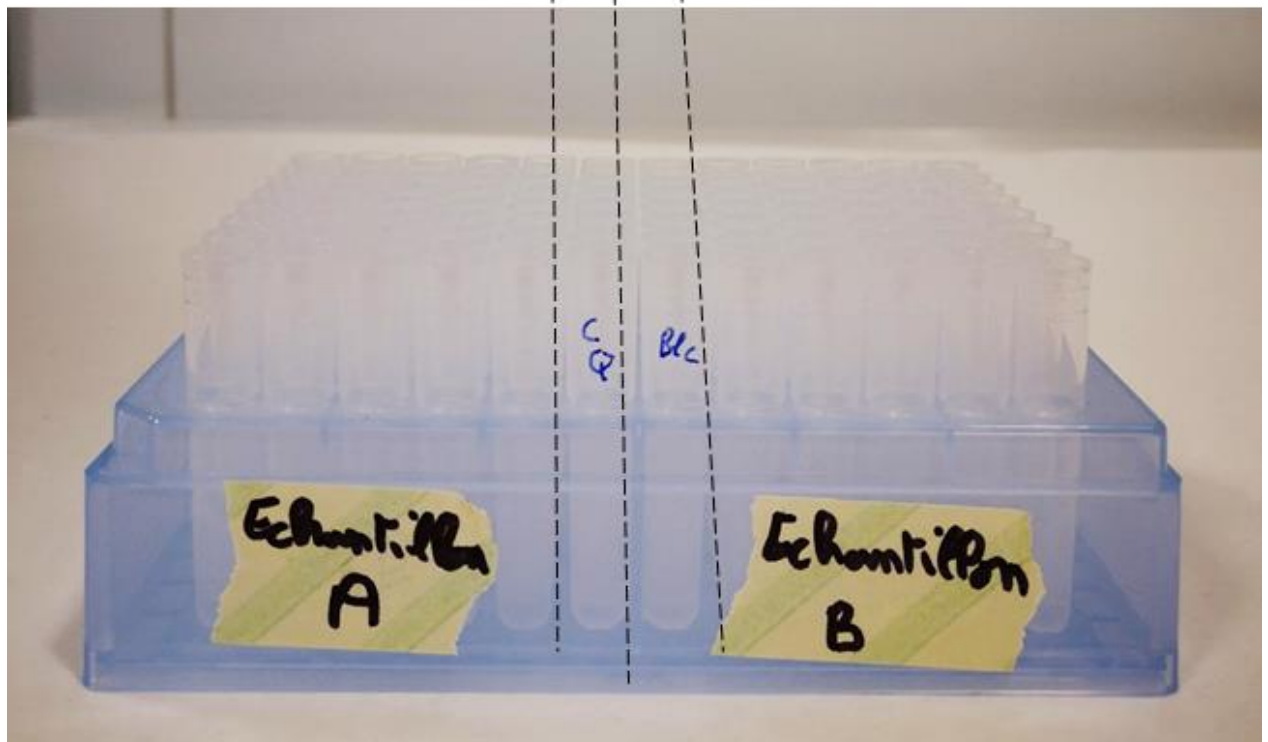
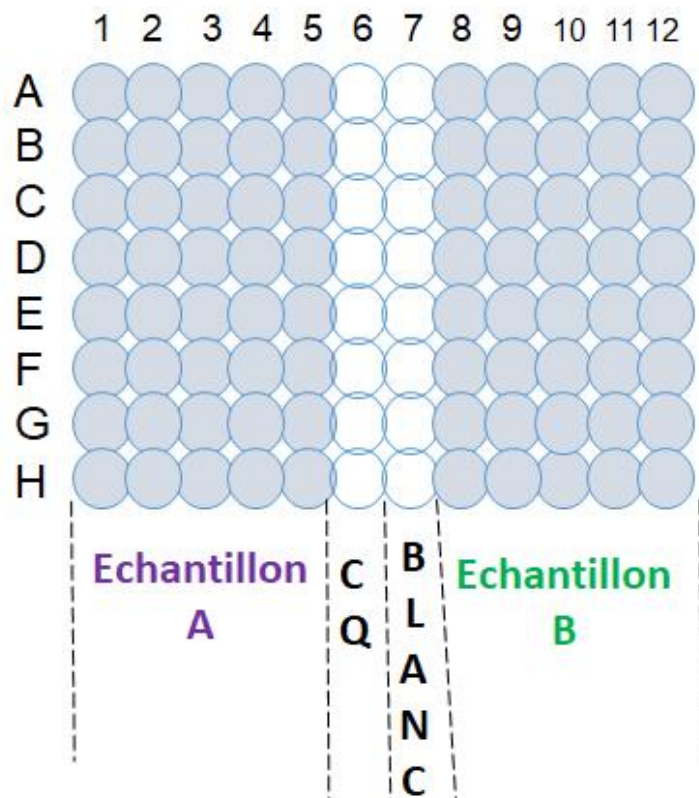
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CQ	B1c	frac 1	frac 9	frac 17	frac 25	frac 33	frac 1	frac 9	frac 17	frac 25	frac 33
B	CQ	B1c	frac 2	frac 10	frac 18	frac 26	frac 34	frac 2	frac 10	frac 18	frac 26	frac 34
C	CQ	B1c	frac 3	frac 11	frac 19	frac 27	frac 35	frac 3	frac 11	frac 19	frac 27	frac 35
D	CQ	B1c	frac 4	frac 12	frac 20	frac 28	frac 36	frac 4	frac 12	frac 20	frac 28	frac 36
E	CQ	B1c	frac 5	frac 13	frac 21	frac 29	frac 37	frac 5	frac 13	frac 21	frac 29	frac 37
F	CQ	B1c	frac 6	frac 14	frac 22	frac 30	frac 38	frac 6	frac 14	frac 22	frac 30	frac 38
G	CQ	B1c	frac 7	frac 15	frac 23	frac 31	frac 39	frac 7	frac 15	frac 23	frac 31	frac 39
H	CQ	B1c	frac 8	frac 16	frac 24	frac 32	frac 40	frac 8	frac 16	frac 24	frac 32	frac 40

Echantillon A :
1^{ère} distribution

Echantillon A :
2^{ème} distribution



Annexe IX : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Plan d'une collecte d'échantillons

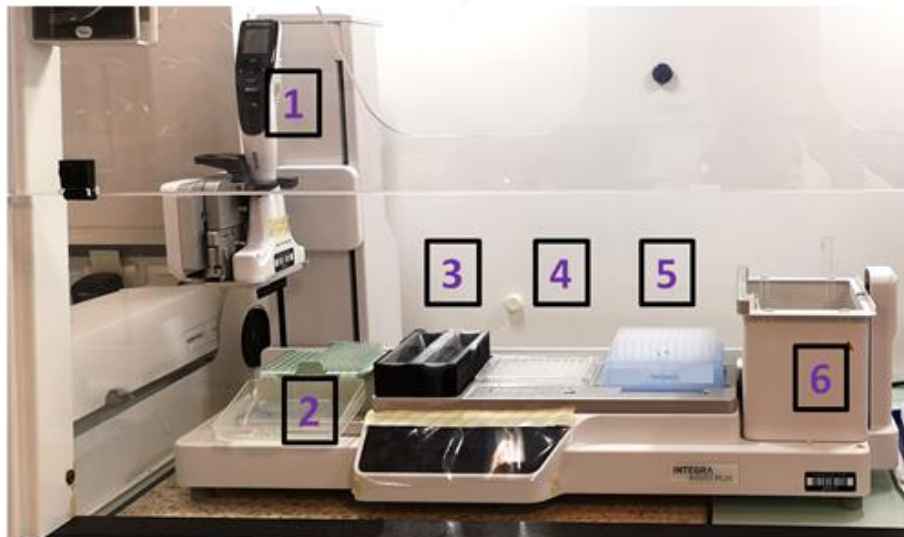


Annexe X : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Disposition du robot en dehors et en cours d'utilisation

Disposition du robot vide



- 1** Pipette
- 2** Cônes
- 3** Réservoir réactif
- 4** Plaque
- 5** Echantillons/CQ/blancs
- 6** Poubelle



Disposition du robot en cours d'utilisation

Annexe XI : Support de formation du procédé DTM de monovalent d'un vaccin
Extrait du QCM sur le procédé DTM de monovalents d'un vaccin

QCM 1 : Quel est la technique utilisée pour déterminer la taille moléculaire des monovalents du vaccin ?

- A : HPLC par échanges d'ions
- B : Electrophorèse capillaire
- C : HPLC par exclusion stérique
- D : HPLC par phase inverse

QCM 2 : Quel est le principe de l'HPLC par exclusion stérique ?

- A : séparer les molécules par gravité
- B : séparer les molécules en fonction de leur charge en traversant un champ électromagnétique
- C : couper les molécules en fragments pour les séparer
- D : séparer les molécules par leur taille en traversant un gel poreux

QCM 3 : A propos de l'HPLC par exclusion stérique en gel de sépharose, quelle(s) affirmation(s) est (sont) vraie(s) ?

- A : les molécules les plus petites sont éluées plus tardivement que les plus grosses
- B : les molécules les plus petites sont éluées en premier
- C : Les molécules les plus grosses sont éluées en premier
- D : les molécules les plus grosses sont éluées plus tardivement que les plus petites
- E : Toutes les molécules sont éluées en même temps

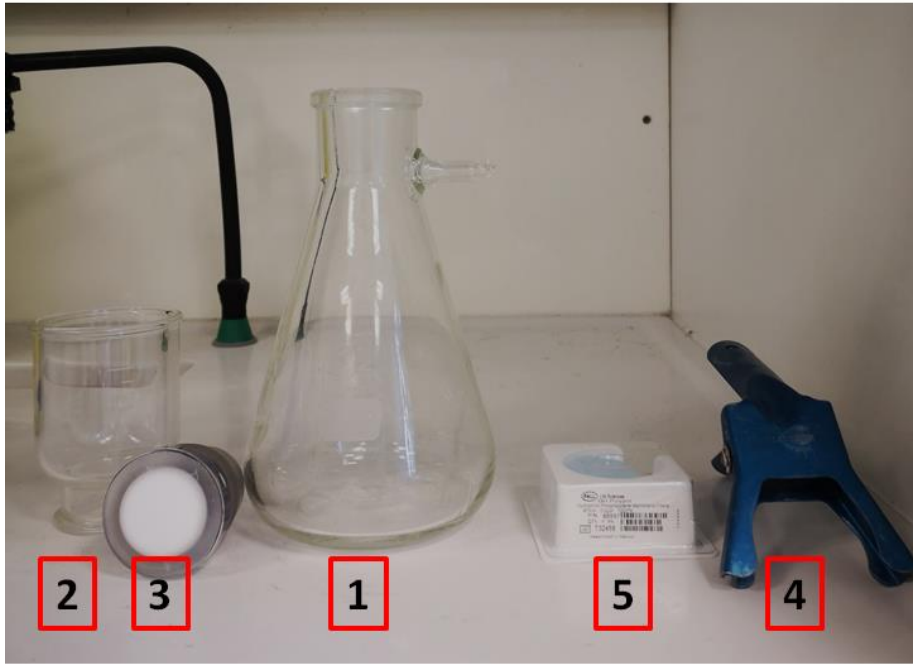
QCM 4 : A propos de l'HPLC par exclusion stérique, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Le K_d est le coefficient de distribution
- B : V_0 est le plus grand volume de phase mobile nécessaire pour éluer une petite molécule parcourant le plus long chemin possible dans la colonne
- C : V_i est le plus petit volume de phase mobile nécessaire pour éluer une molécule suffisamment grosse pour ne pas passer par les pores des particules d'une colonne
- D : Le gel d'agarose peut séparer des molécules allant de 60 à 20 000 kDa

QCM 5 : Concernant la DTM d'un monovalent du vaccin, quelles affirmations sont vraies ?

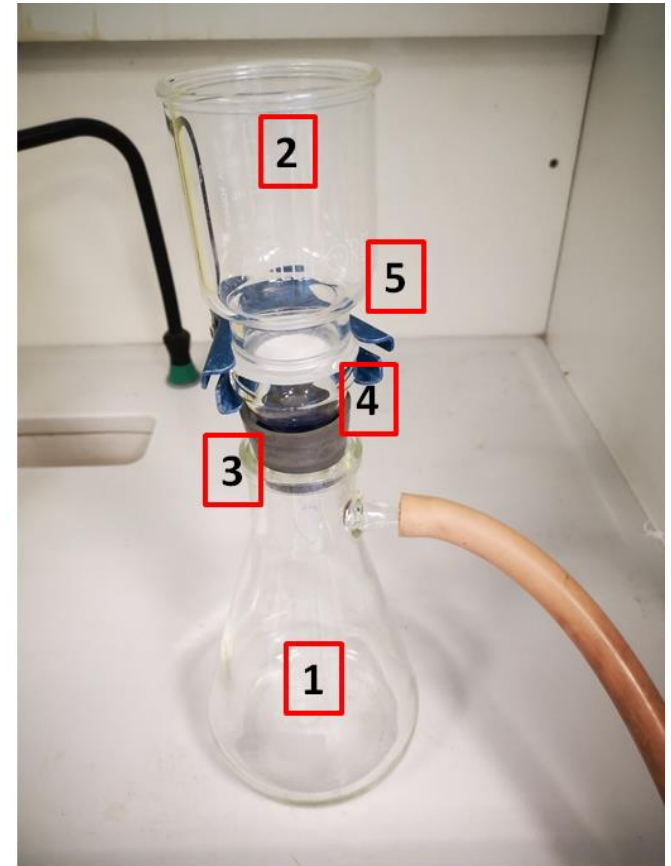
- A : la phase stationnaire permet d'éluer les échantillons à travers la phase mobile
- B : la phase mobile permet d'éluer les échantillons à travers la phase stationnaire
- C : la phase stationnaire est constituée de pores à diamètre variable
- D : la phase mobile est constituée de pores à diamètre viable

Annexe XII : Support de formation du procédé DTM albumines
Filtration d'une phase mobile



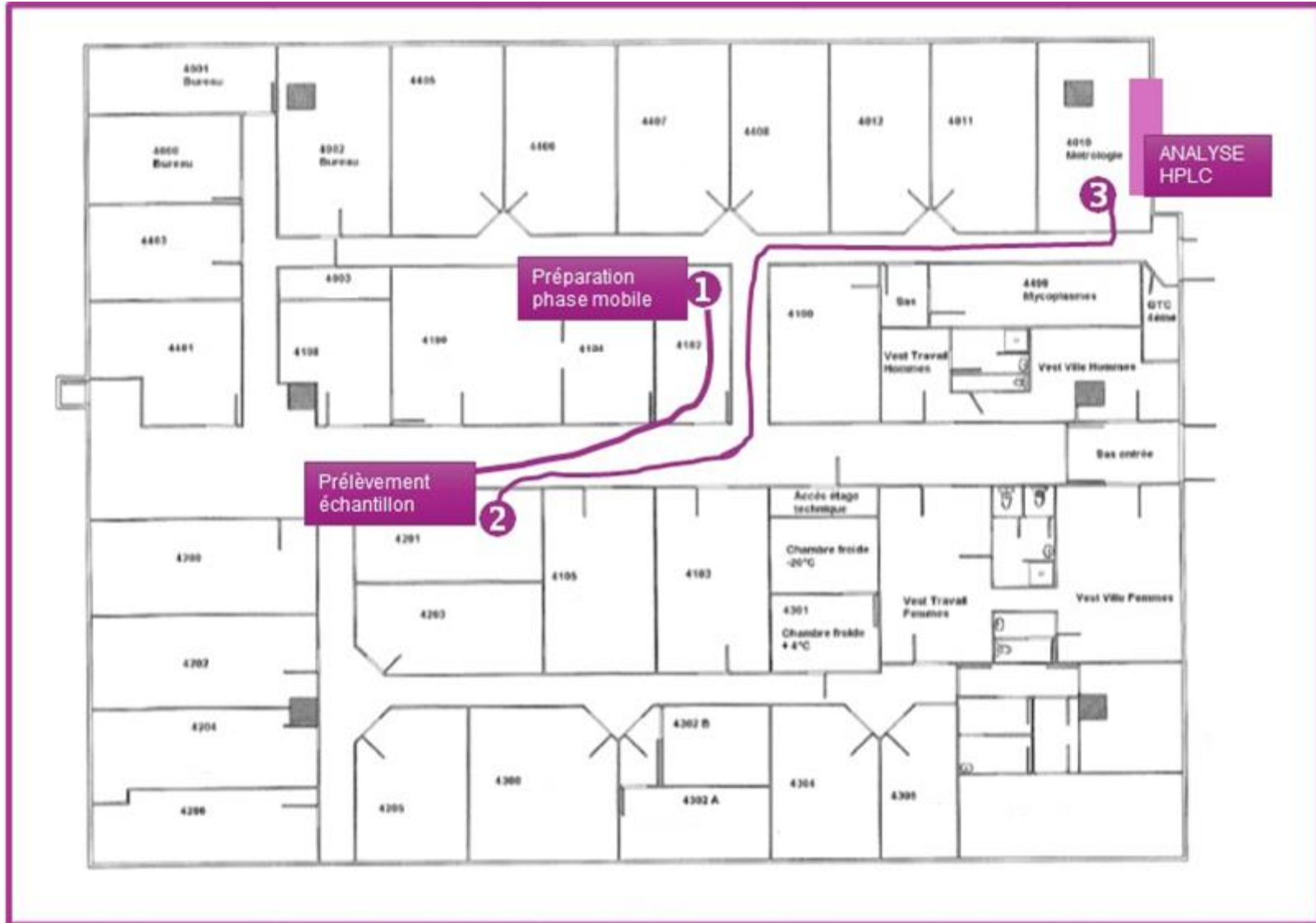
Avant le montage

- 1 : fiole à vide
- 2 : entonnoir
- 3 : fritté
- 4 : pince
- 5 : filtre en papier



Après le montage

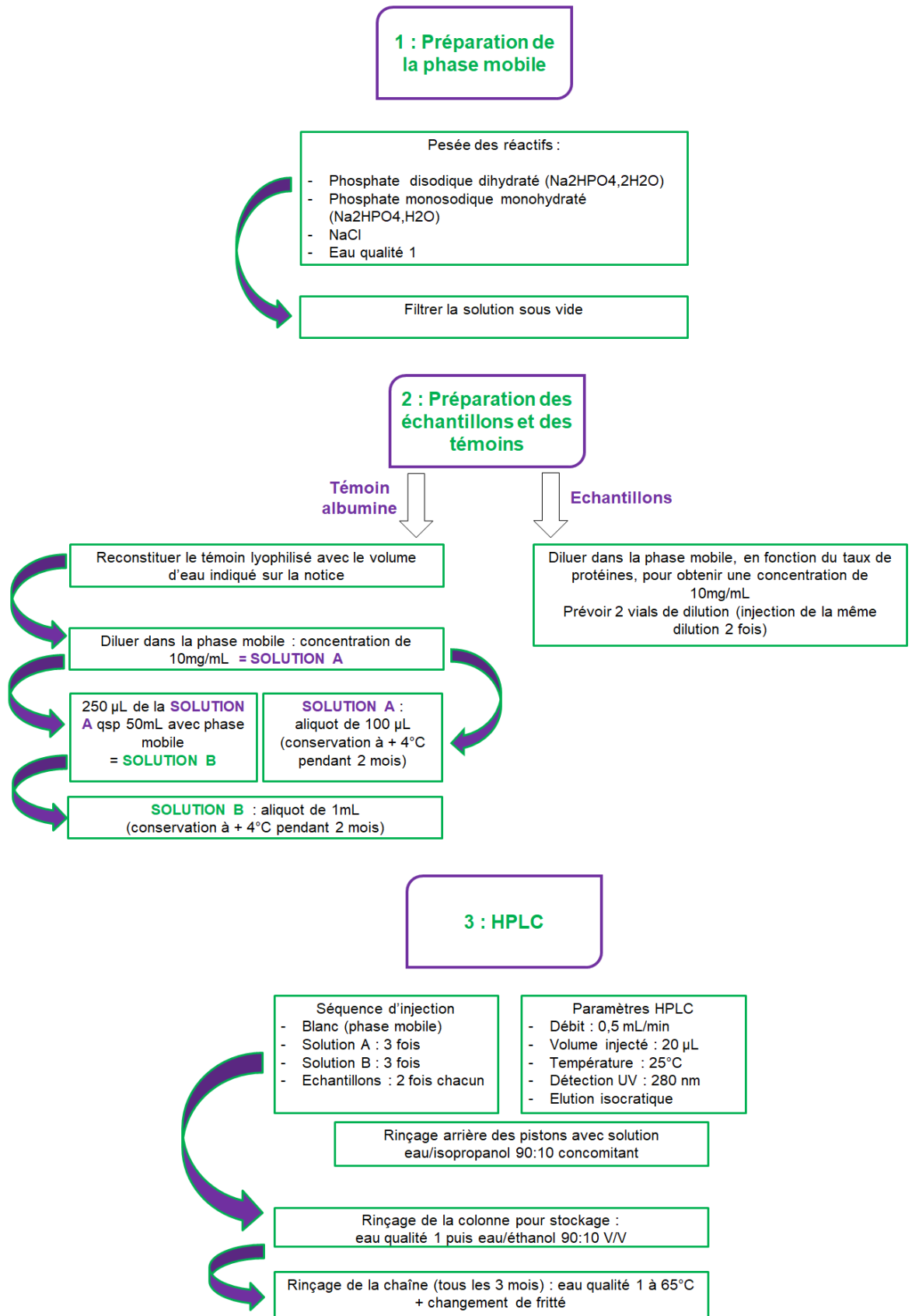
Annexe XIII : Implantation des équipements et déplacements dans le laboratoire de Lyon pour le procédé DTM Albumine



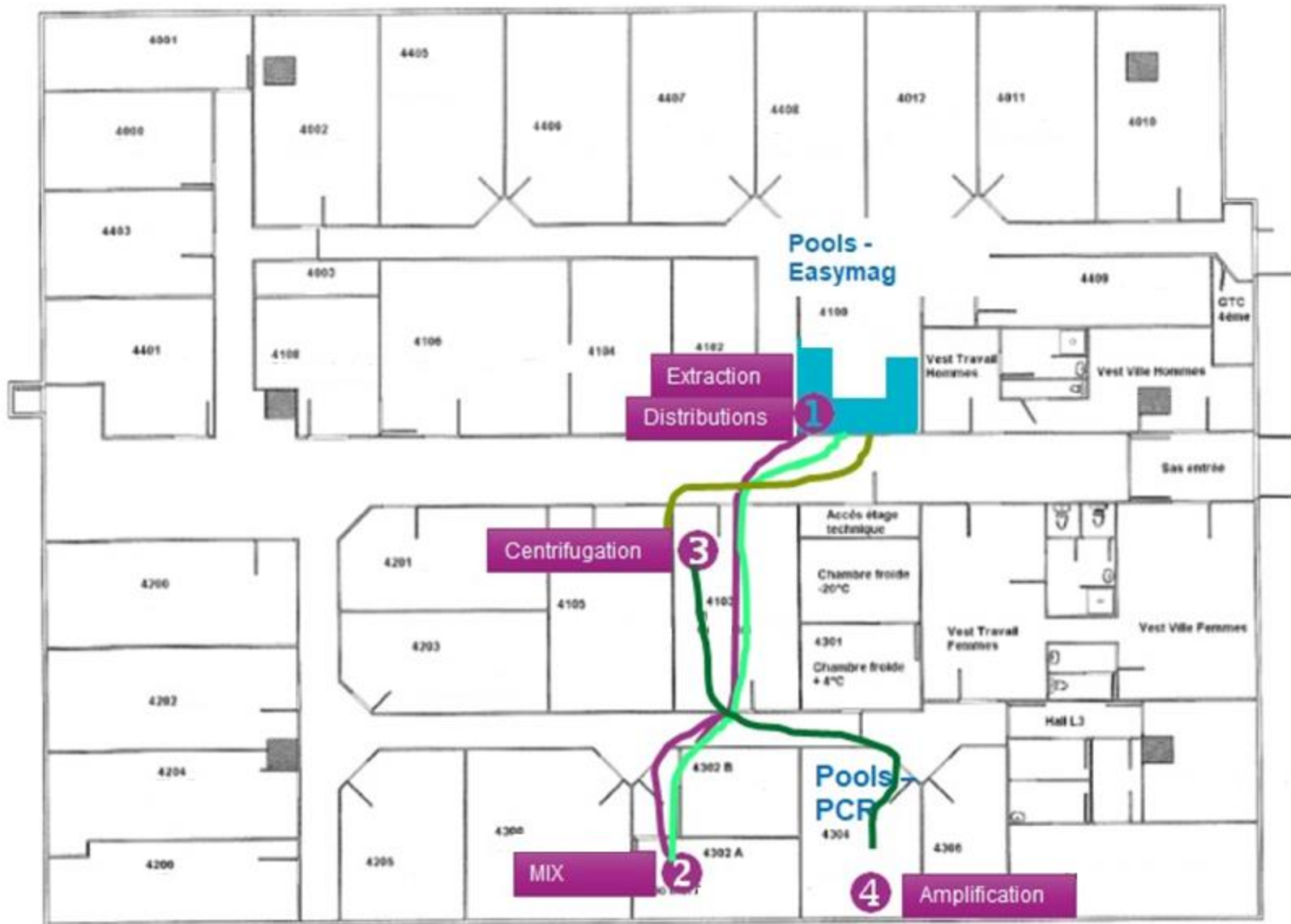
Annexe XIV : Extrait de l'inventaire des réactifs, consommables et verrerie pour le procédé DTM albumines

	A	B	C	D	E	F	O	P
1	Produit	Anal	Etape	Piè	Type d'élé	Nom de l'élé	conditions de stockage	emplacement de stockage à
107	Albumine	DTM	2, Prélèvement échantillon	4201	Consommable	Tube 5 ml PS fond rond 75 x 13 mm cape rentrante rouge irr x 2000 (LABELIANS ref TH5SPS)	T°C ambiante	4201
108	Albumine	DTM	2, Prélèvement échantillon	4201	Petit matériel	portoir à tubes hémolyse	NA	
109	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Petit matériel	Agitateur magnétique	NA	
110	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Verrerie	Eprouvette 1 litre	NA	
111	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Equipement	Producteur d'eau de qualité 1	NA	4106
112	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Réactif	Phosphate disodique dihydraté	T°C ambiante	4105
113	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Réactif	Phosphate monosodique monohydraté	T°C ambiante	4105
114	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Réactif	Chlorure de sodium	T°C ambiante	4105
115	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Petit matériel	Spatule de pesée	NA	4102
116	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Consommable	Coupelle pesée 89x89x25.4mm	NA	4102
117	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Verrerie	flacon en verre 1L avec bouchon	NA	
118	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Consommable	Membrane durapore pvdf hydrophile 0,45 µm 47 mm blanc plain x 100 (SIGMA MERCK ref HVLP04700)	NA	4102
119	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Verrerie	fiolle de filtration + réservoir	NA	
120	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Petit matériel	pompe à vide	NA	
121	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Consommable	gants en nitrile	NA	4102
122	Albumine	DTM	1, Solution de rincage coloré	4102	Réactif	Ethanol absolu	T°C ambiante	4105
123	Albumine	DTM	1, Préparation phase mobile	4102	Equipement	Balance de précision 1/100 + imprimante	NA	4102
124	Albumine	DTM	3, Analyse HPLC	4010	Réactif	Albumine humaine BRP	2-8°C	4301
125	Albumine	DTM	3, Analyse HPLC	4010	Consommable	vial HPLC	NA	4010
126	Albumine	DTM	3, Analyse HPLC	4010	Consommable	bouchon vial HPLC	NA	4010
127	Albumine	DTM	3, Analyse HPLC	4010	Petit matériel	portoir à vials HPLC	NA	4010
	Albumine	DTM	3, Analyse HPLC	4010	Consommable	Insert en verre désactivé à fond conique 250 µl avec pied en polymère x 100 (Agilent ref 5181-	NA	4010

Annexe XV : schéma détaillé des étapes du procédé DTM albumine



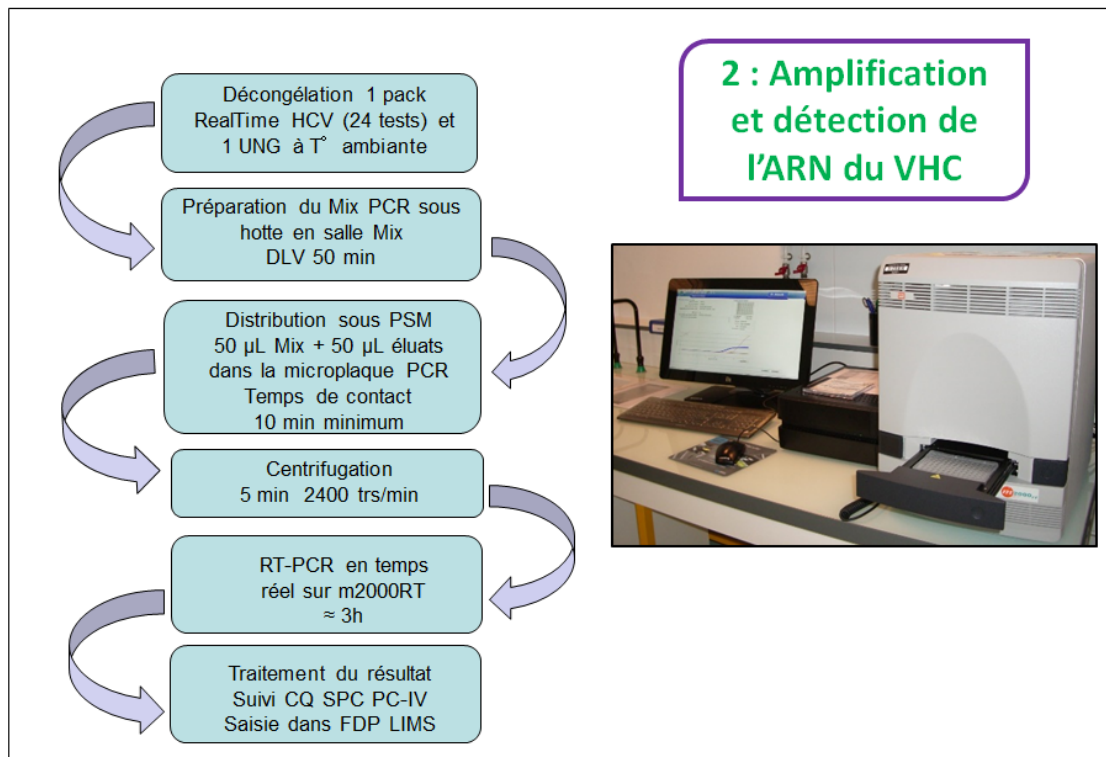
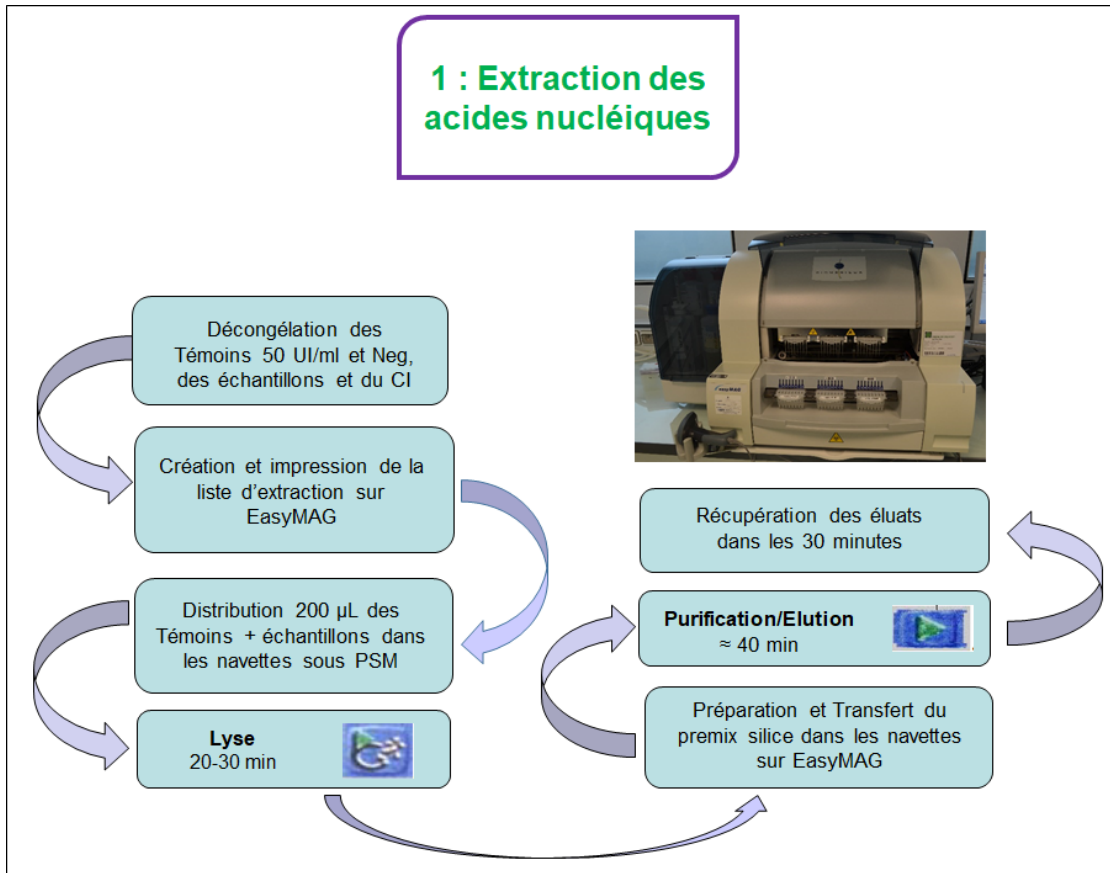
Annexe XVI : Implantation des équipements et déplacements dans le laboratoire de Lyon pour le procédé PCR VHC



Annexe XVII : Extrait de l'inventaire des réactifs, consommables et verrerie pour le procédé PCR VHC

	A	B	C	D	E	F	O	P
1	Produit	Anal	Etape	Pièce	Type d'élé	Nom de l'élément	conditions de stockage	emplacement de stockage à
2	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Réactif	Standard	-80°C	4103
3	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Réactif	Eau nuclease free	T°C ambiante	4100
4	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Réactif	Témoin 50 UI/ml	-80°C	4103
5	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Réactif	Plasma Negatif Octaplas	-20°C	Ch froide -20°C
6	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Réactif	Témoin Négatif	-80°C	4103
7	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Consommable	Tube Falcon 15ml sterile	NA	4100
8	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Consommable	Cryotubes Sarstedt RNAse free	NA	4100
9	Pools	PCR	1,Extraction	4103	Equipement	Congelateur -80°C	NA	4103
10	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 100-1000	NA	4100
11	Pools	PCR	2,MIX	4302 A	Petit Matériel	Pipette 100-1000	NA	4302 A
12	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 20-200	NA	4100
13	Pools	PCR	2,MIX	4302 A	Petit Matériel	Pipette 20-200	NA	4302 A
14	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 10-100	NA	4100
15	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 10-100	NA	4100
16	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 0.5-10	NA	4100
17	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 0.5-10	NA	4100
18	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 2-20	NA	4100
19	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 2-20	NA	4100
20	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 2-20	NA	4100
21	Pools	PCR	1,Extraction	4100	Petit Matériel	Pipette 2-20	NA	4100
22	Pools	PCR	3,Centrifugation	4103	Equipement	Centrifugeuse tubes	NA	4103
23	Pools	PCR	3,Centrifugation	4103	Equipement	Centrifugeuse plaque	NA	4103
24	Pools	PCR	2,MIX	4302 A	Equipement	Hotte	NA	4302A

Annexe XVIII : Schéma détaillé des étapes du procédé PCR VHC



Annexe XIX : Extrait du QCM sur le procédé PCR VHC

QCM 1 : A propos des généralités de la PCR VHC, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Le matériel utilisé doit être commun à plusieurs activités différentes
- B : Toutes les manipulations s'effectuent sous PSM avec des gants
- C : Il faut éviter les contaminations croisées en respectant un sens de circulation défini
- D : Un opérateur peut réaliser 2 essais dans une même journée
- E : Il est nécessaire de changer de blouse entre l'étape d'extraction et l'étape d'amplification

QCM 2 : A propos de l'extraction des acides nucléiques du VHC, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Les échantillons ne sont pas centrifugés après décongélation
- B : Les réactifs sont scannés avant d'être installés dans l'équipement
- C : Les échantillons et les témoins sont distribués aléatoirement dans les navettes
- D : Une étape de lyse est nécessaire pour extraire les acides nucléiques
- E : Le volume d'élution et le volume de matrice (=pool de plasma) doivent être vérifiés après la création de la liste de travail sur l'équipement

QCM 3 : A propos de la préparation du premix, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Un premix est préparé pour toutes les navettes
- B : Le premix est préparé à partir du contrôle interne VHC, du Buffer 3 et de la silice
- C : Le volume de premix distribué dans les navettes est aléatoire
- D : La silice une fois ouverte, peut se conserver 14 jours à 2°C-8°C
- E : Le premix se conserve 14 jours à 2°C-8°C

QCM 4 : A propos de l'extraction des ARN du VHC, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Les billes de silice magnétique capturent les acides nucléiques
- B : Les éluats doivent être récupérés dans les 30 minutes après la fin de l'extraction
- C : Les peignes d'aspiration sont décontaminés pour la prochaine analyse
- D : Le réservoir à déchets est vidé automatiquement à la fin de chaque analyse
- E : Un rinçage à l'eau de javel du réservoir à déchets est obligatoire à la fin de chaque analyse

QCM 5 : A propos de l'amplification de l'ARN du VHC, quelles affirmations sont vraies ?

- A : Le mix est préparé à partir d'un kit
- B : Le kit contient un réactif d'activation, une enzyme et des oligonucléotides
- C : Le mix est vortexé puis centrifugé avant d'être distribué dans la microplaque
- D : l'UNG permet d'éliminer l'uracile de l'ADN et de l'ARN
- E : Le mix doit être utilisé dans les 50 minutes après sa préparation

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

Résumé :

Ce travail propose une stratégie générale pour l'accompagnement d'un transfert d'activité d'un laboratoire de contrôle qualité de médicaments en se basant sur les principes de gestion du risque.

Dans un premier temps, une analyse de la criticité des procédés du site à transférer a permis de prioriser les procédés transférés. Puis, une méthodologie et un protocole de transfert ont été rédigés à l'aide de guides et de normes édités par des organismes internationaux tels que l'OMS ou l'EDQM.

D'autre part, les procédés transférés ont été étudiés afin de mettre en évidence les points critiques et les facteurs influençant.

Enfin, des outils de transmission des compétences ont été développés pour aider les agents à maîtriser les techniques analytiques transférées.

L'application de la méthode à trois procédés analytique est présentée dans le cadre du transfert d'activité entre deux laboratoires de contrôle de l'ANSM.

Mots clés : transfert analytique, transfert de compétences, contrôle qualité, gestion du risque